

Prise en charge du zona

Mise à jour janvier 2005

(Date de recherche jusqu'au 1^{er} décembre 2004)

Une information surlignée signifie qu'il y a des modifications dans la Fiche de transparence

Traitement local de la névralgie post-herpétique

Une synthèse méthodique¹ a été trouvée sur l'utilisation locale de capsaïcine en cas de douleurs chroniques. Elle ne donne pas de résultats séparés pour la névralgie post-herpétique. Il n'y a pas de nouvelles données quant à l'effet de la capsaïcine utilisée localement dans la névralgie post-herpétique.

Références

1. Mason L, Moore A, Derry S. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. BMJ 2004; 328: 991-5.

LES FICHES DE TRANSPARENCE

But

Les fiches de transparence ont pour but d'aider le médecin et le pharmacien à faire la balance entre les avantages et les inconvénients des différentes options de traitement possibles pour un problème spécifique. L'accent est mis sur le traitement de pathologies courantes dont l'évaluation a été faite au moyen d'études *randomisées sur base de critères de jugement forts* (études chez des patients, avec un groupe de contrôle et avec les taux de mortalité, de morbidité, d'effets indésirables et de qualité de vie comme critères d'évaluation). Vu que différents groupes de médicaments sont comparés entre eux, les fiches de transparence constituent un complément au Répertoire Commenté des Médicaments et aux Folia Pharmacotherapeutica.

Méthodologie

▪ RUBRIQUES PROPOSEES SYSTEMATIQUEMENT

Dans ces fiches de transparence, le lecteur trouvera en premier lieu des informations pharmacothérapeutiques. Cependant, plusieurs autres rubriques y figureront de manière systématique. Ainsi, l'*épidémiologie* et l'*évolution spontanée* seront mentionnées brièvement pour chaque problème. Les *options non médicamenteuses* seront également brièvement prises en compte. Le traitement médicamenteux peut avoir différents *objectifs*. C'est pourquoi on mentionnera chaque fois si une amélioration des symptômes, un ralentissement de l'évolution de la maladie ("disease modifying") ou une éviction des complications à long terme peuvent être obtenus. L'évaluation d'un traitement peut se faire de manière très différente. C'est pourquoi nous souhaitons expliquer chaque fois brièvement et clairement au lecteur quels sont les critères de jugement idéaux et quels sont ceux utilisés dans les études. Les deux rubriques principales mentionnent l'effet obtenu avec le médicament *par rapport au placebo* et les résultats des *études comparatives*. De plus, les *effets indésirables* et les *interactions* les plus importants sont cités brièvement. Enfin, une comparaison du coût des différentes options de traitement est donnée.

▪ SOURCES UTILISEES SYSTEMATIQUEMENT

Il a été décidé de consulter systématiquement des sources "evidence-based" facilement accessibles et non liées à une discipline: en premier lieu 'Clinical Evidence' et 'Cochrane Library', des sources rassemblant les résultats d'études randomisées, de méta-analyses et de revues systématiques. Dans une seconde phase, ont été consultées des revues affiliées à l'International Society of Drug Bulletins. Celles-ci visent à fournir des informations indépendantes sur les médicaments. Pour qu'aucune étude récente importante ne soit omise, nous avons consulté les cinq dernières années de cinq revues principales (BMJ, Lancet, JAMA, N Eng J M, Archives Internal Medicine) et de revues donnant des commentaires critiques sur les résultats d'études randomisées (Folia Pharmacotherapeutica, Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Minerva). L'information est contrôlée en fonction des directives nationales et internationales. Des experts dans le domaine traité et le bureau de rédaction des Folia Pharmacotherapeutica ont donné leur avis sur le texte.

La prise en charge du zona

Octobre 2003

Table des matières

Résumé et conclusions	2
1. Définition et épidémiologie	4
2. Evolution naturelle - Objectif du traitement	4
3. Critères de jugement pertinents dans l'évaluation de la thérapie	5
4. Options thérapeutiques	6
5. Traitement des douleurs et guérison des lésions cutanées en phase aiguë	7
6. Traitement de l'herpès zoster ophtalmique	11
7. Prévention des douleurs post-herpétiques	12
8. Traitement de la névralgie post-herpétique	15
9. Comparaison des prix	19
10. Effets indésirables, contre-indications et interactions	22
Bibliographie	24

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

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

Cette fiche de transparence ne traite que du zona rencontré chez des patients immunocompétents. Chez les patients atteints de sida ou en cas d'immunosuppression, le contexte est totalement différent et rend évidente la nécessité d'un traitement plus agressif.

Chez les patients immunocompétents, le zona peut être considéré globalement comme une maladie bénigne. En cas de zona important, la possibilité de sida ne doit pas être oubliée, mais en général, la recherche d'une pathologie sous-jacente est superflue. La plupart des médecins surestiment probablement la prévalence de la névralgie post-zonale grave sur base des résultats des études disponibles; ceci s'explique d'une part par la publication de résultats obtenus dans des groupes sélectionnés (Cliniques de la douleur) et d'autre part par le petit nombre de patients atteints de névralgie post-herpétique rebelle.

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

La douleur aiguë

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

risque de la dissémination du zona sous corticostéroïdes, il convient toujours de mettre en balance les avantages et les inconvénients d'un tel traitement. L'application locale d'*idoxuridine* semble aussi avoir une efficacité limitée mais ce produit n'est pas disponible en Belgique sous une forme adaptée.

L'herpès zoster ophtalmique

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

La prévention de la névralgie post-herpétique

L'administration d'*antiviraux* dans les 72 heures suivant l'apparition des éruptions semble raccourcir un peu la durée de la névralgie post-herpétique. L'utilité d'une administration après 72 heures n'est pas connue. L'influence sur l'incidence et sur l'intensité (et c'est un point crucial !) de la douleur n'est pas claire. Sur base des données épidémiologiques, il est justifié de limiter l'administration préventive aux personnes de plus de 60 ans, mais un remboursement est déjà possible à partir de 50 ans. Les différences cliniques significatives entre les antiviraux devraient être étudiées de façon plus approfondie dans des recherches indépendantes, car les données actuelles sont insuffisantes. Des études comparant l'efficacité préventive des *antidépresseurs tricycliques* à faibles doses (amitriptyline 25 mg) et des antiviraux paraissent souhaitables. L'application locale d'*idoxuridine* pendant l'éruption pourrait réduire le risque de névralgie post-herpétique.

Le traitement de la névralgie post-herpétique

Le traitement de la névralgie post-herpétique n'est pas simple et n'a pas été suffisamment étudié. En général, l'efficacité des *analgésiques* est décevante et le passage aux narcotiques n'est pas évident en cas de douleurs chroniques dans une population âgée. Un grand nombre d'études ont été réalisées dans des cliniques de la douleur chez des patients atteints de douleur tenace. A l'heure actuelle, aucun traitement ne semble vraiment satisfaisant. C'est pour les *antidépresseurs tricycliques* que nous possédons la plus grande expérience. Après 3 à 6 semaines, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, désipramine ou nortriptyline à doses élevées) entraînent une diminution de la douleur chez 50% des patients. Environ 15% des patients ont rapporté une diminution importante ou une disparition complète de la douleur. Le nombre d'études est cependant limité. Un résultat comparable serait obtenu avec certains *antiépileptiques* dont la gabapentine, disponible depuis peu, a été la mieux

étudiée. En Belgique, la névralgie post-herpétique est acceptée comme indication dans la notice de la gabapentine mais l'épilepsie est le seul critère de remboursement reconnu (septembre 2003). Des études comparatives entre les antidépresseurs et les anti-épileptiques dans des populations non sélectives s'avèrent nécessaires. Ici également, des *traitements locaux* seraient les bienvenus. Des résultats bénéfiques sont rapportés avec la capsïcine et la lidocaïne, mais des études supplémentaires s'avèrent nécessaires afin de situer leur place exacte.

1. Définition et épidémiologie

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

Une personne sur cinq est atteinte d'herpès zoster au cours de sa vie. En Belgique, l'incidence moyenne du zona en médecine générale s'élève à 4 pour 1000 patients par an¹⁰. Le taux d'incidence augmente avec l'âge. Au Royaume-Uni, il augmente de moins de 2 pour 1000 par an chez les personnes de moins de 50 ans à 11 pour 1000 pour les personnes de plus de 80 ans^{1a}.

La névralgie post-herpétique est définie comme une douleur dans le dermatome affecté qui persiste plusieurs semaines, voire plusieurs mois après la disparition des lésions cutanées. Cette douleur varie de la sensation de brûlure ou de prurit aux dysesthésies. Il n'existe pas d'unanimité sur le moment à partir duquel les douleurs sont considérées comme «douleurs post-herpétiques». Ceci explique que, selon les définitions utilisées dans les études, l'estimation du taux d'incidence des douleurs post-herpétiques peut varier. Une «douleur importante 3 mois suivant l'apparition des lésions cutanées» est considérée comme une définition et un critère d'évaluation¹¹. Le développement d'une névralgie post-herpétique sera probable s'il existe douleur persistante jusqu'à plus de 4 à 6 semaines après l'apparition des lésions cutanées⁹. Le risque de développer une névralgie post-herpétique augmente également avec l'âge. Dans une étude britannique^{1a}, réalisée en médecine générale, l'incidence de la douleur 1 mois après l'apparition des lésions cutanées, a été étudiée de façon rétrospective. L'incidence était rare chez les patients de moins de 50 ans, elle était de 20% chez les patients âgés de 60 à 65 ans et de 34% chez les personnes de plus de 80 ans (voir aussi point 2). Des facteurs de risque autres que l'âge n'ont pas été démontrés.

Certaines d'études utilisent le terme 'douleur liée à l'herpès zoster'. Cette définition ne fait pas de différence entre les douleurs aiguës et chroniques (voir point 3).

2. Evolution naturelle - Objectif du traitement

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

Une étude islandaise de bonne qualité méthodologique, réalisée à grande échelle, a étudié la durée des douleurs post-herpétiques depuis l'apparition des premières lésions cutanées (l'observation de 100.000 personnes durant 7 ans, avec 421 cas de zona). Puisque 96% des patients n'ont pas été traités par des antiviraux, cette étude donne un bon aperçu de l'évolution naturelle de la maladie chez des patients en médecine générale (voir tableau ci-dessous). Le plus surprenant est que des douleurs post-herpétiques sévères n'ont pas été observées chez les patients de moins de 60 ans dans cette étude. Lors d'un suivi de 7 ans, aucun cas de récurrence de névralgie post-herpétique n'a été observé^{1a,3a,11}.

Prévalence et gravité des névralgies post-herpétiques 1, 3 et 12 mois après l'apparition de l'herpès zoster dans les différents groupes d'âge¹¹.

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

Objectifs du traitement du zona:

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

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

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

4. Options thérapeutiques

Options thérapeutiques en phase aiguë de l'herpès zoster

Non médicamenteuses



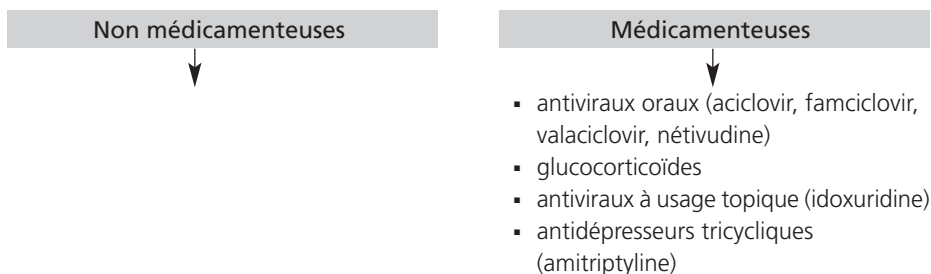
- traitement des lésions cutanées
- soulagement de la douleur (applications de glace, calamine, pansements humides)

Médicamenteuses

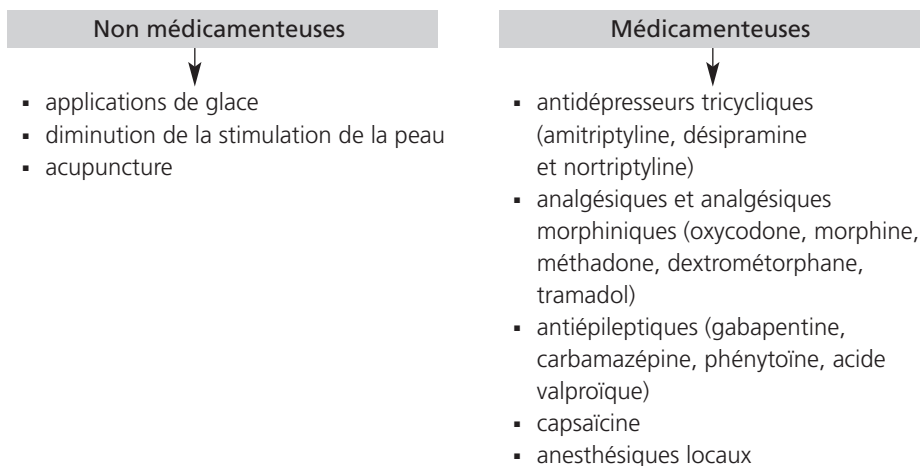


- antiviraux oraux (aciclovir, famciclovir, valaciclovir)
- antiviraux à usage topique (idoxuridine)
- glucocorticoïdes

Options thérapeutiques pour la prévention de la névralgie post-herpétique



Options thérapeutiques pour le traitement de la névralgie post-herpétique



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

Les antiviraux oraux, administrés dans les 72 heures suivant l'apparition des lésions cutanées pendant 7 jours, sont peu voire non efficaces dans le traitement des douleurs aiguës en cas de zona. Dans les semaines suivantes («toutes les douleurs liées au zona») l'efficacité des antiviraux est limitée.

Pour la réduction de la douleur, les glucocorticoïdes, administrés dans les 72 heures après l'apparition des lésions cutanées sont plus efficaces que le placebo. Cet effet se limite aux 2 à 4 premières semaines. La dissémination du virus herpès zoster ne semble pas être un problème, mais il est nécessaire de contrebalancer les avantages et les inconvénients de toute corticothérapie.

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

Traitement non médicamenteux

Traitement des lésions cutanées

Des douches et bains à l'eau tiède et au savon ou avec une solution dermatologique ne contenant pas d'antiseptique, sont recommandés 1 à 2 fois par jour pour assurer les soins locaux des lésions cutanées⁸. La chlorhexidine en solution aqueuse est utile pour la prévention des surinfections. D'autres produits (poudre, crème, pommade ou gel) ne sont pas indiqués, de même que les antibiotiques à usage topique⁸. Aucune étude n'a été retrouvée sur l'efficacité de l'éosine.

Soulagement de la douleur

L'application de glace et des pansements humides et l'administration de la calamine semblent utiles pour soulager les symptômes à court terme⁸.

Traitement médicamenteux

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Antiviraux oraux

Aciclovir

L'efficacité de l'aciclovir sur la douleur aiguë est limitée⁴. Dans certaines études, l'aciclovir pourrait être plus efficace que le placebo en ce qui concerne la réduction de la douleur 1 mois après l'apparition des lésions cutanées, mais les résultats des synthèses méthodiques ne sont pas concluants^{1a,1b,12}.

Famciclovir

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

Une diminution plus rapide des douleurs par rapport au placebo n'a été observée avec les deux posologies de famciclovir que dans un sous-groupe de patients présentant plus de 50 lésions cutanées. Cette analyse de sous-groupes n'est cependant pas reprise dans le protocole de l'étude; les résultats doivent donc être interprétés avec la plus grande prudence⁴.

Valaciclovir

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

Antiviraux à usage topique

Un traitement local par l'idoxuridine semble plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur aiguë mais les études sont de faible qualité méthodologique (3 RCT, 242 patients)^{1a,13}. Aucun effet indésirable important n'a été rapporté.

Dans ces études, la solution d'idoxuridine à 40% a été utilisée à raison de 2 applications par jour pendant 4 jours.

NB: En Belgique, seuls les petits conditionnements de maximum 5 ml sont disponibles. De ce fait, l'usage du produit en cas d'herpès zoster est peu pratique et coûteux.

Glucocorticoïdes (associés ou non à des antiviraux)

Un traitement par glucocorticoïdes a entraîné une diminution de la douleur aiguë (2 RCT).

Chez des patients présentant des douleurs au moins modérées, l'association de prednisolone et d'aciclovir s'est montrée efficace pour améliorer la douleur et les lésions cutanées, et ce au cours des deux premières semaines (1 RCT, 400 patients; 40 mg par jour pendant 3 semaines avec réduction progressive de la dose). Au septième jour de traitement, la douleur moyenne avait diminué de 1,4 points (sur une échelle de 0 à 5 points) dans le groupe sous prednisolone + aciclovir et de 1,0 point dans le groupe traité par l'aciclovir seul. Au 14ème jour, la douleur avait diminué de respectivement 1,8 et 1,5 points en moyenne. Après les deux premières semaines, aucun bénéfice n'a pu être démontré. Aucune différence entre les traitements n'a été constatée en ce qui concerne le temps nécessaire pour obtenir une guérison complète¹⁴.

Dans la deuxième RCT, les patients de plus de 50 ans ont été traités dans les 72 heures par la prednisone, associée ou non à l'aciclovir. Les patients traités par l'association des deux médicaments ont une chance 2,3 fois plus élevée d'être soulagés de la douleur après un mois par rapport aux patients traités seulement par la prednisone (1 RCT, 208 patients; 60 mg par jour pendant 3 semaines avec un schéma de réduction progressive de la dose). De plus, par rapport aux patients qui n'ont pas été traités par prednisone, ils peuvent s'endormir plus rapidement sans douleur et arrêter plus rapidement le traitement antalgique. Une guérison complète a été obtenue le plus rapidement par une association de l'aciclovir et de prednisone^{4,15}.

Dans certaines recommandations, les auteurs concluent que les avantages d'une corticothérapie ne contrebalancent pas les risques⁹, notamment celui d'une dissémination du virus de l'herpès zoster. Parmi l'ensemble des patients dans les études mentionnées ci-dessus (608 patients), une dissémination des lésions cutanées a été mentionnée chez deux patients traités par 60 mg de prednisone sans aciclovir et chez un patient qui n'a pas été traité par la prednisone mais bien par l'aciclovir^{1a}.

Autres médicaments

Aucune étude concernant l'utilisation des analgésiques en cas de douleur en phase aiguë de l'herpès zoster, n'a été retrouvée.

L'adénosine monophosphate, l'amantadine et la lévodopa ont montré une efficacité limitée sur les symptômes aigus (quelques RCT de petite taille). Cependant, d'autres études supplémentaires sont nécessaires. L'efficacité de la cimétidine et de l'inosine pranobex a été étudiée mais sans bénéfice démontré^{1a}.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MEDICAMENTS

Comparaison de l'efficacité des antiviraux oraux entre eux

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

Famciclovir versus aciclovir

L'efficacité du famciclovir administré selon trois schémas différents (250 mg, 500 mg ou 750 mg 3 fois par jour) a été comparée à celle de l'aciclovir (800 mg 5 fois par jour) chaque fois avec une durée de traitement de 7 jours. Administré aux doses les plus élevées et aux doses les plus faibles, le famciclovir n'est pas plus efficace que l'aciclovir pour raccourcir la durée des douleurs liées au zona. Seule la dose de 500 mg 3 fois par jour a semblé entraîner une guérison plus rapide de la douleur liée au zona chez l'ensemble des patients. Chez les personnes de plus de 50 ans, seule la dose la plus faible de famciclovir a entraîné une amélioration. Les auteurs ne mentionnent pas précisément la grandeur de cette différence et ne donnent pas d'explication pour le manque d'efficacité des doses élevées. Aucune différence n'a été constatée entre le famciclovir et l'aciclovir en ce qui concerne la guérison des lésions cutanées. Les effets indésirables de famciclovir et de l'aciclovir et leur incidence sont comparables (1 RCT, 545 patients)^{3b,4,16}.

Valaciclovir versus aciclovir

Dans une étude comparative à grande échelle, le valaciclovir (1000 mg, 3 fois par jour pendant 1 ou 2 semaines) a semblé raccourcir de 1 à 2 semaines la durée médiane de «toute douleur liée au zona» par rapport à l'aciclovir (800 mg, 5 fois par jour pendant 7 jours). Lors d'un traitement d'une semaine par l'aciclovir, la durée médiane des douleurs liées au zona a été de 51 jours, tandis que la durée médiane

a été de 38 jours pour le valaciclovir administré pendant 1 semaine et de 44 jours pour le valaciclovir administré pendant 2 semaines. Il n'y a pas eu de différence entre les deux produits en ce qui concerne la guérison des lésions cutanées. La nature et l'incidence des effets indésirables ont été comparables (1 RCT, 1 141 patients de plus de 50 ans)^{1a,4,5,12,16}.

Il semble que les groupes traités n'étaient pas comparables au début de l'étude¹², ce qui pourrait expliquer qu'un traitement de 14 jours par le valaciclovir ait été moins efficace qu'un traitement d'une semaine. Il n'est pas évident que cet élément puisse influencer les résultats de la comparaison avec l'aciclovir.

Idoxuridine à usage topique versus aciclovir par voie orale

Après un mois, l'application locale d'idoxuridine a semblé plus efficace que l'aciclovir par voie orale pour diminuer la douleur (respectivement 5 applications d'idoxuridine en solution à 40% pendant 5 jours et 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours d'aciclovir). L'idoxuridine n'a pas entraîné d'effets indésirables importants^{1a,13}.

NB: En Belgique, seuls les petits conditionnements de maximum 5 ml sont disponibles. De ce fait, l'usage du produit en cas d'herpès zoster est peu pratique et coûteux.

Antiviraux oraux versus idoxuridine ou versus glucocorticoïdes

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

6. Traitement de l'herpès zoster ophtalmique

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

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Aciclovir par voie orale

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

douleurs a diminué de 30%. Après 6 mois, 20% de patients en plus ne présentent plus de douleur^{4,6,12}.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MEDICAMENTS

Antiviraux oraux entre eux

Le famciclovir (1 RCT; 500 mg 3 fois par jour) et le valaciclovir (1 RCT; 1000 mg 3 fois par jour) ne semblent pas plus efficaces que l'aciclovir en cas d'herpès zoster ophtalmique⁶.

Aciclovir à usage topique versus aciclovir par voie orale

Au doses habituelles, l'aciclovir est plus efficace lorsqu'il est administré par voie orale que localement pour la prévention des complications oculaires (1 RCT)⁶. L'addition d'aciclovir à usage ophtalmique au traitement oral n'a pas démontré une efficacité supplémentaire.

7. Prévention des douleurs post-herpétiques

On ne sait pas bien si une prophylaxie antivirale peut influencer *la fréquence* et *l'intensité* de la névralgie post-herpétique. Il semble toutefois qu'en présence d'une névralgie post-herpétique, il soit possible d'en raccourcir *la durée*.

L'âge du patient est déterminant pour savoir si une prophylaxie de la névralgie post-herpétique est indiquée. Dans des études cliniques, l'efficacité d'un traitement par antiviral a été démontrée chez les patients de plus de 50 ans qui se présentent dans les 72 heures après l'apparition de l'éruption. Dans des études épidémiologiques cependant, des douleurs post-herpétiques sévères n'ont été observées que très rarement chez les patients de moins de 60 ans. Un traitement par antiviraux semble donc le plus pertinent après l'âge de 60 ans.

Le traitement préventif par antidépresseurs tricycliques à faibles doses a été peu étudié mais les résultats semblent positifs.

NB: Les études considérant «toute douleur liée au zona» comme critère d'évaluation principal sont reprises aussi bien dans le paragraphe sur la douleur aiguë (voir point 5) que dans ce paragraphe-ci (point 7).

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Aciclovir

L'efficacité de l'aciclovir dans la prévention de la névralgie post-herpétique est difficile à évaluer sur base des études disponibles.

D'après 3 synthèses méthodiques^{2,12,13} et deux versions consécutives de Clinical Evidence^{1a,1b} les résultats ne sont pas concluants en ce qui concerne la présence de douleurs après trois mois. L'efficacité de l'aciclovir à une dose habituelle a été étudiée dans 4 RCT (847 patients; 800 mg, 5 fois par jour pendant 7 jours). Les 2 études démontrant un effet positif incluent un nombre limité de patients et peuvent surestimer l'efficacité du traitement par défaut d'analyse 'intention to treat' (les abandons n'ont pas été inclus dans l'analyse). Les effets indésirables les plus importants, tels que nausées et céphalées, surviennent aussi fréquemment sous placebo que sous aciclovir.

Famciclovir

En ce qui concerne le traitement préventif par le famciclovir, 1 seule RCT (419 patients) a été retrouvée. La névralgie post-herpétique est définie ici comme «toute douleur persistante dès la disparition des lésions cutanées». Un traitement par le famciclovir (500 ou 750 mg 3 fois par jour, pendant 7 jours) raccourcit la *durée* médiane de la névralgie post-herpétique d'environ 4 mois à 2 mois. Cet effet favorable n'a été démontré que chez les patients de plus de 50 ans. Le famciclovir n'a aucun effet sur l'*incidence* de la névralgie post-herpétique. Il faut remarquer ici que les données n'ont pas été analysées selon le principe de «l'intention to treat» et que l'efficacité du famciclovir a donc pu être surestimée. L'effet sur l'*intensité* de la douleur et sur l'utilisation d'analgésiques n'a pas été étudié, ce qui est regrettable. Les céphalées et les nausées sont les effets indésirables les plus fréquents. L'incidence des effets indésirables est comparable dans le groupe traité par famciclovir et dans le groupe traité par placebo^{1a,3b,4,18}.

Valaciclovir

Aucune étude contrôlée par placebo n'a été retrouvée concernant l'efficacité du valaciclovir dans la prévention des douleurs post-herpétiques.

Antidépresseurs tricycliques

Chez les patients de plus de 60 ans, l'administration d'amitriptyline à faible dose dans les 48 heures (25 mg par jour, pendant 90 jours) semble plus efficace qu'un placebo après 6 mois pour prévenir la névralgie post-herpétique (16% pour l'amitriptyline versus 35% pour le placebo; réduction absolue du risque = 19%, 95% IC de -0.3% à + 39%; $p < 0.05$)* (1 RCT, 72 patients).

NB: En Belgique, la prévention des douleurs post-herpétiques n'est pas reprise comme indication dans les notices scientifiques de l'amitriptyline.

* En raison du nombre restreint de patients, ce résultat donne une valeur p significative¹², mais l'intervalle de confiance est à la limite de la non-signification^{1a} (c.à.d. que le zéro est situé entre les limites de l'intervalle de confiance).

Glucocorticoïdes

L'administration de glucocorticoïdes durant la phase aiguë du zona n'est pas efficace dans la prévention de la névralgie post-herpétique après 3 et 6 mois (6 RCT, n=840)^{1a,12}.

Idoxuridine à usage topique

Après 6 mois, un traitement local par l'idoxuridine (en solution à 40%, 2 fois par jour pendant 4 jours) n'est pas plus efficace dans la prévention de la névralgie post-herpétique qu'un placebo. Dans une population de 242 patients, aucun effet indésirable important n'a été rapporté (3 RCT de faible qualité méthodologique)^{1a,13}.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Valaciclovir versus aciclovir

Chez les patients de plus de 50 ans, le valaciclovir (1000 mg, 3 fois par jour pendant 1 ou 2 semaines) semble raccourcir la *durée* médiane de « toute douleur liée au zoster » par rapport à l'aciclovir (800 mg, 5 fois par jour pendant 7 jours) (voir aussi point 5)⁵. Après 6 mois, 19% des patients traités par le valaciclovir présentaient des douleurs post-herpétiques versus 25% des patients traités par l'aciclovir^{1a}. Cependant, aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne *l'intensité* de la douleur ou la qualité de la vie⁴. La nature et l'incidence des effets indésirables ont été comparables^{1a,5}.

Famciclovir versus aciclovir

Un traitement de 7 jours par le famciclovir (250 mg, 500 mg ou 750 mg, 3 fois par jour) a été comparé à l'aciclovir (800 mg, 5 fois par jour) (1 RCT, 545 patients). Par rapport à l'aciclovir, le famciclovir administré aux doses les plus élevées et aux doses les plus faibles, n'est pas plus efficace pour raccourcir la *durée* de la douleur liée au zoster. Seule une dose de 500 mg 3 fois par jour semble entraîner une guérison plus rapide de la douleur liée au zoster chez l'ensemble des patients. D'autre part, chez les personnes de plus de 50 ans, seule la dose la plus faible de famciclovir entraîne une amélioration. Les auteurs ne mentionnent pas précisément la grandeur de cette différence et ne donnent pas d'explication pour le manque d'efficacité des doses élevées. Les effets indésirables du famciclovir et de l'aciclovir et leur incidence sont comparables^{3b,4,16}.

Valaciclovir versus famciclovir

Chez les patients de plus de 50 ans, le valaciclovir (1g, 3 fois par jour pendant 7 jours) est aussi efficace que le famciclovir (500 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours) pour la prévention de la névralgie post-herpétique. La durée médiane de « la douleur liée au zoster » ne diffère pas d'un produit à l'autre et elle s'élève à 42 jours après un traitement par valaciclovir versus 49 jours après un traitement par famciclovir (1 RCT, 597 patients).

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont les céphalées et les nausées. Ils surviennent avec la même fréquence avec le valaciclovir qu'avec le famciclovir^{1a,19}.

Nétivudine versus aciclovir

La nétivudine, un autre antiviral, n'a pas été plus efficace que l'aciclovir dans la prévention de la névralgie post-herpétique (1 RCT, 511 patients)^{1a}. La nétivudine n'est pas commercialisée en Belgique.

Idoxuridine à usage topique versus aciclovir par voie orale

En phase aiguë, le nombre de patients présentant une névralgie post-herpétique après 6 mois, était moins élevé lors d'une application locale d'idoxuridine (en solution à 40%, 5 applications par jour pendant 5 jours) qu'en cas d'un traitement par l'aciclovir oral (800 mg, 5 fois par jour pendant 7 jours) (1 RCT, 189 patients)^{1a,13}. Cette différence est à la limite de la non-signification (RR: 0,38; IC 95% de 0,13 à 1,00). Aucun effet indésirable important n'a été rapporté^{1a}.

La conclusion de cette étude comparative semble contradictoire avec les résultats d'études comparant l'idoxuridine à usage topique au placebo. Par rapport aux études contrôlées par placebo mentionnées ci-dessus, cette étude-ci est de meilleure qualité méthodologique; la fréquence d'administration a été différente: dans cette étude l'idoxuridine était administré 5 fois par jour versus 2 administrations par jour dans les études contrôlées par placebo^{1a,20}.

NB: En Belgique, seuls les petits conditionnements de maximum 5 ml sont disponibles. De ce fait, l'usage du produit en cas d'herpès zoster est peu pratique et coûteux.

8. Traitement de la névralgie post-herpétique

Un traitement par analgésiques (y compris les analgésiques morphiniques) est souvent insuffisant et n'est pas exempt d'effets indésirables. Les antidépresseurs tricycliques constituent le traitement standard en cas de névralgie post-herpétique, avec une réduction des douleurs sévères chez 50% des patients. Une disparition complète ou une diminution complète a été constatée chez environ 15% des patients. Le nombre d'études de qualité méthodologique suffisante est cependant limité. Par rapport au placebo, l'efficacité de la gabapentine semble plus ou moins comparable à celle des antidépresseurs. Des études comparatives par rapport aux antidépresseurs tricycliques sont cependant nécessaires. Un traitement local par la lidocaïne et par des préparations à base de capsaïcine a démontré un effet favorable mais des études plus approfondies s'avèrent nécessaires afin de situer la place exacte de ce traitement.

Traitement non médicamenteux

Applications de glace

L'application de glace semble soulager les douleurs à court terme⁹.

Réduction de la stimulation de la peau

Vu l'hypersensibilité de la peau, empêcher une stimulation dermique semble réduire les douleurs à court terme. Les vêtements en fibres naturelles causent moins d'irritation que les vêtements synthétiques⁹.

Acupuncture

L'efficacité de l'acupuncture en cas de névralgie post-herpétique a été peu étudiée. Les résultats sont contradictoires^{7,21}.

Traitement médicamenteux

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Aciclovir et autres antiviraux

On ne dispose d'aucune étude démontrant un effet positif de l'aciclovir sur les douleurs post-herpétiques⁴. En ce qui concerne les autres antiviraux, aucune étude n'a été retrouvée non plus.

Antidépresseurs

Antidépresseurs tricycliques

A l'heure actuelle, les antidépresseurs tricycliques sont considérés comme les médicaments les plus efficaces dans le traitement de la névralgie post-herpétique, avec le profil d'effets indésirables le plus favorable⁷.

Après 3 à 6 semaines, l'amitriptyline, la désipramine et la nortriptyline (à une dose quotidienne moyenne de respectivement 65 à 160 mg, 167 mg et 89 mg) entraînent une réduction des douleurs post-herpétiques par rapport au placebo (5 RCT, 238 patients)^{3c,22}. Les patients ont été suivis pendant une courte période de 8 semaines maximum. Les antidépresseurs tricycliques entraînent une diminution des douleurs chez 50% des patients et une diminution totale ou importante de la douleur a été constatée chez environ 15% d'entre eux^{1a,3c}. Les effets indésirables les plus souvent mentionnés sont les effets anticholinergiques (e.a. sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation et rétention urinaire) et l'hypotension orthostatique. Ces effets sont dépendants de la dose^{1a,6,7,22}.

NB: L'indication «Névralgie post-herpétique» n'est pas reprise dans les notices scientifiques belges des antidépresseurs tricycliques.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Dans la littérature consultée, aucune étude n'a été retrouvée sur l'efficacité des ISRS en cas de névralgie post-herpétique.

Analgésiques

Souvent, l'administration par voie orale de l'acide acétylsalicylique, d'AINS ou de paracétamol (associé ou non à la codéine) entraîne un soulagement insuffisant de la douleur, bien que des études spécifiques à ce sujet n'aient pas été retrouvées⁴.

Analgésiques morphiniques

Un effet positif des analgésiques morphiniques a été rapporté occasionnellement.

Oxycodone

Après 4 semaines, l'oxycodone (un dérivé de la codéine à libération prolongée, à une dose quotidienne maximale de 60mg) est plus efficace qu'un placebo pour la réduction des douleurs et pour l'amélioration de la qualité de vie⁷. L'oxycodone entraîne cependant plus d'effets indésirables (1 RCT, 50 patients)^{1a,3c,7}.

NB: L'oxycodone n'est pas disponible en Belgique.

Morphine et méthadone

La morphine et la méthadone sont plus efficaces qu'un placebo pour soulager la névralgie post-herpétique (1 RCT, 71 patients, dose quotidienne moyenne de respectivement 91 mg et 15 mg). Cependant, le nombre d'abandons est plus élevé dans le groupe sous analgésiques que dans le groupe sous placebo et ceci principalement en raison des effets indésirables^{6,22}.

Dextrométorphan

Le dextrométorphan a été étudié seulement dans des études à petite taille où il n'est pas apparu plus efficace que le placebo^{1a}.

Antiépileptiques

Gabapentine

L'interprétation des études sur la gabapentine en cas de douleurs post-herpétiques, est difficile, étant donné qu'il s'agit d'un groupe de patients mixte, déjà traités dans la plupart des cas par des antidépresseurs tricycliques et/ou des analgésiques morphiniques. Dans ces études, la gabapentine semble entraîner une réduction supplémentaire de 20% de la douleur «modérée à grave», par rapport au placebo. Les patients traités par la gabapentine s'endorment également plus rapidement sans douleurs et ont une meilleure qualité de vie (2 RCT, 563 patients; dose journalière de 900 à 3600 mg)^{6,21}. Des effets indésirables tels que somnolence, étourdissements, ataxie et œdème périphérique ont été rapportés mais ils n'ont pas entraîné un plus grand nombre d'abandons^{1a,6,7,21}.

NB: En Belgique, la névralgie post-herpétique est reprise comme indication dans les notices scientifiques de la gabapentine, mais le produit n'est remboursé que dans l'épilepsie (septembre 2003).

Carbamazépine

L'efficacité de la carbamazépine a été étudiée dans le traitement des névralgies en général mais pas spécifiquement dans la névralgie post-herpétique. Dans différents types de névralgies, la carbamazépine est plus efficace qu'un placebo pour la réduction des douleurs lancinantes⁴.

Phénytoïne et acide valproïque

La phénytoïne et l'acide valproïque ont été utilisés occasionnellement, mais aucune étude contrôlée sur l'efficacité en cas de névralgie post-herpétique n'a été retrouvée.

Préparations à usage local

Préparations à base de capsaïcine

Par rapport au placebo, une préparation locale à base de capsaïcine à une concentration de 0.075% est plus efficace pour diminuer les douleurs post-herpétiques (2 RCT)^{3c,7}. Avec une concentration de 0.025%, ce bénéfice n'est plus démontré (1 RCT chez un nombre limité de patients). La réalisation d'une étude en aveugle est toutefois assez difficile étant donné que jusqu'à 60% des patients présentent une sensation de brûlure lors de l'application d'une telle préparation⁴. La crème à base de capsaïcine peut aussi provoquer un érythème de la peau. Ces effets indésirables diminuent en cours de traitement^{1a}.

NB: En Belgique, la crème à base de capsaïcine ne peut être prescrite que sous forme de préparation magistrale: par ex. 0.075% de capsaïcine dans la crème de Lanette⁴.

Anesthésiques locaux

Par rapport au placebo, l'application locale de lidocaïne (dosée à 5% par ex. sous pansement occlusif pendant 8 heures) entraîne une amélioration des douleurs post-herpétiques à court terme (1 synthèse méthodique et 1 RCT supplémentaire)^{3c,4}. Aucun effet indésirable, ni signe d'absorption importante n'a été rapporté.

NB: En Belgique, la névralgie post-herpétique n'est pas reprise comme indication dans les notices scientifiques de la lidocaïne à usage local.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MEDICAMENTS UTILISES EN CAS DE NEURALGIE POST-HERPETIQUE

Analgésiques morphiniques versus antidépresseurs tricycliques

Tramadol versus clomipramine

L'effet antalgique du tramadol a été comparé à celui de la clomipramine (seulement

1 RCT réalisé chez un petit nombre de patients). Après 6 semaines, le tramadol semble plus efficace que la clomipramine (AR pour un soulagement suffisant ou excellent de la douleur: respectivement 60% versus 45%; les valeurs p ou les intervalles de confiance ne sont pas mentionnés)^{1a}.

Morphine versus nortriptyline

Dans une étude réalisée chez un nombre limité de patients sélectionnés, l'efficacité antalgique de la morphine ne semble pas meilleure que celle de la nortriptyline après 8 semaines. La morphine semble moins bien supportée que la nortriptyline, vu le plus grand nombre d'abandons suite aux effets indésirables^{6,22}.

Antiépileptiques versus antidépresseurs tricycliques

Aucune étude portant sur la comparaison directe des antiépileptiques et des antidépresseurs tricycliques ou des analgésiques n'a été retrouvée.

9. Comparaison des prix

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

Ci-dessous, quelques remarques à propos des tableaux.

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

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

Produit / dose et durée du traitement		Nom déposé / conditionnement / dosage	Prix public pour une cure¹ Ticket modérateur assurés ordinaires pour une cure¹	
euro				
150				
100				
50				
0				
MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX²				
aciclovir 5 fois par jour 800 mg, pendant 7 jours	Aciclovir beal 35 compr.	à 800 mg	25	25
	Aciclovir EG 35 compr. (séc.)	à 800 mg	75	10
	Acyclophar 35 compr. (séc.)	à 800 mg	45	45
	Docacido 35 compr. (séc.)	à 800 mg	25	5
	Viratop 35 compr. (séc.)	à 800 mg	25	25
	Zovirax 35 compr. (séc.)	à 800 mg	100	10
	Zovirax 200 ml susp.	400 mg / 5 ml	120	15
famciclovir 3 fois par jour 500 mg, pendant 7 jours	Famvir 21 compr.	à 500 mg	145	10
valaciclovir 3 fois par jour 1 g, pendant 7 jours	Zeltrex 42 compr.	à 500 mg	135	10
ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES³				
amitriptyline (chlorhydrate) 1 fois par jour 25 mg, pendant 90 jours	Redomex 30 drag.	à 25 mg	10	5
	Redomex 100 drag.	à 25 mg	5	2
	Tryptizol 30 drag.	à 25 mg	5	2

1. Source des prix: site web CBIP (www.cbip.be: prix août 2003). Les antiviraux sont remboursés après l'âge de 50 ans ou en cas d'herpès zoster ophtalmique ou chez les patients immunodéprimés.

2. Dose et durée telles que mentionnées dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2003

3. La notice du Redomex mentionne e.a. "certains cas de douleurs chroniques (par ex. chez les patients atteints de cancer) pour diminuer les symptômes ». Ceci n'est pas mentionné dans la notice scientifique du Tryptizol

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

Produit / dose	Nom déposé / conditionnement / dosage	Prix public par jour ¹ — = prix dose journalière min. --- = prix dose journalière max.		Ticket modérateur assurés ordinaires pour une cure ¹
euro 0 4 8				
ANTIÉPILEPTIQUES				
gabapentine dose journalière min. utilisée dans les études: 900 mg dose journalière max. utilisée dans les études: 3600 mg	Neurontin 90 caps. à 300 mg			Remboursement uniquement en cas d'épilepsie
	Neurontin 90 caps. à 400 mg			
	Neurontin 90 compr. à 600 mg			
	Neurontin 90 compr. à 800 mg			
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES				
amitriptyline dose journalière min. utilisée dans les études: 75 mg dose journalière max. utilisée dans les études: 150 mg	Redomex 20 caps. Diffucaps (libération prolongée) à 75 mg			dose journalière min.: € 0,07 dose journalière max.: € 0,15

1. Source des prix: site web CBIP (www.cbip.be: prix août 2003)

10. Effets indésirables, contre-indications et interactions*

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
aciclovir et valaciclovir	nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales, céphalées, fatigue, rash, urticaire, prurit, photosensibilité <u>rare</u> s mais <u>grave</u> s: rash induisant le syndrome de Steven-Johnson, oedème de Quincke et anaphylaxie, réactions neurologiques (vertiges, confusion, hallucinations et coma), insuffisance rénale aiguë	<u>contre-indications</u> : hypersensibilité à un des deux produits <u>précautions</u> : - en cas d'insuffisance rénale - assurer une absorption de liquide suffisante - grossesse et allaitement	- la cimétidine diminue l'excrétion de l'aciclovir - le risque d'insuffisance rénale augmente lors de l'usage simultané de médicaments néphrotoxiques
aciclovir pommade oculaire	irritation locale et inflammation, sensation transitoire, kératite ponctuée superficielle, blépharite, conjonctivite, réactions allergiques <u>rare</u> s mais <u>grave</u> s: réactions allergiques (y compris angio-oedème)		
famciclovir	nausées, vomissements, céphalées <u>rare</u> s mais <u>grave</u> s: vertiges, hallucinations, confusion (surtout chez les patients âgés)	<u>précautions</u> : - diminution de la fonction rénale - personnes âgées - grossesse et lactation	
idoxuridine	irritation, hypersensibilité, macération de la peau	<u>contre-indications</u> : - application dans les yeux, les muqueuses, - grossesse et lactation <u>précautions</u> : éviter une application topique prolongée	

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
capsaïcine	sensation de chaud, de picotement ou de brûlure (disparaît en général après quelques jours)	<u>précautions:</u> - éviter le contact avec les yeux - éviter la chaleur avant et après l'application de la crème - ne pas appliquer sur une peau irritée ou endommagée	
lidocaïne (locale)	irritation locale <u>rare mais graves:</u> 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)		
gabapentine	somnolence, vertiges, fatigue, <u>rare mais graves:</u> troubles du comportement, pancréatite, troubles de la fonction hépatique, syndrome de Steven-Johnson, nausées et vomissements	<u>précautions:</u> - antécédents de psychose - âge avancé - insuffisance rénale - diabète - grossesse et lactation	- diminuent l'absorption des antiacides - antagonisme: antidépresseurs (IRS, ATC, IMAOI), chloroquine et hydroxychloroquine

* Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquentes et sévères des médicaments pour lesquels «l'herpès zoster» et «la néralgie post-herpétique» sont mentionnés explicitement comme indication dans la notice belge. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées.

Sources : notices des médicaments, Martindale (2002), British National Formulary (2003), Farmacotherapeutisch Kompas (2003), Meyler's Side Effects of Drugs (2000).

BIBLIOGRAPHIE*

1. a. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. Issue 9. June 2003; p. 890-900.
- b. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. Issue 8. December 2002; p. 809-18.
2. The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software
Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia: a meta-analysis (structured abstract).
3. La Revue Prescrire: 3a. 2002;22:220; 3b. 1998;18:88-90; 3c. 2002;22:294-6.
4. Anonymous. Farmacotherapie van herpes zoster en postherpetische neuralgie. Geneesmiddelenbulletin 1997;31:53-8.
5. Anonymous. Update on drugs for herpes zoster and genital herpes. Drug & Therapeutics Bulletin 1998;36:77-9.
6. Anonymous. Herpes zoster und postherpetische neuralgie. Arznei-telegramm 2003;34:13-4.
7. Review: tricyclic antidepressants, capsaicin, gabapentin, and oxycodone are effective for postherpetic neuralgia [abstract]. Evidence-Based Medicine 2002 September-October;7:135. Abstract of: Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia. A systematic review of the literature. J Fam Pract 2002;51:121-8.
8. Anaes. Médecine et maladies infectieuses. 11^e Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Lyon, 1998.
9. Prodigy Guidance. Shingles and postherpetic neuralgia. April 2002. Department of Health, UK. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Shingles/postherpetic+pain
10. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde Leuven, 2001.
11. 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.
12. Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? J Fam Pract 2000;49:255-64.
13. Lancaster T, Silagy C, Gray S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. Br J Gen Pract 1995;45:39-45.
14. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW. A randomised trial of aciclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. N Eng J Med 1994;330:896-900.
15. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, Schleupner CJ, Hayden F, Wolf J, Soong S, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. Ann Intern Med 1996;125:376-83.
16. 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.
17. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Anderson PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrobial Agents Chemother 1995;39:1546-53.
18. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, Jones T, Rea T, Boon R, Saltzman R, and the Collaborative Famciclovir Herpes Study Group. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. Ann Intern Med 1995;123:89-96.
19. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for Herpes Zoster. Arch Fam Med 2000;9:863-9.
20. Aliaga A, Armijo M, Camacho F, Castro A, Cruces M, Diaz JL, Fernandez JM, Iglesias L, Ledo A, Mascaro JM et al. A topical solution of 40% idoxuridine in dimethyl sulfoxide compared to oral acyclovir in the treatment of herpes zoster. Med Clin (Barc.) 1992;98:245-9.
21. Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. J Fam Pract 2002;51:121-8.
22. 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.

* En suivant la méthodologie de recherche systématique, nous avons constaté l'absence de données importantes dans les sources habituelles. Pour cette raison, nous avons recherché les publications originales citées en référence (ref 12 à 22).