



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



CLINIQUE

Prise en charge symptomatique de la douleur neuropathique en dermatologie : application aux algies postzostériennes

Management of neuropathic pain in dermatology: In particularly post-zoster pain

G. Bohelay^a, M. Rfaa^a, J.-L. Caravias^b, M.-L. Sigal^{a,*}

^a Service de dermatologie, centre hospitalier Victor-Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, 95100 Argenteuil, France

^b Service de soins palliatifs et de la douleur chronique, centre hospitalier Victor-Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, 95100 Argenteuil, France

Reçu le 26 octobre 2010 ; accepté le 9 février 2011
Disponible sur Internet le 31 mars 2011

MOTS CLÉS

Douleur neuropathique ;
Antalgie ;
Recommandations ;
Douleur postzostérienne

KEYWORDS

Neuropathic pain;
Antalgia;
Recommendations;
Postherpetic neuralgia

Introduction

La douleur est définie par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ».

Dans les maladies cutanées et dans la pratique dermatologique quotidienne, la sémiologie de la douleur et son importance sont variables ; leur diagnostic et leur traitement méritent d'être spécifiquement abordés afin que la prise en charge soit optimale.

On différencie actuellement trois types de douleurs : douleur nociceptive, douleur neuropathique (DN) parfois associées et les syndromes douloureux régionaux complexes.

Nous traitons ici de la DN dont les traitements symptomatiques sont maintenant bien connus. En dermatologie, sa prise en charge n'est pas spécifiquement codifiée hormis l'exception que constituent les douleurs postzostériennes.

L'objectif de cette fiche thématique est de faire un point sur le diagnostic de la DN et de proposer un schéma de prise en charge thérapeutique, adapté à la dermatologie et en accord avec les dernières recommandations.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : michele.sigal@ch-argenteuil.fr (M.-L. Sigal).

Douleur neuropathique : définition

Elle est définie par l'IASP comme une « douleur initiée ou causée par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique, qu'elle soit liée à une mise en jeu du système de transmission des messages douloureux ou à une défaillance des systèmes de contrôle ». On différencie une évolution aiguë ou chronique selon que la durée d'évolution dépasse ou non trois mois.

La DN chronique est souvent méconnue, sous-estimée et sous-traitée alors que selon une étude épidémiologique récente en population générale, 5% de la population française adulte en souffrirait [1]. De plus, il a été démontré qu'elle détériorait la qualité de vie et avait un coût substantiel pour la société [2–5].

De forte prévalence, elle participe à de nombreuses maladies dermatologiques (au rang desquelles les maladies tumorales, vasculaires, infectieuses, inflammatoires ou diabétiques ainsi que les plaies chroniques et les brûlures).

La littérature traitant de sa prise en charge dans les maladies spécifiquement dermatologiques étant limitée, nous nous sommes fondés sur les recommandations actuelles américaines [2], européennes [6] et françaises [7] de prise en charge des DN chroniques. Une partie importante des essais contrôlés ayant mené à ces recommandations s'intéresse, d'une part, à la prévention et au traitement des douleurs postzostériennes et, d'autre part, aux DN chez le diabétique, toutes deux fréquemment rencontrées en pratique dermatologique. Les DN d'origine multiple ou postchirurgicales/traumatiques, souvent retrouvées en dermatologie, bénéficient de recommandations identiques, du fait d'une littérature pauvre (études de niveau de preuve 2).

Douleur neuropathique : physiopathologie

Comme toute douleur, elle est générée au niveau des terminaisons libres des fibres faiblement myélinisées (fibres A δ) et amyéliniques (fibres C) de protoneurones appelés nocicepteurs, répondant à des stimulations variées aussi bien mécaniques, que thermiques ou chimiques. Ce sont des chémorécepteurs répondant à des substances diverses provenant aussi bien des cellules lésées (les ions K⁺ et H⁺ et l'ATP libérés lors de la lyse cellulaire), des cellules inflammatoires (bradykinine, histamine et sérotonine libérés lors de la dégranulation mastocytaire) que des nocicepteurs eux-mêmes (cytokines, NGF – nerve growth factor – et substance P); cela illustre bien le panel de mécanismes et de maladies à l'origine d'une telle douleur.

À la suite d'une agression initiatrice, on constate des modifications morphologiques et physiologiques de neurones nociceptifs et non nociceptifs. Ces modifications sont en partie dues à une réorganisation pathologique des connexions neurales, à l'origine d'un dysfonctionnement et d'une neurodégénération [8].

L'évolution vers la DN chronique s'accompagne d'un abaissement du seuil d'excitabilité des protoneurones, d'une activation de neurones endormés et d'une perte d'inhibition suite à la disparition d'interneurones inhibiteurs.

Au niveau des terminaisons nociceptives à l'origine de l'hyperexcitabilité neurale, la génération et la conduction de potentiels d'action pathologiques naissent de l'activation et de la modification de canaux Na⁺/K⁺, d'un afflux de Na⁺ et d'une accumulation de canaux Na⁺ [9–11]. La stimulation axonale ainsi déclenchée mène à l'activation des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) de la corne postérieure, favorisée par une surexpression de ces récepteurs par le biais du glutamate sécrété par les interneurones excitateurs. Le message douloureux est ensuite conduit au thalamus et relayé bien après que la stimulation ait disparu du fait des modifications énumérées ci-dessus.

Diagnostic de la douleur neuropathique

Devant toute douleur chronique, un interrogatoire précis et un examen clinique bien mené permettent de différencier une douleur nociceptive d'une DN.

L'interrogatoire vise à rechercher une sémiologie douloureuse spécifique comportant :

- une composante spontanée continue (souvent à type de brûlure) ou paroxystique souvent fulgurante (à type de décharge électrique), fréquemment associée à des sensations désagréables à type de dysesthésies (fourmillements, picotements ou démangeaisons) ;
- une composante provoquée par des stimulations diverses aussi bien tactiles que thermiques.

Il existe parfois une douleur contrastant avec l'absence de lésion somatique et souvent un intervalle libre entre l'apparition de la douleur et la lésion initiale.

L'examen clinique recherchera la symptomatologie neurologique souvent associée consistant en :

- des signes d'hyposensibilité à type d'hypoesthésie ou d'anesthésie ;
- des signes d'hypersensibilité à type d'allodynie ou d'hyperalgésie.

Aucun de ces symptômes n'est spécifique et la présence de tous n'est pas obligatoire pour poser le diagnostic.

Il conviendra de s'appuyer pour le diagnostic sur un des outils d'aide au diagnostic actuellement validé au niveau français pour l'adulte communiquant, notamment l'outil DN4 (Annexe 1) [12,13]. Il permet un dépistage rapide par le biais d'un interrogatoire ciblé recherchant des signes spécifiques et un examen clinique sommaire, avec une excellente sensibilité (82,9%) et spécificité (89,9%) lorsque le score est supérieur à 4.

Évaluation

Celle-ci est nécessaire lors du diagnostic puis du suivi afin de juger de l'efficacité du traitement. Il est recommandé d'utiliser une échelle visuelle, numérique, analogique ou catégorielle (grade A) et de conserver le même outil d'évaluation au cours du suivi. Cette évaluation sera au mieux complétée par des questionnaires spécifiques tels que le *Neuropathic Pain Symptom Inventory-grade A* (NPSI). Le retentissement pourra être suivi grâce au questionnaire concis sur les douleurs, incluant notamment sept questions simples relatives au retentissement de la douleur

(sur l'activité générale, l'humeur, la capacité à marcher, le travail habituel, la relation avec les autres, le sommeil et le goût de vivre), aidé par le questionnaire *Hospital Anxiety and Depression* (HAD) pour l'évaluation des symptômes anxieux et dépressifs. [7].

Traitements

Le traitement des douleurs neuropathiques nécessite de la patience, de la part du médecin et du patient (Tableau 1). En effet, l'utilisation des antalgiques à visée neurogène requiert une augmentation progressive de la posologie, pour un soulagement généralement attendu en deux à quatre semaines, permettant le plus souvent un contrôle modéré (EVA inférieur à trois), plutôt que total, des douleurs.

Ces traitements présentent en général un *number need to treat* (NNT = nombre de patients à traiter pour qu'un seul éprouve une amélioration) compris entre deux et six et pour la plupart voisin de trois ; cela explique la nécessité chez certains patients d'essayer successivement plusieurs thérapies voire de commencer une bithérapie avant de constater une amélioration.

Il est reconnu qu'une combinaison de traitements peut apporter une meilleure analgésie qu'une monothérapie mais est à l'origine d'un risque accru d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses [14].

La Fédération européenne des sociétés de neurologie (EFNS) [6] établit un niveau de preuve de niveau A pour les antidépresseurs tricycliques, les anticonvulsivants bloqueurs des canaux calciques (gabapentine et prégabaline), les opioïdes pour l'ensemble des DN ; un niveau de preuve A est également établi pour les patches de lidocaïne dans les douleurs postzostériennes et pour la duloxétine et la venlafaxine dans les douleurs des polyneuropathies périphériques [6].

Plusieurs classes médicamenteuses et plusieurs molécules sont donc recommandées en première ligne.

Il semble pertinent d'utiliser une méthode hiérarchisée lors de la prise en charge, telle que celle établie par O'Connor et al. en 2009 [2] (Tableau 2).

Les traitements de première intention

Antidépresseurs tricycliques et antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques (ADT) sont les premiers à avoir prouvé leur efficacité dans le contrôle de la DN.

L'amitriptyline (Laroxyl®), la clomipramine (Anafranil®) et l'imipramine (Tofranil®) bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Leur efficacité est établie dans la plupart des causes à l'origine de douleurs neuropathiques hormis pour les neuropathies périphériques secondaires au VIH et compliquant les chimiothérapies [15–18].

L'administration doit débuter à des doses faibles entre 10–25 mg selon la molécule, avec une administration quotidienne unique, si possible le soir (effet sédatif). La posologie

est augmentée progressivement par paliers de 10 à 25 mg espacés de trois à sept jours jusqu'à l'apparition d'un soulagement ou d'effets secondaires.

La posologie cible est comprise entre 75 et 150 mg. L'efficacité est obtenue en moyenne une semaine après l'institution de la dose efficace mais le délai de titration peut être long et limité par la survenue d'effets secondaires.

Ils présentent l'avantage de traiter de manière concomitante les affects dépressifs souvent associés aux états douloureux chroniques. Cependant, il faut noter que les posologies utilisées dans les deux indications diffèrent et que l'action antalgique agit séparément de l'action thymonaleptique.

Leur utilisation est limitée par les contre-indications et les précautions à prendre en cas de cardiopathie ischémique ou rythmique (pour des posologies supérieures à 100 mg) du fait d'un risque augmenté d'événements ischémiques et d'un allongement du QT.

Il est recommandé de réaliser un ECG chez les patients de plus de 40 ans avant l'institution des ADT [2]. Le risque d'effets indésirables est dose-dépendant et empêche certains patients d'atteindre la zone cible.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (INSRA), tels que la venlafaxine (Effexor®) ou la duloxétine (Cymbalta®) ont une efficacité prouvée dans la DN des neuropathies périphériques notamment diabétiques. [19,20]. La duloxétine bénéficie de l'AMM dans cette indication. La venlafaxine a en outre prouvé son impact sur l'amélioration de la qualité de vie. Cependant, les IRSNA semblent avoir une efficacité plus modérée que celle des tricycliques sur la douleur [6,21]. Mais à l'inverse des ADT, ils présentent l'avantage d'effets indésirables moins fréquents et moins sévères notamment cardiovasculaires (rares troubles de conduction pour la venlafaxine) et d'une durée de titration moins longue allant de deux à quatre semaines.

Ainsi, leur place en première ou seconde intention est discutée. La EFNS Task Force les classe en traitement de seconde intention [6] alors qu'O'Connor et al. [2] les classe en première ligne. Nous conseillons de les intégrer en première ligne chez les patients présentant de lourdes comorbidités et une dépression associée.

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

Il est à noter que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, tels que citalopram ou escitalopram, n'ont pas montré d'efficacité suffisante pour être retenus dans le traitement des DN. Ils peuvent être néanmoins associés aux traitements spécifiques dès lors qu'une comorbidité anxieuse ou dépressive est présente. La coprescription avec les tricycliques doit être prudente car ces deux classes pharmacologiques partagent le même mode d'action sur le système sérotoninergique.

Les anticonvulsivants

Gabapentine (Neurontin®) [22–25] et prégabaline (Lyrica®) [26] sont les antiépileptiques les plus efficaces dans le traitement des douleurs postzostériennes et des polyneuro-

Tableau 1 Médicaments antalgiques à visée neurogène.

Classe thérapeutique	Posologie initiale quotidienne	Titration	Posologie maximale	Durée adéquate d'essai avant affirmation de l'échec	Principaux effets indésirables	Contre indications	Précautions d'emploi	Bénéfices associés
Antidépresseurs Tricycliques ou Imipraminiques	25 mg	Augmentation de 25 mg/j tous les 3–7 jours Dose cible : 75–150 mg/j en 1 prise	150 mg/j	6 à 8 semaines (au minimum 3 semaines à la posologie maximale tolérée)	Asthénie, somnolence, sécheresse buccale, prise de poids, rétention aiguë d'urine	Infarctus du myocarde récent, glaucome, obstacle uréthroprostatique	Risque suicidaire conducteurs et utilisateurs de machines insuffisants coronariens affection cardio-vasculaire épilepsie	Traitement des états dépressifs, amélioration de l'insomnie
Venlafaxine	37,5 mg	Augmentation de 75 mg par semaine Dose cible 75–225 mg/j en 1 à 2 prises	225 mg/j	4 à 6 semaines	Asthénie, nausées, somnolence, sécheresse buccale, constipation, HTA si plus de 200 mg/j	Patients de moins de 18 ans grossesse et allaitement	Risque suicidaire épilepsie cardiopathie insuffisance hépatique, insuffisance rénale association au tramadol	Traitement de la dépression
Duloxetine	30 mg	Augmentation de 30 mg par semaine Dose cible : 60–120 mg/j en 1 prise	120 mg/j	4 semaines	Nausées, sécheresse buccale, vertiges, bouffées de chaleur, risque de syndrome sérotoninergique si association	Enfants de moins de 15 ans, grossesse et allaitement HTA non contrôlée insuffisance hépatique ou rénale sévère	Risque suicidaire, HTA et cardiopathies, adaptation à la fonction rénale, arrêt progressif	Traitement de la dépression

Tableau 1 (Suite)

Classe thérapeutique	Posologie initiale quotidienne	Titration	Posologie maximale	Durée adéquate d'essai avant affirmation de l'échec	Principaux effets indésirables	Contre indications	Précautions d'emploi	Bénéfices associés
Gabapentine	300 mg à j1, 600 mg à j2 et j3	Augmentation de 300 mg en 1 ou 3 prises tous les 3 à 7 j à partir de j3. Dose cible : 1200–1600 mg/j en 3 prises	3600 mg/j	3–8 semaines de titration et 2 semaines à la posologie maximale	Asthénie, nausées, vertiges, somnolence, troubles de l'équilibre, céphalées, tremblements	Idées suicidaires	Conducteurs et utilisateurs de machines adaptation à la fonction rénale	Pas d'interactions médicamenteuses, amélioration du sommeil
Pregabaline	150 mg/j	Augmentation de 150 mg tous les 3 à 7 j Dose cible : 150–600 mg/j en 2 ou 3 prises	600 mg/j	4 semaines	Somnolence, confusion, vertiges, sécheresse buccale prise de poids, oedèmes périphériques, trouble de la libido	Intolérance ou syndrome de malabsorption du glucose et galactose, déficit en lactase	Adaptation à la fonction rénale, conducteurs et utilisateurs de machines, contraception efficace chez la femme en âge de procréer	Pas d'interactions médicamenteuses, amélioration du sommeil et de l'anxiété
Patchs de lidocaïne à 5%	1 à 3 patchs sur 12 heures maximum	Pas d'adaptation	3 patchs pendant 12 heures par jour	3 semaines	Rash, érythème local, prurit	Hypersensibilité aux anesthésiques locaux, porphyries		Pas d'interactions médicamenteuses
Capsaïcine crème 0,025 ou 0,075 %	3 à 4 applications/j	Pas d'adaptation	4 applications	4 semaines	Douleur, érythème au site d'application	Hypersensibilité aux anesthésiques locaux	Allaitement, patients présentant une pathologie neurologique sensitive	Pas d'interactions médicamenteuses

Tableau 2 Méthode hiérarchisée de prise en charge des douleurs neuropathiques [2].**1^e étape**

Diagnostiquer la DN, mesurer son intensité et son impact sur la qualité de vie ; en cas de doute diagnostique, se référer à un spécialiste

Rechercher et traiter l'étiologie de la douleur neuropathique

Identifier les comorbidités qui pourraient être révélées ou exacerbées par la DN, ou nécessiteraient une adaptation thérapeutique ou une surveillance rapprochée lors du traitement ainsi que les traitements associés pouvant interférer avec ce dernier

Éduquer le patient sur la DN, son traitement et établir un protocole réaliste en accord avec les attentes de celui-ci

2^e étape

Si possible, entreprendre un traitement étiologique de la DN

Commencer un traitement symptomatique parmi ceux de première intention en tenant compte des spécificités de chacun quant à leur indication

Si adapté à la situation, envisager des traitements symptomatiques non médicamenteux (psychothérapie, kinésithérapie)

3^e étape

Surveiller fréquemment et régulièrement l'évolution de l'intensité et de l'impact sur la qualité de vie de la douleur
En cas de soulagement de la douleur et d'effets indésirables tolérables, continuer le traitement de manière inchangée

Si l'amélioration est partielle, (EVA > 4/10) après une titration adaptée, adjoindre un autre traitement de première intention

En absence d'amélioration une fois la dose cible atteinte (< 30% de réduction de la douleur lors de l'initiation) après une titration adaptée, changer pour un autre traitement de première intention

4^e étape

En cas d'échec des différents traitements de première ligne en monothérapie et en association, considérer un traitement de seconde intention

pathies périphériques. Comme la venlafaxine, ils améliorent la qualité de vie des patients, surtout le sommeil [27]. Ces deux molécules présentent moins d'effets indésirables sévères que les tricycliques, moins d'interactions médicamenteuses et de contre-indications. Elles peuvent cependant être à l'origine de nausées et d'une somnolence dose-dépendantes [26–28] et une adaptation de la posologie est nécessaire selon la clairance de la créatinine. L'administration commence donc à faible posologie et la titration est progressive, d'autant plus que le patient est âgé.

La pregabaline se distingue de la gabapentine par une administration plus simple (posologie quotidienne répartis en deux prises plutôt que trois) et une sédation potentiellement plus rapide du fait d'une dose cible moins longue à atteindre (une à deux semaines contre un à deux mois pour la gabapentine) [26]. Dans les neuropathies diabétiques, une posologie plus élevée peut être nécessaire [29].

Carbamazepine et oxycarbazepine, traitements de première intention de la névralgie du trijumeau, ne sont pas recommandés dans la gestion des DN de la neuropathie diabétique ou des algies postzostériennes (APZ) du fait de preuves insuffisantes (études de niveau 2 ou 3) et ne devraient donc pas être utilisés en pratique dermatologique. [30–32].

Le clonazepam (Rivotril®) est reconnu pour son efficacité dans les douleurs du membre fantôme et de désafférentation. Il est souvent utilisé par les algologues en traitement de la composante douloureuse paroxystique mais surtout pour

ses propriétés myorelaxantes, sédatives et anxiolytiques ; pourtant une seule étude de niveau 3, sur les douleurs de dysfonction de l'articulation temporomandibulaire à la dose de 0,375 mg/j avec une bonne efficacité contre placebo, a été retenue par la Cochrane database en 2010 [33,34]. Compte tenu du risque important de sédation et de dépendance, en l'absence de preuve solide d'efficacité et d'AMM pour les douleurs neuropathiques, il convient de bien peser l'indication du clonazepam, notamment chez la personne âgée.

Les traitements de seconde intention

Ils comprennent le tramadol et les opioïdes. Bien qu'ayant prouvé leur efficacité avec une preuve de niveau 1 dans de nombreuses études et bénéficiant de recommandations de grade A, ils ne bénéficient pas d'une indication en première intention eu égard à leur profil de tolérance.

Les opioïdes

Les opioïdes tels que la morphine, l'oxycodone ou le fentanyl, présentent une efficacité identique aux tricycliques ou aux anticonvulsivants mais avec une moins bonne tolérance et des effets indésirables plus fréquents [14,17]. Pour le contrôle des douleurs chroniques, ceux-ci sont recommandés en deuxième/troisième intention chez les patients non répondeurs à une plurithérapie de première intention [2,6].

Cependant, en cas de nécessité d'une sédation rapide de douleurs intenses, soit lors de l'apparition initiale de

la douleur, soit lors d'exacerbations aiguës d'une douleur chronique, l'utilisation d'opioïdes à action rapide peut être requise. Au long cours, ils devront être diminués puis arrêtés pour être remplacés par les traitements de première ligne.

Le tramadol

Le tramadol, antalgique de classe 2, est efficace dans le traitement des DN [35]. Apparenté aux morphiniques, il est recommandé en deuxième intention sauf en cas de douleur aiguë ou d'association avec des douleurs nociceptives. Il agit comme agoniste des récepteurs μ , avec un effet plus faible que les opioïdes, mais inhibe aussi la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline tout comme les antidépresseurs tricycliques et les ISRNA. De par son action proche des opioïdes, il présente l'intérêt d'une sédation rapide, bien qu'inférieure aux antalgiques de palier III mais partage aussi leurs effets secondaires. Il présente aussi une partie des effets secondaires des ISRNA avec un abaissement du seuil épileptogène et un risque de syndrome sérotoninergique ; ce qui limite son association avec les antidépresseurs.

Application à la prise en charge des algies postzostériennes

Les APZ sont un syndrome douloureux chronique appartenant aux DN et représentent la complication la plus fréquente du zona. Elles consistent en une radiculalgie unilatérale dans le dermatome touché par la réactivation du Varicelle Zona Virus (VZV) avec persistance de la douleur trois mois après la disparition de l'éruption.

L'incidence et la sévérité du zona augmentent avec l'âge du fait d'une diminution de l'immunité au virus avec le temps. Du fait du vieillissement de la population, la prévalence du zona est en augmentation ; elle est mesurée à 50 % pour un épisode dans une population de plus de 85 ans [36].

Yawn et al. trouvaient en 2007, dans une population non vaccinée de patients ayant présenté un zona, une fréquence d'APZ de 5 % chez les moins de 60 ans, 10 % entre 60 et 69 ans et de 20 % chez les plus de 80 ans [37].

Les facteurs de risque de développement d'APZ sont l'âge, particulièrement après 50 ans, une douleur importante ou une éruption sévère pendant l'épisode aigu et la présence de prodromes à type de douleurs cutanées avant l'apparition de l'éruption. [38].

Un diagnostic et un traitement précoce du zona permettrait de diminuer l'intensité des symptômes à la phase aiguë et ainsi préviendrait l'apparition et la sévérité des APZ.

Par son aspect préventif, la prise en charge du zona à la phase aiguë fait partie prenante du traitement des APZ, tout comme la vaccination développée récemment.

Traitements du zona à la phase aiguë

Celui-ci comprend les traitements antiviraux, la corticothérapie et la prise en charge des douleurs.

Les traitements antiviraux réduisent la multiplication virale, la durée des manifestations cutanées, ainsi que la durée et la sévérité des douleurs à la phase aiguë et donc le risque d'apparition d'APZ [39,40].

Sous traitement antiviral, la prévalence des douleurs neuropathiques est estimée à 19 % à un mois, 7 % à trois mois et 3 % à un an [41] alors que sous placebo, elle atteint 33–43 % à trois mois et 24–25 % à six mois [39,42].

Leur prescription est régie par une conférence de consensus [43] qui définit leurs indications.

Outre l'indication chez l'immunodéprimé ayant pour but de prévenir la dissémination viscérale de l'infection ; ils sont indiqués chez les patients de plus de 50 ans afin de minimiser les douleurs à la phase aiguë et le risque d'APZ et lors d'atteinte du trijumeau pour diminuer le risque de complications oculaires. Le traitement antiviral doit normalement être commencé dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption. Bien que non consensuelle, son administration est parfois élargie aux zones évoluant depuis plus longtemps et dont l'activité persiste (présence de vésicules), car l'impératif temporel est souvent difficile à respecter en pratique clinique ; ce d'autant plus que le valaciclovir pourrait être efficace même en cas de prescription au delà des 72 heures initiales [40].

Dans le zona non compliqué, il est recommandé d'utiliser le valaciclovir à la dose de 1000 mg trois fois par jour ou le famciclovir à la dose de 500 à 750 mg trois fois par jour pendant sept jours du fait de leur bonne biodisponibilité orale et de leurs propriétés pharmacocinétiques.

Les corticostéroïdes administrés à la phase aiguë permettent une diminution des douleurs dans les deux premières semaines de la maladie mais n'améliorent pas les douleurs à 21 jours et ne s'accompagnent pas d'une diminution de l'incidence des APZ [44,45]. Leur utilisation, présentant un effet modeste en contrepartie de risque d'effets indésirables importants, est soumise à débat.

Le traitement optimal de la douleur à la phase aiguë du zona est nécessaire car il permet de réduire le risque d'APZ. L'ensemble des traitements recommandés dans les APZ peut être usité à la phase aiguë. À ce titre, la nécessité d'une sédation rapide fera discuter l'introduction rapide d'opioïdes dans l'attente de l'efficacité des autres traitements entrepris.

Traitement des algies postzostériennes

Pour les douleurs postzostériennes, on introduira en première intention un antidépresseur tricyclique, la gabapentine ou la pregabaline selon les comorbidités du patient.

Les ISRNA sont sans efficacité démontrée sur le traitement des douleurs du zona et ne devront pas être introduits dans cette indication.

Le patch de lidocaïne à 5 % (Versatis®) est aussi recommandé en première intention sur la base d'études de niveau de preuve 1 et 2 [46–49] et a l'AMM dans cette indication. Il permet une amélioration de la qualité de vie et bénéficie d'une excellente tolérance comparé aux antiépileptiques. Il agit en diminuant l'activité des fibres nociceptives périphériques mais aussi grâce au mécanisme d'occlusion permettant de réduire les frotements avec les vêtements qui sont souvent source d'allodynie. Ils sont donc à privilégier chez la personne âgée dans le cas où les douleurs sont localisées à une zone réduite, notamment lorsque l'allodynie prédomine [6].

Les opioïdes forts, morphine ou oxycodone, peuvent être introduits en seconde intention dans les APZ. Les opioïdes aux longs cours ne sont pas une bonne indication des APZ (notamment les formes à libération prolongée) du fait de leurs effets indésirables fréquents, du risque d'accoutumance et de surdosage. En revanche, il convient, comme dans la phase aiguë du zona, de recommander les formes à libération rapide (Actiskénan®) chez les patients présentant des pics douloureux encore non soulagés par les traitements en cours de titration.

D'autres traitements ont prouvé leur efficacité dans des études de grade A ou B et peuvent être utilisés comme option en deuxième ou troisième ligne.

La capsaïcine à 0,025 ou 0,075 % en crème (Zostrix® disponible en ATU) a démontré son efficacité [50,51] et peut être utilisée en deuxième ligne [6]. L'application sous forme de patch à 0,08 % est aussi efficace mais n'est pas disponible en France [52]. Son utilisation est compliquée d'effets indésirables locaux à type de douleur, de brûlure et d'érythème, limitant sa tolérance dans les premières semaines de traitement. Le patient doit être informé de ces effets indésirables qui disparaissent progressivement. Le traitement doit être poursuivi quatre semaines avant de juger de son efficacité. Toutefois, son innocuité notamment chez le diabétique atteint de neuropathie sensitive n'est pas claire [53].

Le divalproate de sodium (Dépakote®) a montré une efficacité intéressante (NNT = 2,1) à la dose de 1000 mg par jour dans une étude unique [54], ne permettant pas de le recommander en l'absence de nouvelles études.

D'autres traitements plus agressifs ont été tentés chez des patients présentant des algies rebelles aux traitements, tels que la stimulation électrique du thalamus, la stimulation cordonale postérieure ou la cordotomie antérolatérale de la voie spinothalamique. L'intérêt des données, concernant leur efficacité, est modéré et décline depuis l'essor des traitements médicamenteux.

En cas de douleurs particulièrement résistantes ou en cas de difficulté à instituer un traitement de première intention du fait de comorbidités lourdes et multiples, il convient d'adresser le patient à un spécialiste de la douleur.

Prévention du zona

Un vaccin vivant atténué existe depuis 2006 et est autorisé en Europe (Zostavax®). Il a été montré qu'il réduit l'incidence du zona de 51 % et celle des APZ de 66 % [55]. L'administration d'une dose de vaccin est actuellement recommandée chez les patients de plus de 60 ans, qu'ils présentent une antécédence de zona ou non [56]. Il a des effets indésirables peu sévères essentiellement à type d'érythème, de prurit et de douleur au site d'injection ainsi que de céphalées et de fièvre. Il ne doit pas être associé aux antiviraux utilisés contre le VZV (pas d'administration 24 heures avant et 14 jours après la vaccination). Comme tout vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué dans certaines situations d'immunodépression (hémopathies malignes et cancer solides évolutifs, immunodépression liée au VIH, et traitements immunosuppresseurs). La vaccination lors d'une corticothérapie au long cours ou supérieure à 20 mg par jour est aussi contre-indiquée [56].

La vaccination porte de grands espoirs quant à une diminution de la fréquence, de la morbidité et du coût des APZ notamment chez les personnes âgées.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Annexe 1. Questionnaire DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques.

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des quatre questions ci dessous par « oui » ou par « non ». Question 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par ?

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI : 1 point ; NON : 0 point ; Score total : /10 ; d'après Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelles J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114:29–36.

Références

- [1] Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–7.
- [2] O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122:S22–32.
- [3] Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with post-herpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain* 2005;6:356–63.

- [4] Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006;7:892–900.
- [5] O'Connor AB. Neuropathic pain: quality of life-impact, costs and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95–112.
- [6] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–88.
- [7] Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Chronic neuropathic pain: diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French society for the study and treatment of pain. *Douleurs* 2010;11:3–21.
- [8] Jänig W, Baron R. Is CRPS a neuropathic pain syndrome? *Pain* 2006;120:227–9.
- [9] Baron R. Mechanism of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Prac Neurol* 2006;2:95–106.
- [10] Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain* 2006;7:53–12.
- [11] Aurilio C, Pota V, Pace MC, Passavanti MB, Barbarisi M. Ionic channels and neuropathic pain: physiopathology and applications. *J Cell Physiol* 2008;215:8–14.
- [12] Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.
- [13] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
- [14] Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentine, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–34.
- [15] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finne-rop NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–51.
- [16] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289–305.
- [17] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in post-herpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015–21.
- [18] Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* 2005;2:e164.
- [19] 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.
- [20] Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6:346–56.
- [21] Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284–9.
- [22] Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831–6.
- [23] Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomised, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–60.
- [24] Rice AS, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentine in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94:215–24.
- [25] Scheinfeld N. The role of gabapentine in treating diseases with cutaneous manifestations and pain. *Int J Dermatol* 2003;42:491–5.
- [26] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254–63.
- [27] Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maissonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;109:26–35.
- [28] Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Drugs* 2005;65:111–8.
- [29] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448–54.
- [30] Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5:215–8.
- [31] Gómez-Pérez FJ, Choza R, Ríos JM, Reza A, Huerta E, Aguilar CA, et al. Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996;27:525–9.
- [32] Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543–54.
- [33] Harkins S, Linford J, Cohen J, Kramer T, Cueva L. Administration of clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain: a double-blind pilot study. *J Craniomandib Disord* 1991;5:179–86.
- [34] Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ, Carroll D, Jadad A, Moore RA. Anticonvulsant for acute and chronic pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001133.
- [35] Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104:323–31.
- [36] Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9–20.
- [37] Yawn BP, Saddier P, Wollan P, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1341–9.
- [38] Decroix J, Partsch H, Gonzalez R, Mobacken H, Goh CL, Walsh L, et al. Factors influencing pain outcome in herpes zoster: an observational study with valacyclovir. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:23–33.
- [39] Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996;22:341–7.
- [40] Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, Crooks RJ. Treatment of acute herpes zoster: effect of early (< 48 h) versus late (48–72 h) therapy with acyclovir and valacyclovir on prolonged pain. *J Infect Dis* 1998;178:581–4.
- [41] 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.
- [42] Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998;178:576–80.

- [43] Fouchard N. Quelle doit être la prise en charge thérapeutique des patients atteints de zona? Une revue de synthèse d'essais randomisés, contrôlés et en double aveugle portant sur le traitement de la phase aiguë et des algies postzostériennes. *Med Mal Infect* 1998;28:738–45.
- [44] Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896–900.
- [45] Whitley RJ, Weiss H, Gnann Jr JW, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:376–83.
- [46] Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochner F, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003;106:151–8.
- [47] Davies PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004;64:937–47.
- [48] Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: a review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2003;43:111–7.
- [49] Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004846.
- [50] Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:265–70.
- [51] Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993;15:510–26.
- [52] Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:702–10.
- [53] Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 1999;81:135–45.
- [54] Kochar DK, Garg P, Bumb RA, Kochar SK, Mehta RD, Beniwal R, et al. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2005;98:29–34.
- [55] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271–84.
- [56] Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on immunization practices centers for disease control and prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP) [published correction appears in *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:779]. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–30.