

# ZONA AIGU NÉVRALGIE POST-HERPÉTIQUE

Anh Nguyen, MD, FRCPC  
Professeure agrégée de clinique d'anesthésie  
Directrice, Centre de gestion de la douleur  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
Centre affilié à l'Université de Montréal  
CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal  
Décembre 2019

1

## Plan

- 1) Zona aigu**
  - Physiopathologie
  - Facteurs de risque
  - Présentation clinique
  - Interventions thérapeutiques
- 2) Névralgie post-herpétique**
  - Facteurs de risque
  - Pharmacothérapie des douleurs neuropathiques
  - Stratégies prophylactiques

2

### Zona vs Névralgie post-herpétique Terminologie - Définition

The diagram shows a timeline starting with 'Début de la réplication virale' at 0 jours. 'Apparition de l'éruption cutanée' occurs at 0 jour. 'Guérison de l'éruption cutanée' occurs at 30 jours. 'Douleur aiguë' lasts for < 1 semaine. 'Névralgie subaiguë' lasts for 2-4 semaines. 'Névralgie Post-Herpétique (NPH)' can last for 'Peut durer des années'.

**Lésion nerveuse causée par la réplication virale**

3

### Zona aigu - Physiopathologie

- **Réactivation aiguë du virus Varicella-Zoster latent** à partir de la racine dorsale ou du ganglion des nerfs crâniens
- Propagation rétrograde a/n du derme et de l'épiderme du dermatome concerné → **Inflammation cutanée et dénervation**
- **Stimulation sympathique intense** → Ischémie et œdème du capillaire neuronal → **Destruction des fibres nerveuses** (hémorragie, nécrose et fibrose)

4

### Zona - Pathogénèse

The diagram illustrates the pathogenesis of shingles. It shows 'Lésions de zona' and 'Lésions de varicelle' on the skin surface. The virus is latent in the 'Ganglion de la racine postérieure (virus latent)'. A 'Neurone sensitif' is shown with 'Inflammation et dénervation' occurring at the site of the lesion.

5

### Zona Pathogénèse de la douleur aiguë

La douleur associée au zona est une combinaison de douleur inflammatoire et douleur neuropathique

The diagram shows the pathogenesis of acute pain in shingles. It illustrates 'Transmission proximale' and 'Transmission distale' pathways. Key components include the 'Ganglion de la racine postérieure (site de réplication du VZV)', 'Moelle épinière', and 'Peau'. 'Nocicepteurs afférents primaires' are also shown in the skin.

6

## Zona aigu - Épidémiologie

- **Incidence** clairement **liée à l'âge**
  - **3,2 cas/1000** par année **en général** (**60% chez les femmes**)
  - **10-14 cas/1000** par année chez pts de **65 ans**
- **Baisse de l'immunité cellulaire** (liée à l'âge)
- Autres associations importantes
  - Néoplasies (surtout lymphomes, leucémies)
  - Infection au VIH (**29,4-51,5 cas/1000** par année)
  - LED, PAR, greffe de moëlle épinière et d'organe
  - Corticostéroïdes, radiothérapies, chimiothérapies

Anh Nguyen, 2019 Clin Geriatr Med 2016; 32: 539-553

7

## Âge avancé en zona et NPH: Facteur de risque majeur

Anh Nguyen, 2019 Hope-Simpson RE. Proc R Soc Med 1905

8

## Zona aigu - Épidémiologie

- **Autres facteurs de risque liés au zona**
  - Race blanche
  - **Sexe féminin**
  - **Trauma physique**
- **Risque à vie d'un zona**
  - 20 à 30 % pour population générale
  - **50 % chez pts > 85 ans**

Anh Nguyen, 2019 Clin Geriatr Med 2016; 32: 539-553

9

## Zona aigu\* et NPH au Canada Estimation du fardeau annuel

\* **Risque à vie d'un épisode de zona aigu: 28 %**

Paramètres	< 45 ans	45-64 ans	> 65 ans	Total
<b>Nouveau zona</b>	45,607	38,457	<b>45,818</b> (35 %)	<b>129,882</b>
<b>Nouvelle NPH</b>	1,422	4,206	<b>14,437</b> (31 %)	<b>19,865</b>
<b>Hospitalisations</b>	618	567	<b>2,936</b> (71 %)	<b>4,121</b>
<b>Qualité de vie perdue (années)</b>	401	1,102	<b>6,179</b> (80 %)	<b>7,682</b>
<b>Total des coûts (millions)</b>	3,9	4,3	<b>30,5</b>	<b>38,8-81,7</b>

Population canadienne = 30 millions Brissson M. Health Economics Outcome Research, Merck Frost Canada

Anh Nguyen, 2019

10

## Zona aigu - Présentation clinique

- **Prodrome chez 75% des patients**
- **Douleur dermatomale** accompagnée de **brûlures**, engourdissements ou picotements
- **Symptômes systémiques** (fièvre, malaise, céphalée et myalgie) peuvent avoir lieu chez **20% des patients**
- **Douleur prodromique** persiste pendant approximativement **4,4 jours avant développement du rash cutané**

Anh Nguyen, 2019 Drugs Aging 2007; 24(11): 3-19

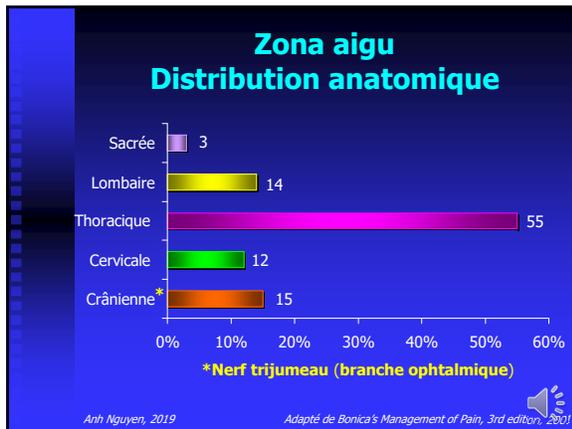
11

## Zona aigu - Présentation clinique

- Douleur moyenne évaluée à **6-8/10 sur EVA**
- **Rash unilatéral vésiculaire**
- Ne traverse habituellement pas la ligne médiane
- Souvent **un seul dermatome**
- Normalement, processus **auto-limitant**, guérison complète en un mois

Anh Nguyen, 2019 Bolognia JJ et al. Dermatologia 7ème Available at: www.dermatol.com

12



13



14

- ### Zona aigu - Complications
- | Fréquentes   | Moins fréquentes   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>NPH</b></li> <li>- <b>15%</b> des épisodes aigus vont mener à NPH</li> <li>- <b>31%</b> adultes &gt; <b>65 ans</b></li> <li>- <b>Complications oculaires HZ ophthalmicus (Signe de Hutchison : lésions sur la pointe du nez)</b></li> <li>- Cicatrice</li> <li>- Surinfection bactérienne</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dissémination cutanée</li> <li>- Myélite</li> <li>- Hépatite</li> <li>- Encéphalite</li> <li>- Pneumonie</li> <li>- Hémiparésie</li> <li>- Neuropathies motrices</li> </ul> |
- Anh Nguyen, 2019 Gnann JW Jr et al. NEJM 2002; 347:342-346

15

- ### Zona ophtalmique
- **Territoire de la division ophtalmique** (du nerf trijumeau) comprend la **peau des paupières, sourcils, du front** et aussi de la **pointe du nez**
  - Cette même branche donne **naissance ensuite à 3 autres branches terminales** (lacrimale, frontale et nasociliaire)
  - **Nerf nasociliaire innerve la pointe du nez** puis se **subdivise ensuite** afin de **couvrir la sensibilité du globe oculaire incluant la cornée et l'uvée**
- Anh Nguyen, 2019 The Am J of Med 2016; August 10 (epub ahead of print)

16

- ### Zona aigu - Buts du traitement
- 1) Atténuer la **réplication virale**
  - 2) Prévenir la **dissémination** des lésions cutanées
  - 3) Prévenir les **complications**
  - 4) **Réduire la douleur** associée au **zona aigu**
  - 5) **Prévenir la névralgie post-herpétique (NPH)**  
Bonne analgésie de la douleur aiguë prévient des altérations du SNC qui peuvent être responsables en partie de la NPH
- Anh Nguyen, 2019

17

- ### Zona aigu - Traitement antiviral chez immuno-compétents
- **Efficacité** si < **48-72 h du début des symptômes**
  - En présence d'**un des critères suivants**:
    - **Âge ≥ 50 ans** (n'importe quel site)
    - **Atteinte ailleurs qu'au tronc** (tête et/ou cou)
    - N'importe quel site **en association avec**
      - **Douleur modérée à sévère**
      - Lésions hémorragiques ou nécrosantes
      - Implication de **plus d'un dermatomes**
      - **Lésions satellites**
    - Maladie sévère de la peau (dermite atopique)
- Anh Nguyen, 2019 European consensus-based clinical practice guidelines on the Management of Herpes Zoster, August 2016

18

## Zona aigu - Traitement antiviral chez immuno-compétents

- **Efficacité** si < 48-72 h du début des symptômes
- **Préférer Valaciclovir et Famciclovir** car
  - Meilleure biodisponibilité
  - Mode d'administration plus facile
  - Meilleure tolérance des effets secondaires
- **Efficacité équivalente pour traiter le zona et réduire les complications**
- Acyclovir IV est préférable pour pts immunosupprimés, lésions satellites et disséminées ou viscérales

European consensus-based Guidelines for the Management of Herpes Zoster, August 2016  
Anh Nguyen, 2019

19

## Zona aigu - Traitement antiviral

Médicaments	Dose	Posologie	Durée	Notes
Acyclovir*	800 mg PO	5 fois/jour	7jours	
Acyclovir*	10 mg/kg IV	TID	7-10 jours	
Valaciclovir*	1000 mg	TID	7 jours	
Famciclovir*	500 mg	TID	7 jours	
Brivudine*	125 mg	die	7 jours	Disponible depuis 2000 en Europe

**\*\* Ajustement de dose en insuffisance rénale**

Drugs Aging 2007; 24(1): 1-19 Herpes 2006; 13(S1): 25-34  
Anh Nguyen, 2019 Drugs Aging 2003; 20(8): 561-570 J Infect Dis 2002; 186(Suppl 1): S23-S30

20

## Antiviraux: Efficacité chez les patients âgés de > 50 ans

Régimes	Acyclovir versus placebo	Valaciclovir versus Acyclovir	Valaciclovir versus Famciclovir	Famciclovir versus placebo
Posologie	800 mg, 5-/jour 7-10 jours	1 000 mg, TID 7 jours	1 000 mg, TID versus 500 mg, TID 7 jours	500 mg, TID 7 jours
Douleur à 3 mois (%)	25 vs 54*	31 vs 38	32 vs 34	35 vs 49*
Douleur à 6 mois (%)	15 vs 35*	20 vs 26	19 vs 19	20 vs 40*
Valeur p	* p < 0,05			* p < 0,05

Drugs Aging 2007; 24(1): 1-19  
J Infect Dis 2002; 185(Suppl 1): S27-S30  
J Am Acad Dermatol 2007; 57: S1-S3  
Expert Opin Pharmacother 2004; 5(3): 391-399  
Anh Nguyen, 2019

21

Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia (Review)

Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, He L

**6 RCT (1211 patients)**

**(5 RCT with Acyclovir / 1 RCT with Famciclovir)**



THE COCHRANE COLLABORATION®

- **Acyclovir oral ne réduit pas incidence de NPH**
- **Évidences insuffisantes** à partir des RCT afin de déterminer si autres **antiviraux préviennent NPH**
- RCT (bonne méthodologie) sur Famciclovir nécessaires (sévérité de la douleur, QOL et sous-groupes de patients)

Anh Nguyen, 2019 Cochrane Database of Systemic Reviews 2009; Issue 2, CD008066

22

## Zona aigu - Traitement

- **Crème topique de Lidocaïne 10 %\***
  - **10 gm de Lidocaïne et 90 gm de Glaxal Base**
  - Application occlusive de préférence, 8-12 hres/jour
  - À utiliser en présence d'allodynie
  - Surface maximale recommandée: 300 cm<sup>2</sup>
- **Acétaminophène et AINS**
  - Efficacité limitée seulement **pour douleur légère**
- **Tramadol/Acétaminophène** si **douleur modérée**
- **Opioides** si **douleur modérée à sévère (EVN > 4/10)**

\* Patch de Lidoderm® 5 % n'est pas commercialisée au Canada  
Anh Nguyen, 2019 Herpes 2006; 13(S1): 212-217

23

## Échelle analgésique modifiée de l'OMS

Intensification de la douleur

**Douleur légère**

↓

Acétaminophène  
AINS  
Inhibiteurs COX-2

**Douleur modérée**

↓

Codéine  
Codéine-Acétaminophène  
Tramadol  
Tramadol-Acétaminophène  
Buprénorphine  
Tapentadol

**Douleur intense**

↓

Tapentadol  
Morphine  
Oxycodone  
Hydromorphone  
Fentanyl  
Méthadone

Anh Nguyen, 2019 Adapté de McDonnell FJ et al. Curr Oncol Rep 2000; 2: 351-357

24

### Zona aigu - Traitement Antidépresseurs tricycliques

- **Amitriptyline** (Élavil®) 10-25 mg (50-150 mg/j)
- **Nortriptyline** (Aventyl®) 10-25 mg (50-150 mg/j)
- **Désipramine** (Norpramin®) 50-200 mg (50-200 mg/j)

- **Préférence pour dose en soirée** (18h ou au souper)
- Désipramine peut être donnée le jour

- **Prophylaxie de la NPH démontrée**
  - ↓ jusqu'à 50 % de l'incidence de la NPH
- **À débiter en même temps que les antiviraux**

Pain 2004; 107: 204-205  
J Pain 2008; 9(Suppl 1): 329-330  
J Pain Symp Manage 1997; 13(6): 327-331  
Anh Nguyen, 2019

25

### Zona aigu - Traitement Péridurales stéroïdées

- **Indication: patients âgés** ou **douleur aiguë sévère** malgré traitement agressif par voie orale
- **Stéroïdes:** ↓ désafférentation en inhibant inflammation et ischémie neuronale liée à l'oedème
- **Anesthésiques locaux:** analgésie et bloc sympathique conduisant à l'interruption du processus de sensibilisation

Anh Nguyen, 2019  
Lancet 2006; 367: 219-224

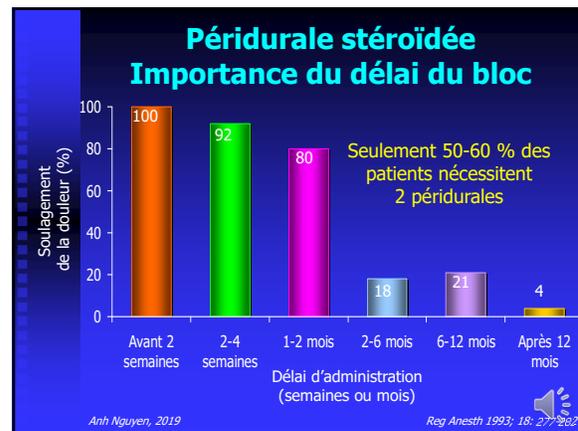
26

### Zona aigu - Traitement Péridurales stéroïdées

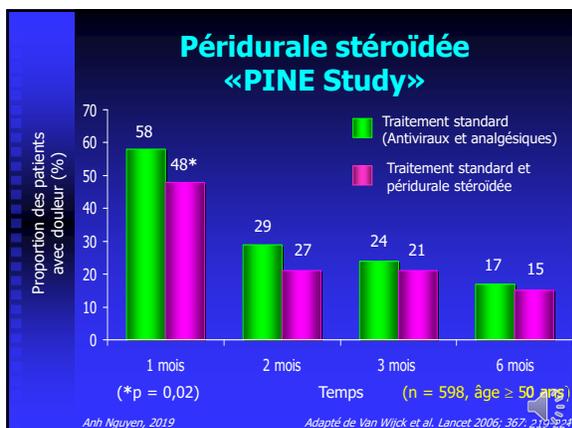
- Revue systématique des 21 études entre 1966 et 2001 dont 4 études randomisées
- **Réponse positive chez 80 %** de ces études
- **Excellent soulagement** de la douleur **du zona**
- **Efficacité démontrée (étude rétrospective)** en prophylaxie de NPH si réalisation dans un court délai, à l'intérieur des **2 premiers mois du zona aigu**

Pain 2004; 107: 204-205  
Reg Anesth 1993; 18: 277-282  
Reg Anesth Pain Med 2004; 29(5): 454-461  
Anh Nguyen, 2019

27



28



29

### Péridurales stéroïdées «PINE Study»

**Attention à la conclusion car**

- **Effet placebo** dans **groupe traitement standard**
- **Pas de groupe contrôle (étude non aveugle)**
- **Manque de sélection des patients** (douleur aiguë sévère et réfractaire, différents sous-groupes d'âge)
- **Une seule péridurale (validité externe?)**

Anh Nguyen, 2019  
Lancet 2006; 367: 219-224

30

## Zona aigu - Traitement Infiltrations sous-lésionnelles

- Mélange de
  - **Anesthésiques locaux** (Lidocaïne ou Bupivacaïne)
  - **Triamciolone 0,2 %** (2 mg/ml de Triamciolone (Kénalog®) en solution finale)
- Blocs répétitifs sécuritaires, **efficacité démontrée**
- **Alternative utile** chez les **patients anti-coagulés**, ce qui contre-indique une technique d'infiltration péridurale

Pain 2004; 107: 327-331  
J Pain Symp Manage 1997; 13(6): 327-331

Anh Nguyen, 2019

31

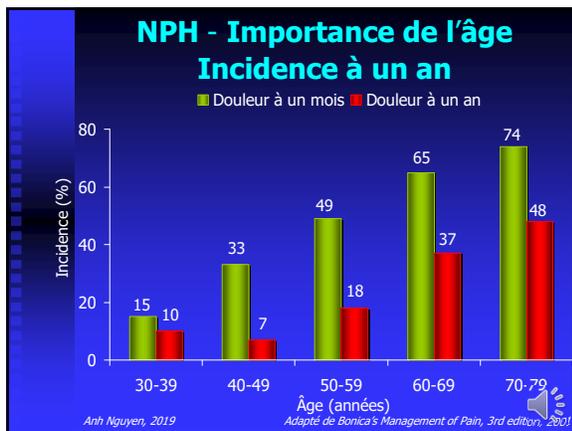
## NPH - Facteurs de risque Prédicteurs majeurs

- **Âge > 50 ans**
- **Sexe féminin**
- **> 50 lésions**
- **Lésions hémorragiques**
- **Atteinte ophtalmique ou sacrée**
- **Prodrome significatif (avec douleur dermatomale)**
- **Douleur sévère ou prolongée en zona aigu** (risque relatif **3 fois** plus élevé que douleur légère)

J Infect Dis 2008; 197(Suppl 2): S207-S215  
European Consensus-based Guidelines for the Management of Herpes Zoster, August 2016

Anh Nguyen, 2019

32



33

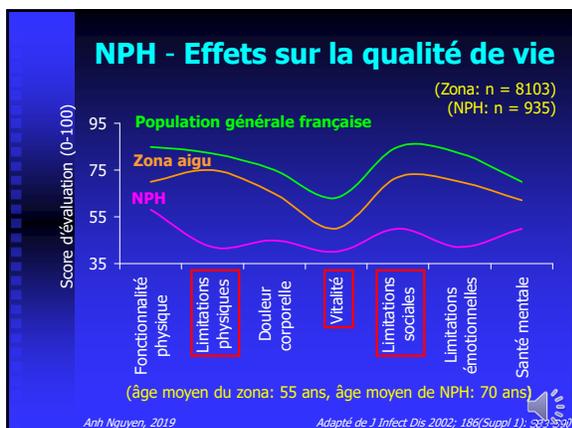
## NPH - Incidence

- Incidence importante avec estimation de
  - **19 865 cas/année au Canada**
  - Environ **13 %** des cas de zona (tout âge confondu)
- **Traitement coûteux** (frais directs et indirects)
  - 10 % en aide à domicile
  - **42 % en médicaments**
  - 13 % en visite médicale chez médecins généralistes
  - 23 % en visite aux cliniques spécialisées en douleur
- **Coûts à vie du traitement lié à NPH, par cohorte**
  - 39-82 millions au Canada

Brisson M, Merck Cross, 1999  
Pharmacoeconomics 1994; 6(2): 142-148

Anh Nguyen, 2019

34



35

## NPH - Physiopathologie

- Sensibilisation périphérique Hyperexcitabilité**  
Décharges spontanées, continues
- Sensibilisation centrale Hyperexcitabilité**  
Réponse accrue et prolongée des neurones  
Champ réceptif plus étendu a/n des neurones dorsaux
- Désafférentation Destruction**  
Régénérescence et bourgeonnement aberrant aux mécanorécepteurs  
Connexion, activation et couplage au système nerveux sympathique, avec amplification

Pain 2004; 107: 327-331  
Neurobio Disease 1998; 5: 209-227

Anh Nguyen, 2019

36

## NPH - Présentation clinique

Distinction entre 2 **types de douleurs**

**1) Douleur spontanée (stimulus-indépendante)**

- **Constante** et/ou **intermittente (paroxysmes)**
- **Brûlures** constantes et vives
- Élançements
- Chocs électriques

**Paresthésies et Dysesthésies spontanées**

- Fourmillements
- Engourdissements
- Picotements
- Démangeaisons

Anh Nguyen, 2019

37

## NPH - Présentation clinique

Distinction entre 2 **types de douleurs**

**2) Douleur provoquée (stimuli environnementaux)**

- Vent → **Allodynie** mécanique
- Pression → **Allodynie** mécanique
- Toucher léger → **Allodynie** mécanique
- Température (Chaleur/Froid) → **Allodynie** thermique

**Allodynie:** Douleur provoquée par une stimulation normalement non douloureuse

**Hyperalgésie:** Réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse

Anh Nguyen, 2019

38

## NPH - Présentation clinique

**Allodynie et hyperalgésie**

**Allodynie et hyperalgésie**

**Allodynie et hyperalgésie**

**Allodynie** au-dessus et au-dessous du dermatome affecté démontre l'**hypersensibilisation centrale**

Anh Nguyen, 2019

39

## Douleur neuropathique Revue et recommandations de première ligne (IASP)

ADTC (**Amines secondaires**): Norriptyline, Désipramine

Modulateurs calciques: **Prégabaline\***, Gabapentine

IRSN: **Venlafaxine, Duloxétine\*\***

**Tramadol**  
**Opiïdes**  
**Tapentadol** } Si douleur sévère ou percées importantes de la douleur, ajout rapide en présence des autres molécules

Agents topiques (**Lidoderm@5.0%**) **périphérique et centrale**

\*\* Indication en **douleur neuropathique périphérique diabétique**

Anh Nguyen, 2019

40

## Evidence-Based Medicine Review: Traitement de la NPH

Traitement	Number needed to treat (NNT)
Topical lidocaine	10
Tricyclic antidepressants	8
Gabapentin	6
Pregabalin	5
Tramadol	4
Opioids	3
Capsaicin	2
Topical lidocaine	1

▲\* Topical lidocaine had different results according to the study design

Méta-analyse quantitative, systématique de l'efficacité des Tx de NPH, analysée par NNT (number needed to treat) pour obtenir 50% de soulagement. Grosseur des colonnes **indique le nombre de sujets étudiés pour chaque traitement**

Anh Nguyen, 2019

41

## Douleur neuropathique (NPH) Algorithme proposé selon Efficacité et Qualité de vie

**Gabapentine/Prégabaline/Duloxétine**

↓

**Tramadol**

↓

**Opiïdes**

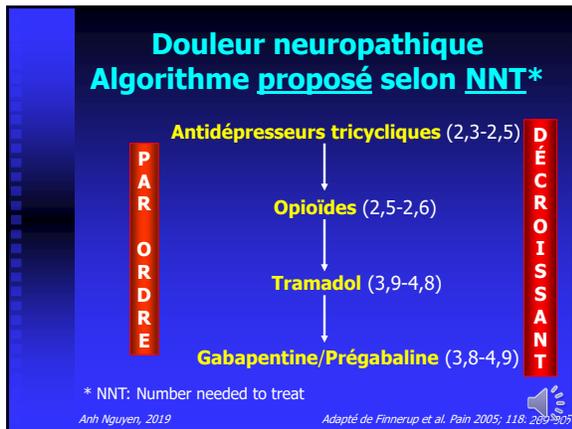
↓

**Antidépresseurs tricycliques**

**P A R O R D R E** (vertical bar on left)      **D É C R O I S S A N T** (vertical bar on right)

Anh Nguyen, 2019

42



43

### Prégabaline - Seule molécule avec indication officielle

**Prégabaline** (Lyrica®) 75-150 mg (150-600 mg/j)

- **Efficacité importante** (35-65%)
- Soulagement de la douleur et amélioration du sommeil **dès la première semaine**
- **NNT: 4,2-4,9 (3,4-5,4)**
- **Ajustement** nécessaire si **insuffisance rénale**
- Aucune interaction médicamenteuse documentée

Pain 2005; 115: 254-263 Drugs 2005; 65(1): 11-18  
Pain 2005; 118: 289-305 J Pain 2008; 9(Suppl 1): 1-20  
Neurology 2003; 60: 1274-1283 J Pain 2005; 6(3 Suppl 1): 6-9

Anh Nguyen, 2019

44

### Gabapentine

**Gabapentine** 100-300 mg (1200-3600 mg/j)  
(Neurontin®)

- **Efficacité importante mais dose-dépendante**
- Dose de 3600 mg/die (43 %)
- Dose de 2400 mg/die (35 %)
- Dose de 1800 mg/die (34 %)
- **NNT: 3,8-4,4 (3,1-5,1)**
- **Ajustement** nécessaire si **insuffisance rénale**
- Aucune interaction médicamenteuse documentée

Pain 2001; 94: 215-224 JAMA 1998; 280(21): 1237-1242  
Pain 2005; 118: 289-305 J Pain 2008; 9(Suppl 1): 1-20  
Eur J Pharmacol 2001; 429: 1-11 Cochrane Database 2008; 3

Anh Nguyen, 2019

45

### Modulateurs de la sous-unité $\alpha_2\text{-}\delta$ Prégabaline vs Gabapentine

	Prégabaline	Gabapentine
Effet sur la douleur neuropathique (diabète chez le rat)	3 mg/kg (DME)	10 mg/kg (DME)
Absorption	Non saturable à toutes les doses de l'intervalle posologique	Saturable
Biodisponibilité orale	≥ 90 %	≤ 50 %
Dose recommandée* (en douleur neuropathique)	150-600 mg/j	1800-3600 mg/j
Dose minimale efficace	<b>150 mg</b>	<b>1800 mg</b>
Dose de départ recommandée	<b>25-75 mg HS puis BID</b>	<b>100-300 mg TID</b>
Posologie quotidienne	2 f.p.j	3 f.p.j.

\* Ajustement nécessaire en insuffisance rénale

Anh Nguyen, 2019

46

### Prégabaline versus Gabapentine Insuffisance rénale sévère et terminale

	Prégabaline	Gabapentine
Dose maximale quotidienne recommandée	<b>75 mg/die</b>	<b>100-300 mg/die</b>
En présence de la dialyse	↓ taux plasmatique du Rx ad 50% à chaque séance de dialyse	
Dose supplémentaire post-dialyse requise	<b>50-100 mg</b> après chaque séance de 4h de dialyse	<b>100-300 mg</b> après chaque séance de 4h de dialyse

Monographie de Lyrica® et Neurontin®

Anh Nguyen, 2019

47

### Antidépresseurs tricycliques

**Antidépresseurs tricycliques**

- **Amitriptyline** (Élavail®) 10-25 mg (50-150 mg/j)
- **Nortriptyline** (Aventyl®) 10-25 mg (50-150 mg/j)
- **Désipramine** (Norpramin®) 50-200 mg (50-200 mg/j)
- **NNT: 2,3-2,6 (2,1-2,8)**
- **Nombreux effets secondaires** et **tolérabilité limitée** chez les patients âgés (glaucome, xérostomie, sédation, étourdissements, hypotension orthostatique, rétention urinaire, arythmie cardiaque)

Pain Forum 1995; 4: 248-253 Pain 2005; 118: 289-305  
Drugs Aging 2007; 24(1): 1-19 J Pain 2008; 9(Suppl 1): S19-S20

Anh Nguyen, 2019

48

## Venlafaxine - Inhibiteur du recaptage de sérotonine et de noradrénaline

**Venlafaxine** (Effexor XR®) 37,5 mg (150-225 mg/j)

- Efficacité démontrée mais **moindre** que ADTC
- Efficacité à dose élevée
- Meilleur profil d'effets secondaires
- Réduire dose en IRC sévère et en dialyse (↑ t1/2 d'élimination de 180 %, ↓ clairance de 60%) (Donner dose préférablement en fin de dialyse)
- **NNT: 4-7**

Anh Nguyen, 2019 Pain 2005; 118: 289-305; Monographie d'Effexor XR® Basic and Clin Pharmacol and Toxicol 2005; 96: 399-409

49

## Duloxétine - Inhibiteur du recaptage de sérotonine et de noradrénaline

**Duloxétine** (Cymbalta®) 30 mg (60-120 mg/j)

- **Approbation et indication** officielle par Santé Canada depuis **janvier 2008** pour **dépression**
- **Médicament d'exception** au formulaire de la **RAMQ** pour **neuropathie diabétique périphérique**
- Efficacité démontrée à dose de **60-120 mg/die**
- **NNT: 5**

Anh Nguyen, 2019 Quilic S et al. BMC Neurology 2009; 9: 19 Finnerup N et al. Pain 2007; 132(3): 237-251

50

## Duloxétine Conseils posologiques

**Duloxétine** (Cymbalta®) 30 mg (**60-120 mg/j**)

- Dose initiale de **30 mg/die** puis de 60 mg/die
- **Dose cible à viser: 60 mg/die**
- Efficacité démontrée **dès la première semaine**
- Efficacité démontrée aussi à 120 mg/die mais plus d'effets secondaires
- **Contre-indiquée** en **insuffisance sévère** (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou **terminale**

Anh Nguyen, 2019 Monographie de Cymbalta® 2007

51

## Crème topique de Lidocaïne

**Crème topique**  
(Lidoderm® 5 % non disponible au Canada)

- **Lidocaïne 10 %** (préparation magistrale)
  - 10 gm de Lidocaïne
  - 90 gm de Glaxal Base
- À utiliser en présence d'**allodynie\***
- **Application occluse** de préférence en HS
- **Surface maximale recommandée: 300 cm<sup>2</sup>**

\* **Allodynie:** Douleur provoquée par une stimulation normalement non douloureuse

Anh Nguyen, 2019 Duhmke et al. The Cochrane Library 2005 Pain 2005; 118: 289-305 Arch Neurol 2003; 60: 1524-1534

52

## Tramadol Tramadol/Acétaminophène

**Tramadol** 75-100 mg (300-400 mg/j)  
(Ravilia®, Tridural®, Zytram XL®, Durela®)

**Tramadol** (Ultram®) 50-100 mg (400 mg/j)

**Tramadol/Acétaminophène** 37,5-75 mg (300 mg/j)  
(Tramacet®)

- **NNT: 3,9-4,8 (2,7-6,7)**
- **Analgésique synthétique à action centrale**
- **Meilleur profil d'effets secondaires** par rapport aux opioïdes

Anh Nguyen, 2019 Duhmke et al. The Cochrane Library 2005 Pain 2005; 118: 289-305 Arch Neurol 2003; 60: 1524-1534 J Pain 2008; 9(Suppl 1): S19-S20

53

## Efficacité du Tramadol en douleur neuropathique

**Tramadol for neuropathic pain (Review)**

Duskmke RM, Hellingbroek J, Cornblath DR

**NNT = 3,8**



**THE COCHRANE COLLABORATION®**

**NNH (pour abandon du Rx) = 7,7**

This is a review of a Cochrane review prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2005, Issue 2

Anh Nguyen, 2019 Cochrane Library Review 2009; 15506-2

54

## Opioïdes

- **Morphine** (Statex®, MS IR®, MEslon®, Kadian®, MS CONTIN®)
- **Oxycodone** (Supeudol®, Oxy IR®, OxyCONTIN®, Targin®)
- Hydromorphone (Dilaudid®, Hydromorph CONTIN®, Jurnista OROS®)
- Fentanyl (Duragesic®)
- **Méthadone** (Métadol®)
- Tapentadol (Nucynta®)

- **Morphine NNT: 2,5 (1,9-3,4)**  
- **Oxycodone NNT: 2,6 (1,9-4,1)**

Pain 2005; 118: 289-305 Drugs Aging 2007; 24: 1189  
Arch Neurol 2003; 60: 1524-1534 J Pain 2008; 9(Suppl 1): S19-S20  
Anh Nguyen, 2019

55

## Capsaïcine à haute concentration (8%) - Indication pour NPH

Application locale et unique d'une heure peut procurer 3 mois de soulagement pour NPH

Change from baseline (%)

Time (weeks)

**Capsaïcine 8 % Patch** 1 patch (4 patches/die) (Qutenza®)

- Agoniste of TRPV1 - Taille: 14 X 20 cm (280 cm<sup>2</sup>)
- Pré-traitement avec anesthésique topique pour ↓ inconvient

Qutenza®, Product Manual  
Anh Nguyen, 2019 Adapté de Backorjia M et al. Lancet Neurol 2008; 7: 1100-1112

56

## NPH - Prophylaxie

- **Antidépresseurs tricycliques** (à débiter **en même temps que** les **antiviraux**)
- **Analgésie rapide et efficace** (opioïdes et/ou tramadol à libération lente après titration si nécessaire)
- **Bloc sympathique par péridurale stéroïdée et/ou Infiltration stéroïdée sous-lésionnelle**

**Vaccination (Zostavax®)**

Anh Nguyen, 2019

57

## NPH - Prophylaxie Vaccin chez immunocompétents

**Vaccination (Zostavax®)**

**Étude d'Oxman 2005** (Groupe de prévention du zona)

- Étude randomisée, contrôlée, à double insu vs placebo
- **n = 38 546 patients immunocompétents > 60 ans**
- Suivi moyen de 3,12 ans
- Suivi min de 6 mois après un nouvel épisode du zona

- Paramètres primaires: **zona aigu**  
- Paramètres secondaires: **NPH**

Anh Nguyen, 2019 N Engl J Med 2005; 352(22): 2271-2284

58

## Vaccin chez immunocompétents

Condition	Placebo	Vaccination	Reduction (%)
Zona aigu	642	315	↓ de 51,3 %*
Névralgie post-herpétique	80	27	↓ de 66,5 %*

\*Par rapport au placebo, p<0,001 (n = 38 546, âge > 60 ans)

Anh Nguyen, 2019 Adapté d'Oxman et al. N Engl J Med 2005; 352(22): 2271-2284

59

## Vaccination de VZV et incidence cumulative du Zona et de la NPH

**A**

Névràlgie post-herpétique

**B**

Zona aigu

(n = 38 546, âge > 60 ans)

Anh Nguyen, 2019 Adapté d'Oxman et al. N Engl J Med 2005; 352(22): 2271-2284

60

## NPH - Prophylaxie Vaccin chez immunocompétents

**Étude de Schmader 2012**

- Étude **multicentrique** (américaine et européenne), randomisée, contrôlée, à double insu vs placebo
- **n = 22 439 patients immuno-compétents âgés entre 50 et 59 ans**
- Suivi moyen de 1,3 ans, **jusqu'à survenue de 96 cas confirmés de zona**
- Suivi des effets secondaires ad 42 ou 182 jours post-vaccination

Anh Nguyen, 2019 Schmader KE et al. Clin Infect Dis 2012; 54(7): 922-929

61

## NPH - Prophylaxie Vaccin chez immunocompétents

**Étude de Schmader 2012**

- **Réduction significative de l'incidence du zona** chez patients **50 à 59 ans (efficacité estimée à 69,8 %)**
  - **Avec vaccin: 2 cas/1000 patients**
  - **Avec placebo: 6,6 cas/1000 patients**
- 6 semaines après vaccination, vaccin contre le zona a induit **une augmentation significative des titres d'anticorps anti-VZV**
- **Vaccin** a généralement été **bien toléré**

Anh Nguyen, 2019 Schmader KE et al. Clin Infect Dis 2012; 54(7): 922-929

62

## Âge, Immunité cellulaire et Virus Varicella-Zoster

Anh Nguyen, 2019 N Engl J Med 2005; 352(22): 2264-2267  
Adapté d'Arvin A. N Engl J Med 2005; 352(22): 2264-2267

63

## Efficacité du vaccin contre le zona chez les personnes âgées

**Therapeutic efficacy of the VZV vaccine in the elderly.**

Clinical endpoint	Efficacy (%) <sup>a</sup>			
	All ages (years)	60-69	70-79	≥80
Herpes zoster	51	64	41	18
Postherpetic neuralgia	67	66	74	42
Preserving activity <sup>b</sup>	66	70	61	59

<sup>a</sup> Efficacy is the ratio of the observed frequency of each clinical endpoint in vaccine recipients and placebo recipients in a randomized placebo controlled trial (data from Ref. [48\*\*]).  
<sup>b</sup> Preserving activity refers to preserving the activity of daily living in spite of herpes zoster as described in Ref. [51].

Anh Nguyen, 2019 Frazer JH, & Levin MJ. Curr Opin in Virol 2011; 1: 266-279

64

## «Subunit Adjuvant Zoster Vaccine»

- **Nouveau vaccin recombiné (Hz/su)** entre
  - **Glycoprotéine VZV de surface E**
  - **Adjuvant boosting en cellules T (AS 01B)**
- **Alternative intéressante et acceptable** pour les **patients immunosupprimés**
- **Études de phases I et II** (innocuité et immunogénicité) **concluantes et fort positives** chez
  - Lymphomes Hodgkiniens
  - Lymphomes non Hodgkiniens
  - Myélome multiple
  - Leucémie myéloïde aigue
  - HIV

Anh Nguyen, 2019 Expert Opin Biological Therapy 2016; 16(2): 265-271

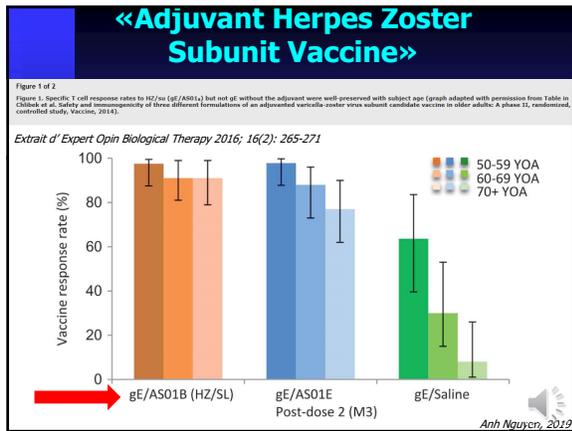
65

## «Subunit Adjuvant Zoster Vaccine»

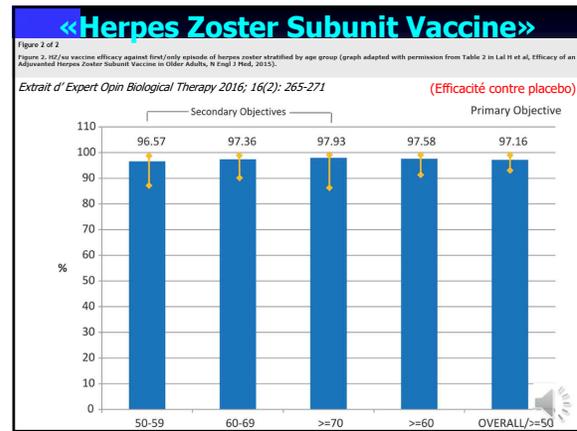
- **Étude de phase III concluante et positive** chez **tous les groupes d'âge (pts immunocompétents)**
- **Comparaison head-to-head avec le Zostavax® en cours**
- Commercialisé sous le nom de **Shingrix®**
- Effets secondaires transitoires principaux (48h):
  - Douleur localisée
  - Œdème localisé

Anh Nguyen, 2019 Expert Opin Biological Therapy 2016; 16(2): 265-271

66



67



68

### Conclusions

- **Zona aigu** est une pathologie prévalente mais souvent auto-limitée, efficacité des traitements surtout démontrée dans la phase aiguë
- **Néuralgie post-herpétique** (NPH) est difficile à traiter, ayant des conséquences non négligeables et invalidantes sur le bien-être des patients
- **Recommandation de première ligne** comprend prégabaline, gabapentine, antidépresseurs tricycliques, opioïdes, crèmes topiques de lidocaïne, tramadol

Anh Nguyen, 2019

69

### Conclusions

- **Vaccination** future contre le zona chez les patients âgés de > 50 ans est une **alternative intéressante et efficace** afin de prévenir le zona aigu et la NPH (Zostavax® est disponible au Canada depuis 2008)
- **Traitement agressif du zona aigu** représente une **excellente stratégie prophylactique** de la NPH

Anh Nguyen, 2019

70

## Questions ?

## Commentaires ?

Anh Nguyen, 2019

71

### Lexique en douleur

- **Paresthésie**: sensation anormale non douloureuse, spontanée ou provoquée, survenant dans le territoire de distribution d'un ou plusieurs nerfs
- **Dysesthésie**: sensation anormale, spontanée ou provoquée, désagréable, parfois décrite comme douloureuse, survenant dans le territoire de distribution d'un ou plusieurs nerfs
- **Allodynie**: douleur provoquée par une stimulation normalement non douloureuse. Il s'agit d'une altération de la qualité de la sensation
- **Hyperalgésie**: perception et réponse accrues à une stimulation normalement douloureuse. Hyperalgésie peut s'associer à l'allodynie

Anh Nguyen, 2019

72

## Anticonvulsants et zona aigu Dose unique

- 1) **Dose unique (900 mg) de Gabapentine**  
RCT, double-insu, versus placebo, croisée  
Recrutement à 20 jours du zona aigu, n = 26 patients  
↓ intensité de la douleur de 66 % (vs 33%)  
↓ surface d'allodynie de 42 % (vs 11 %)
- 2) **Dose unique (150 mg) de Prégabaline**  
RCT, double-insu, versus placebo, croisée  
6h d'observation, n = 8 patients  
↓ intensité de la douleur de 33 % (vs 13 %)

Anh Nguyen, 2019 *Trials* 2011; 12: 55  
*Neurology* 2005; 65: 444-447

73

## Zona aigu - Traitement

### Corticostéroïdes

- 1) **Application topique Usage non recommandé**, même pour zona ophtalmique

- 5 études dont 2 randomisées, à double insu (*McGill 1983 et Marsh 1991*) avec de sérieux problèmes de méthodologie
- Bétaméthasone ou Dexaméthasone
- Problématique de dosage, de compliance
- Prolongation des symptômes
- Effets de rebond lors de l'arrêt du corticostéroïde

Anh Nguyen, 2019 *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(8): 517-524  
*J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 5136-5142

74

## Zona aigu - Traitement

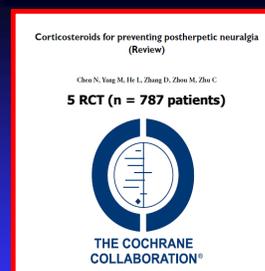
### Corticostéroïdes

- 2) **Voie systémique Usage non recommandé**

- 9 études dont 5 randomisées, à double insu
- Régime proposé: - 60 mg/die × 1 semaine  
- 30 mg/die × 1 semaine  
- 15 mg/die × 1 semaine
- Diminution inconstante de la douleur aiguë
- **Aucune différence cliniquement significative** pour résolution des symptômes
- **Aucune efficacité dans prophylaxie de NPH**
- Potentiel important d'effets secondaires

Anh Nguyen, 2019 *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(8): 517-524  
*J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 5136-5142

75



- **Méta-analyse de 2 RCT (n = 120 patients): RR = 0,95 (0,45-1,99)**
- **Corticostéroïdes (PO) en phase aiguë du zona sont inefficaces dans prévention de NPH**

Anh Nguyen, 2019 *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2010; Issue 12, CD005582

76

## Zona aigu - Traitement

### Crème de Capsaïcine (Zostrix®)

- **Usage non recommandé**
- Résultats controversés, non concluants
- Analgésie liée à la **déplétion de la substance P** au niveau des fibres afférentes primaires
- Effet de **brûlure insupportable limite la compliance chez les patients**

Anh Nguyen, 2019 *J Pain Symp Manage* 2004; 28(4): 396-411

77

## Zona aigu Autres facteurs de risque

- **Étude rétrospective** selon **base de données des compagnies d'assurance aux États-Unis** (MarketScan Databases) **de l'année 2007**
- Inclusion de > 100 plans d'assurance de toute sorte et de toute forme (entreprises, gouvernements, hôpitaux, Medicare)
- **En 2007, 28 millions de patients et 500 millions de réclamations médicales**
- **90 % des cas de zona aigu surviennent chez patients immunocompétents**
- Population étudiée âgée **entre 20 et 64 ans**

Anh Nguyen, 2019 *Joeseof RM et al. Mayo Clin Proc* 2012; 87(10): 961-967

78

### Chronic Medical Conditions as Risk Factors for Herpes Zoster

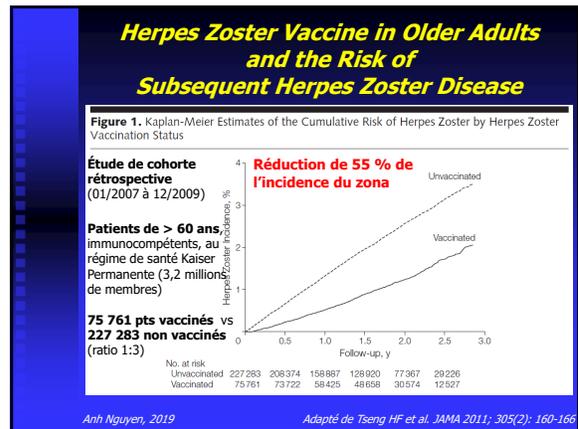
TABLE 2. Demographic Factors and Chronic Medical Conditions Among Cases and Controls Aged 20 to 64 Years, MarketScan, 2007<sup>1,2</sup>

Demographic factor and comorbidity	No. (%) of controls (n=61,177)	No. (%) of cases (n=29,173)	Coefficient of regression (β)	Adjusted OR (95% CI)	Attributable Fraction (%)
Female	325,249 (53.8)	41,108 (62.2)		1.35 (1.32-1.37)	
Condition					
Allergic rhinitis <sup>3</sup>	39,080 (6.3)	5,681 (9.6)	.34	1.41 (1.37-1.45)	2.79 (2.50-3.07)
COCP <sup>4</sup>	3,946 (6.4)	555 (9.9)	.30	1.35 (1.23-1.47)	0.24 (0.15-0.33)
CAD <sup>5</sup>	21,101 (3.4)	2,368 (4.0)	.15	1.17 (1.11-1.22)	0.58 (0.39-0.77)
Depression <sup>6</sup>	18,291 (3.0)	2,922 (4.9)	.42	1.52 (1.46-1.58)	1.68 (1.49-1.89)
Diabetes mellitus	57,874 (9.4)	940 (10.8)	.06	1.06 (1.03-1.09)	0.61 (0.26-0.96)
Gout	1,770 (0.3)	196 (0.3)	.27		
Hyperlipidemia <sup>7</sup>	147,570 (24.0)	17,190 (29.1)	.10	1.11 (1.08-1.13)	2.89 (2.29-3.47)
Hypertension	135,257 (22.0)	14,788 (25.0)	.02		
Hypothyroidism <sup>8</sup>	36,510 (5.9)	4874 (8.2)	.15	1.16 (1.12-1.20)	1.14 (0.83-1.45)
Osteoarthritis <sup>9</sup>	33,109 (5.4)	4,133 (7.0)	.21	1.24 (1.20-1.28)	1.35 (1.03-1.4)
Any one of these serious conditions <sup>10</sup>	245,755 (39.9)	29,397 (49.7)		1.24 (1.22-1.27)	9.62 (8.40-10.80)
Comorbidity composite score <sup>11</sup>					
0	370,422 (60.1)	29,776 (50.3)		Reference	
>0 to <0.4	207,037 (33.6)	23,507 (39.7)		1.18 (1.16-1.20)	
≥0.4	38,718 (6.3)	5,890 (10.0)		1.67 (1.62-1.72)	

\*CAD = coronary artery disease; CI = confidence interval; COCP = chronic obstructive pulmonary disease; HR = human immunodeficiency syndrome; OR = odds ratio.

Total de 59 173 cas de zona contre 616 177 cas de contrôle (ratio 1:10)  
 Anh Nguyen, 2019 Adapté de Joesoef RM et al. Mayo Clin Proc 2012; 87(10): 961-967

79



80

### Herpes Zoster Vaccine in Older Adults

Table 3. Hazard Ratio of Herpes Zoster in Study Cohorts

Subgroups	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	
	Unadjusted	Adjusted <sup>a</sup>
All	0.49 (0.46-0.53)	0.45 (0.42-0.48)
Age at vaccination, y		
00-64	0.55 (0.47-0.64)	0.50 (0.43-0.58)
65-69	0.44 (0.38-0.52)	0.40 (0.34-0.47)
70-74	0.50 (0.43-0.58)	0.46 (0.39-0.53)
75-79	0.49 (0.40-0.58)	0.45 (0.38-0.54)
≥80	0.48 (0.38-0.61)	0.44 (0.35-0.56)
Sex		
Men	0.50 (0.45-0.57)	0.47 (0.42-0.53)
Women	0.47 (0.43-0.52)	0.44 (0.40-0.48)
Race <sup>b</sup>		
White	0.50 (0.46-0.54)	0.48 (0.44-0.52)
Black	0.34 (0.22-0.51)	0.35 (0.22-0.49)
Asian	0.39 (0.30-0.51)	0.37 (0.29-0.48)
Native American/multiple	0.79 (0.09-6.78)	0.61 (0.05-6.96)
Other	0.38 (0.24-0.61)	0.36 (0.23-0.58)
Unknown	0.49 (0.40-0.59)	0.42 (0.36-0.51)
Chronic conditions/diseases		
Diabetes	0.50 (0.43-0.58)	0.49 (0.42-0.57)
Kidney	0.46 (0.38-0.56)	0.45 (0.37-0.54)
Heart	0.45 (0.37-0.55)	0.44 (0.36-0.53)
Lung	0.43 (0.27-0.69)	0.39 (0.25-0.63)
Liver	0.58 (0.31-1.08)	0.56 (0.31-1.05)

<sup>a</sup>Adjusted for age, sex, race, health care utilization, and chronic disease in the model.  
<sup>b</sup>Individuals were self-identified.

Réduction du risque de contracter le zona associée au vaccin s'est maintenue pour tous les groupes d'âge

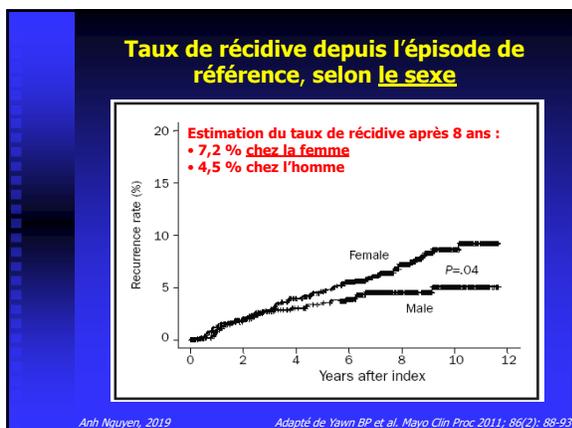
Réduction du risque de contracter le zona associée au vaccin n'a pas varié en présence de maladies chroniques

Anh Nguyen, 2019 Adapté de Tseng HF et al. JAMA 2011; 305(2): 160-166

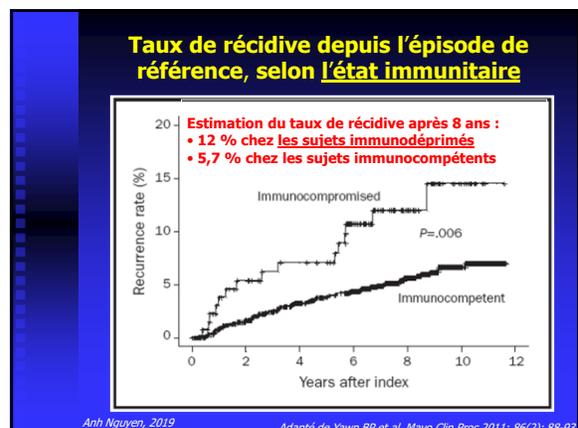
81

- ### Herpes Zoster Recurrences More Frequent Than Previously Reported
- Examen des **dossiers médicaux** de tous les résidents (125 000) d'Olmsted County (Minnesota) **âgés de > 22 ans** qui ont reçu un diagnostic de zona entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 2001
  - 1 169 cas de zona, suivi moyen de 7,3 ans (max 12 ans)
    - 95 personnes ont présenté 105 récurrences
    - (8 personnes avec 2 récurrences ou plus)
  - **Taux de récurrence** estimé après 8 ans était de **6,2 %**
  - Récurrences **de 96 jrs à 10 ans** après le 1er épisode
  - **45 % des récurrences** sont survenues dans une **région du corps différente** de celle du 1er épisode
- Anh Nguyen, 2019 Yawn BP et al. Mayo Clin Proc 2011; 86(2): 88-93

82

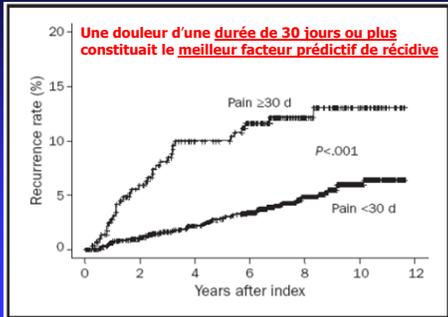


83



84

### Taux de récurrence depuis l'épisode de référence, selon la durée de la douleur



Anh Nguyen, 2019 Adapté de Yawn BP et al. Mayo Clin Proc 2011; 86(2): 88-93

85

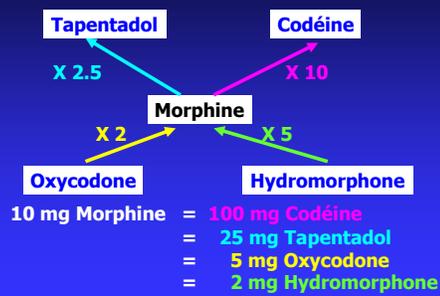
### Herpes Zoster Recurrences More Frequent Than Previously Reported

- Cas de récurrence étaient plus fréquents chez :
  - Adultes plus âgés de 50 ans et plus
  - Femmes
  - Immunodéficience (2,4 fois plus fréquents); cependant, plupart des épisodes de récurrence du zona se produit chez immunocompétents (85,7 %)
  - Douleur de 30 jours ou plus lors du 1<sup>er</sup> épisode
- Risque de récurrence du zona est à peu près identique au risque de souffrir d'un 1<sup>er</sup> épisode de zona
- Taux de récurrence élevé suggère que vaccination contre le zona devrait être offerte aux personnes qui ont connu un épisode de zona

Anh Nguyen, 2019 Yawn BP et al. Mayo Clin Proc 2011; 86(2): 88-93

86

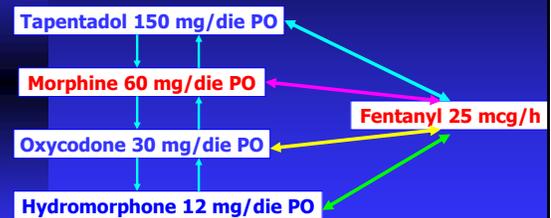
### Conversion des opioïdes



Anh Nguyen, 2019 Adapté de Dechêne, Duchesne, Megie, Roy Edisem inc 2000

87

### Conversion des opioïdes (2)



Utiliser 75 % de la nouvelle dose convertie (Tolérance croisée)

Anh Nguyen, 2019

88

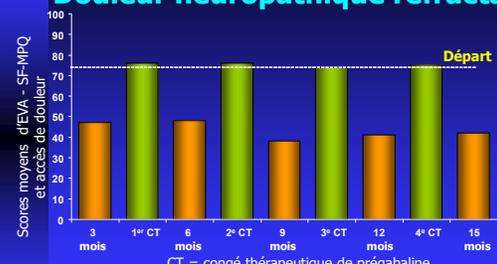
### Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open label trial

- Douleur réfractaire à l'association suivante
- Gabapentine  $\geq 1800$  mg/jour ET
  - Antidépresseur tricyclique  $\geq 75$  mg/jour ET
  - 1 ou plusieurs autres agents (p. ex., anticonvulsivant, opioïde, ISRS, IRSN)
- Soulagement inadéquat durant 2 semaines et/ou Effets indésirables intolérables associés à chacun des médicaments susmentionnés
- Douleur sur l'EVA du SF-MPQ  $\geq 40$  mm
  - Analgésiques aux mêmes doses stables

Anh Nguyen, 2019 Stacey BR et al. Pain Med 2008; epub ahead of print

89

### Prégabaline - Bénéfice démontré Douleur neuropathique réfractaire



Anh Nguyen, 2019 Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open label trial. Stacey BR et al. Pain Med 2008

90

## Douleur neuropathique Morphine ou gabapentine ou traitement combiné

**Étude de Gilron 2005**

- Étude randomisée, contrôlée, placebo actif, croisée
- **Durée de 5 semaines (chaque période)** (n=41)
- **Soulagement modéré à important avec chacune des molécules et leur combinaison**
- **↑ qualité de vie et l'humeur**

Pain 2001; 94: 149-158  
N Engl J Med 2005; 352(13): 1324-1334

Anh Nguyen, 2019

91

## Morphine, Gabapentine ou Combinaison en Douleur neuropathique

Condition	Patients (n)	Pain Relief (%)
Polyneuropathie diabétique	27	61%*
Névralgie post-herpétique	35	80%*
Combinaison (Morphine et Gabapentine)	47	78%*

**Doses maximales tolérées**

- Gabapentine seule (2200 mg/die)
- Morphine seule (45 mg/die)
- Morphine et Gabapentine (35 mg/die et 1700 mg/die)

\*Pourcentage des patients avec soulagement au moins modéré à dose maximale tolérée

Anh Nguyen, 2019 Adapté de Gilron et al. N Engl J Med 2005; 352(13): 1324-1334

92

## Douleur neuropathique Rôle du traitement combiné

Days of treatment	Pregabalin	CR oxycodone	CR oxycodone/pregabalin
0	5.60	7.43	7.51
7	5.50	6.50	6.50
14	5.40	5.80	5.80
21	5.30	5.20	5.20
28	5.20	4.80	4.80
35	5.10	4.50	4.50
56	5.00	4.20	4.20
75	4.90	4.00	4.00
90	3.04	1.96	1.49

(n = 409 patients)

Gatti A et al. Eur Neurol 2009; 61: 129-137

Anh Nguyen, 2019

93

## Prégabaline - Oxycodone: Effet sur les doses individuelles

Group	OXY (mg/day)	PRE (mg/day)
OXY	~50	~300
PRE	~300	~50
OXY + PRE	~30	~150

PRE = prégabaline  
OXY = oxycodone

Gatti A et al. Eur Neurol 2009; 61: 129-137

Anh Nguyen, 2019

94