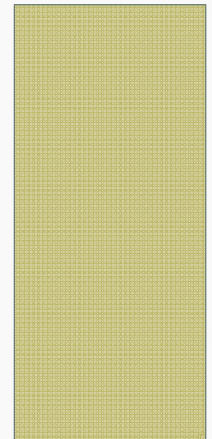


ANTIVIRAUX ET NÉVRALGIE POST- HERPÉTIQUE: EN ZONA GRISE

VIVIANE PHAN R1
UMF CITÉ DE LA SANTÉ
SUPERVISEURE DRE NICOLE AUDET



La névralgie post-herpétique

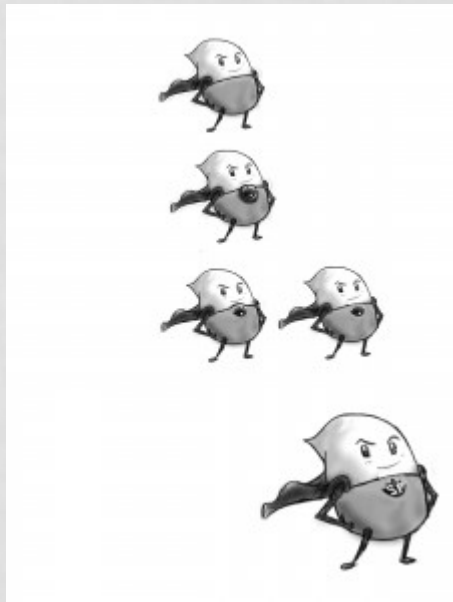
- Un problème assez fréquent
 - Incidence de 4 à 11,8 pour 1000 personnes par année chez les plus de 60 ans
 - Risque de névralgie post-herpétique secondaire qui augmente avec l'âge (ad 50% chez les plus de 70 ans)
- Douleur de légère à débilante qui peut persister des mois
- Défi pour le clinicien de traiter cette douleur souvent difficile à soulager
- a/n préventif, Zostavax non optimal



Les antiviraux dans tout ça?

- Les études tendent à montrer un bénéfice en phase aiguë du zona
- Controverse actuelle quant à l'efficacité des antiviraux pour prévenir la névralgie post-herpétique
- Délai de 72h après l'apparition des symptômes pour l'administration des antiviraux
- Dans ce contexte, antiviraux pas toujours prescrits par les MD selon certaines revues de littérature

Dans la population adulte, les antiviraux sont-ils efficaces pour prévenir la névralgie post-herpétique ou pour en diminuer les douleurs?



MÉTHODES

- Recherche dans les bases de données Medline, EBM, Trip Database, The Grey Literature, Google Scholar et Embase avec les mots-clés suivants : herpes zoster, antiviral agents, post-herpetic neuralgia de 1946 à janvier 2014.
- Articles en anglais et en français
- Essais cliniques prospectifs et revues systématiques/méta-analyse retenues
- Références des revues systématiques également regardées

MÉTHODES

135 études trouvées



2 méta-analyses
2 revues systématiques
8 essais cliniques prospectifs



2 méta-analyses
9 essais randomisés
1 essai clinique prospectif



2 méta-analyses
4 essais randomisés
1 essai clinique prospectif

Exclus:

- Immunosupprimés
- Autres complications du zona
- Population pédiatrique
- Essais randomisés comparant un antiviral à un autre antiviral

- Antiviraux iv exclus (-2)
- 4 essais randomisés trouvés en regardant les références des revues de littérature

Articles retenus selon

- Nombre de patients
- Méthodologie
- Perspective étudiée

RÉSULTATS

- 7 études retenues:
 - Un essai randomisé acyclovir vs placebo (Wood)
 - Un essai randomisé acyclovir vs placebo (McKendrick)
 - Un essai randomisé acyclovir avec ou sans prednisone vs placebo (Whitley)
 - Un essai randomisé famciclovir vs placebo (Tyring)
 - Un essai clinique prospectif sans placebo (Abbas)
 - Une méta-analyse (Jackson)
 - Une méta-analyse comparant les antiviraux entre eux (McDonald)

	Douleur en chronique
McKendrick (1988) 376 patients ACV vs placebo	p>0,05 à 1, 2, 3, 4, 5, et 6 mois de suivi
Wood (1988) 364 patients ACV vs placebo	p>0,05 à 1, 2, 3, 4, 5, et 6 mois
Whitley (1996) 208 patients ACV avec ou sans prednisone vs placebo	À 6 mois: ACV + prednisone : 1.56 [0.92-2.66] ACV sans prednisone : 1.39[0.84 -2.32] ACV vs pas d'ACV: 1.29 [0.94 - 1.77]
Abbas (2010) 152 patients ACV donné en 72h des symptômes vs après 72h	À trois mois : Résolution de la douleur: G1 97% vs G2 94% (NS) Niveau de douleur (0/4): G1 : 0,32 vs G2 : 0,39 par rapport à 3,72 de douleur médiane initiale
Tyring (1995) 419 patients FCV 500 ou 750 vs placebo	Durée médiane G1 : 63 jours, G2 : 61 jours vs 119 jours pour le placebo G1:500 mg : 1.7 [1.1 to 2.7] (p=0,02) G2:750 mg : 1.9 [1.2 to 2.9] (p=0,005)
Jackson (1997) Méta-analyse 5 essais randomisés pour 792 patients	Douleur à 6 mois : 0.54 [0.36 to 0.81] NNT=6,3

Tous non statistiquement significatifs

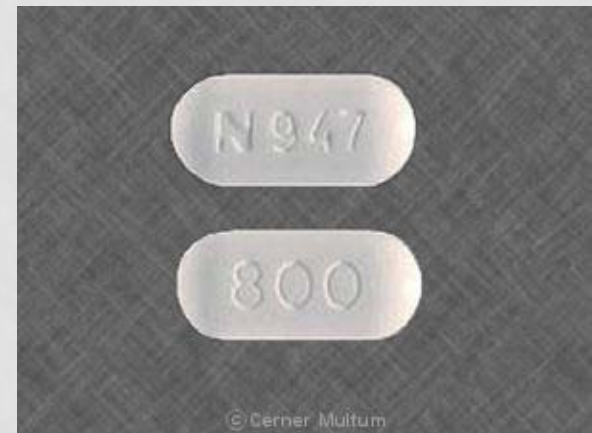
Statistiquement significatif

RÉSULTATS

- Aucun des essais cliniques n'a démontré que les antiviraux diminuent l'incidence de NPH de façon significative
- Par contre, selon la méta-analyse de Jackson et al., les antiviraux réduisaient l'incidence de NPH
- Diminution de la durée de la douleur dans l'étude famcyclovir vs placebo (Tyring et al)
 - À 500 mg (G1) $p=0,02$ et $p=0,005$ pour la dose de 750 mg (G2)
 - Durée médiane G1 : 63 jours, G2 : 61 jours vs 119 jours pour le placebo
 - Encore plus significatif dans le sous-groupe des 50 ans et plus
- Dans l'essai clinique d'Abbas, il n'y aurait pas de différence significative en termes de douleur dans le temps entre donner l'acyclovir avant ou après 72h des symptômes

RÉSULTATS POUR AUTRES ISSUES MESURÉES

- Les antiviraux semblent accélérer la guérison des lésions d'herpès zoster de façon statistiquement significative dans toutes les études ($p < 0,05$).
- La tolérance de ces médicaments a été bonne dans toutes les études, semblable au groupe placebo.
- Dans la méta-analyse de McDonald, le famcyclovir et le valacyclovir ont été démontrés supérieurs à l'acyclovir (36% et 46% plus efficaces)



DISCUSSION

- Différences importantes dans la définition de NPH (à partir de la guérison des lésions vs à partir de 1, 3, 6 mois...)
- Différences dans la « mesure » de l'intensité de la NPH, échelles de douleur variables
- Analgésie
- Études randomisées avec une bonne méthodologie et une puissance adéquate pour 3 sur 4 d'entre elles (puissance inconnue de McKendrick)

DISCUSSION

- La méta-analyse de Jackson a été retenue car elle était la plus récente, regroupait le plus de patients et celle comportait le plus d'information au niveau de sa méthodologie. La qualité de ses études moyenne-bonne.
 - Par contre, multiples failles méthodologiques
 - Biais de publication possible
 - Homogénéité?
 - Intent-to-treat?
 - Inclusion d'une étude portant exclusivement sur le zona ophtalmique
- Une seule des études qu'elle regroupe abonde vers la même conclusion.
- Conclusion inverse de McKendrick (la plus grande étude placebo vs ACV qui a été effectuée)

DISCUSSION

- L'étude d'Abbas : première à évaluer l'impact du délai de 72 heures et plus.
 - Nombreux biais par contre
 - Étude non faite à l'aveugle, sans placebo, dont la puissance statistique n'a pas été décrite, qui compare la douleur actuelle des sujets à leur douleur de départ...
 - Validité externe?
- Des études plus solides méthodologiquement devront vérifier cette conclusion



EFFETS SUR LE ZONA EN AIGU

- Les bénéfices des antiviraux en aigu semblaient établis
- Par contre, gain cliniquement significatif?
 - Accélération de la guérison des lésions d'un jour ou deux (Whitley et de Wood)
 - Pas d'effet significatif sur la douleur en aigu dans l'étude de Tyring, hormis pour dans le sous-groupe de rash sévère (>50 vésicules) à l'enrôlement ($p=0.0028$ pour la dose de 500, mais $p=0.21$ pour la dose de 750)
 - Diminution de la douleur au jour 6 dans l'étude de McKendrick ($p < 0,05$), échelle de douleur?

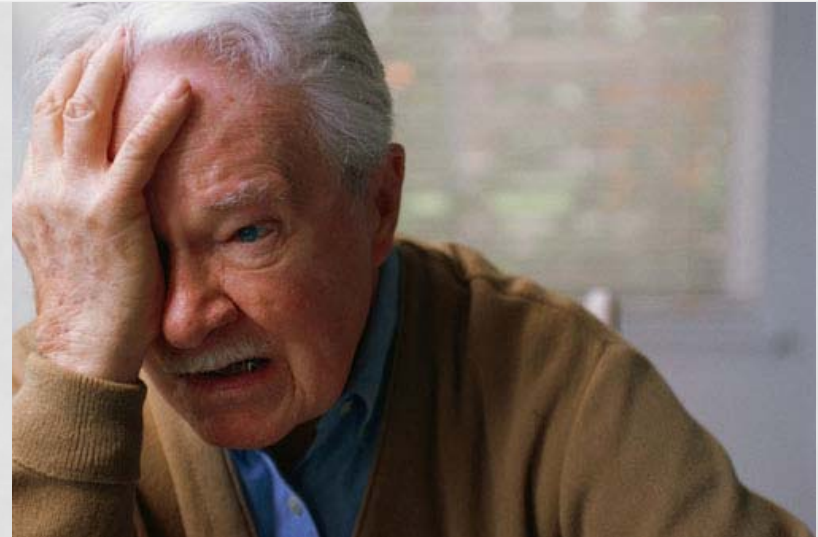
CONCLUSION

- Malgré des résultats contradictoires, les antiviraux ne semblent pas prévenir la NPH
 - Pourrait-on trouver un effet en étudiant le valacyclovir ou le famciclovir contre placebo ?
- Potentiel à diminuer la durée de la NPH
 - Étude de Tyring avec famciclovir
- Bénéfices en aigu est questionnable au niveau clinique



CONCLUSION

- Dans cette optique et vu le profil de tolérabilité des antiviraux, une des façon d'appliquer ces données est de réserver le valacyclovir ou le famciclovir pour les personnes de plus de 50 ans ou ayant un rash sévère dans l'esprit de diminuer la durée de la NPH.



CONCLUSION

- Il faudra plus d'études pour déterminer si on peut donner les antiviraux après 72h, considérant que 44% des patients se présentent après ce délai
- Définition actuellement très hétéroclite de NPH qui mérite d'être revue.

REMERCIEMENTS

- J'aimerais remercier Dre Nicole Audet, notre superviseure, pour son support lors de la rédaction de ce travail d'érudition
- Un gros merci également à Mme Danielle Rose, bibliothécaire à la Cité de la Santé, pour sa précieuse aide lors de la recherche initiale d'articles

RÉFÉRENCES

- Abbas R, et al. The efficacy of time-based short-course acyclovir therapy in treatment of post-herpetic pain. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(11):754-760.
- Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:89–96.
- Whitley RJ, Weiss H, Gwonn JW. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:376–83.
- McDonald EM, et al. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antiviral Therapy*. 17(2):255-64, 2012.
- Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. *Arch Int Med* 1997;157:909–12.
- Wood MJ, Ogan P, McKendrick MW. Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med* 1988;85:79–83.
- McKendrick MW, McGill JI, White JE, Wood MJ. Oral acyclovir in acute herpes zoster. *BMJ* 1986;293:1529–32.

RÉFÉRENCES (SUITE)

- Alper SB, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? A systematic review of the literature. *J Fam Pract* 2000;49:255–64.
- J. Bruxelle, S. Pinchinat et al. Effectiveness of antiviral treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia: Review of international publications. *Médecine et maladies infectieuses* 42 (2012) 53–58
- Up to Date
- Agence de la santé publique du Canada. (2014) Guide Canadien d'immunisation. Vaccin contre le zona. [En ligne] Repéré à <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-herp-zona-fra.php>

QUESTIONS?

