



L'utilisation de la coanalgésie en 2007

Robert Thiffault
Pharmacien, CHUS



Plan de la présentation

- Les différentes douleurs
- Les agents de première ligne en douleur nociceptive et douleur neuropathique
- Les autres coanalgésiques
 - Les cannabinoïdes
 - Les antagonistes du NMDA
- Les agents topiques
- Conclusion



Classification des types de douleurs

- Nociceptive
 - Somatique / continue
 - Viscérale / colique
- Neurologique de types
 - Simple
 - Dysesthésique
 - Paroxystique
 - Dystrophie sympathique réflexe



COANALGÉSIFIQUES UTILISÉS
DANS LA DOULEUR
NOCICEPTIVES

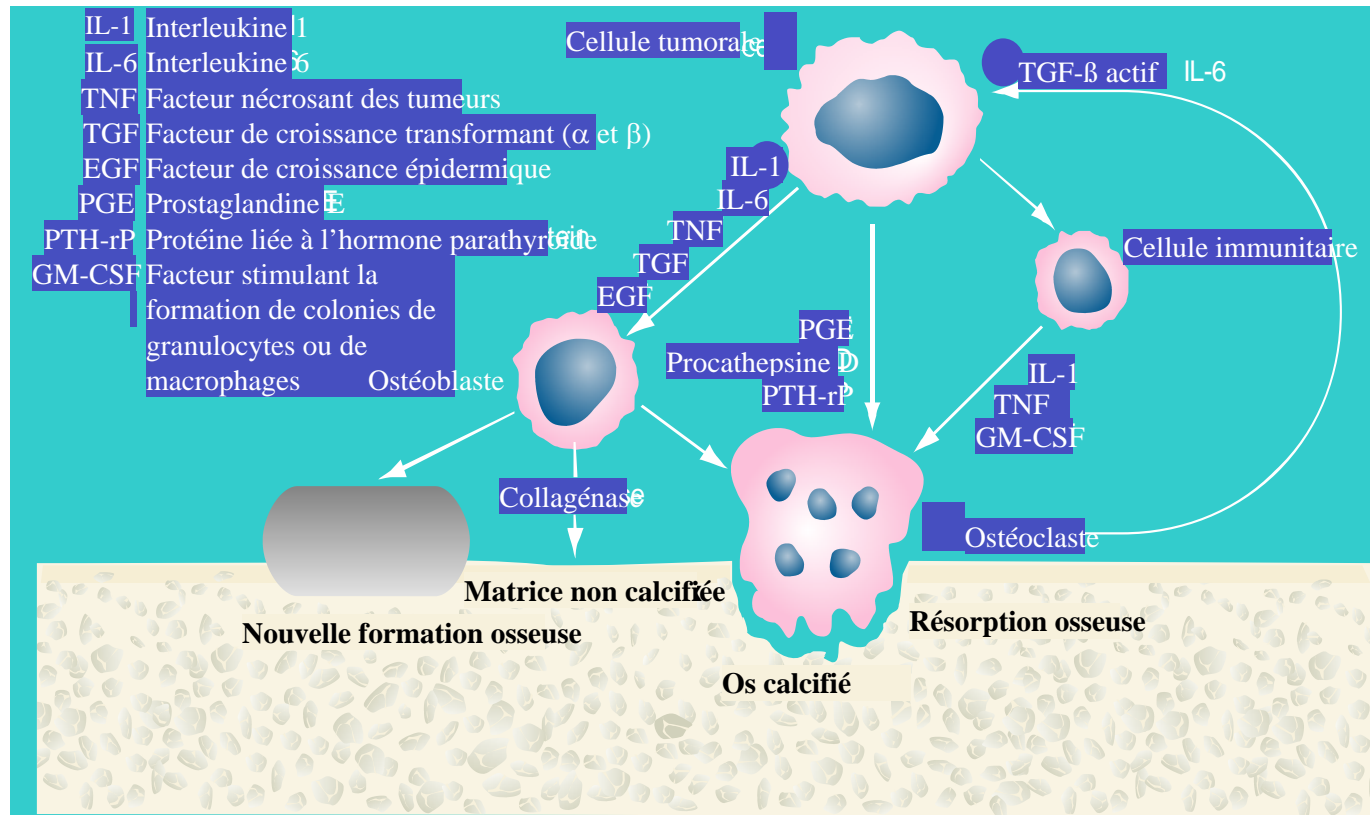


A.I.N.S. et inhibiteurs de la Cox-2

Principes d'utilisation

- Posologie :
 - variable mais souvent à la dose maximale reconnue
- A.I.N.S
- Inhibiteurs COX-2:
 - Célébrex 100 à 200 mg bid
 - Mobicox 7.5 mg
 - Prexige 100 mg die ad ?

Une métastase osseuse en réalité...





Les biphosphonates

○ Indications

- Douleur d'origine osseuse (effet modeste et lent)
- Prévention (diminution) du risque de fractures osseuses (ostéoporose, maladie de Paget, mx osseuses)
- Hypercalcémie d'origine néoplasique

○ Posologie

- Voie parentérale (I.V.)
 - Métastases osseuses



Les biphosphonates

Voie parentérale (I.V.)

- Métastases osseuses
 - Arédia 60-90 mg i.v. q 4 semaines (dans 250 à 500 ml de D-5% ou de NaCl 0.9% en 2 à 4 heures)
 - Zométa 4 mg i.v. q 4 semaines (dans 100 ml de D-5% ou NaCl 0.9% en 15 à 30 minutes)
- Ostéoporose
 - Zométa 4 mg i.v. 1 fois par année (dans 100 ml de D-5% ou NaCl 0.9% en 15 à 30 minutes)



La calcitonine

- Indications
 - Douleur d'origine osseuse (métastase)
 - Hypercalcémie d'origine néoplasique
- Voies d'administration
 - S/C vs intranasal
 - 100U SC = 200U intranasal



Calcitonine

Posologie

- Voie sous-cutanée
 - 50 - 100 U/ (par jour ad 3 fois/sem.)
S/C
 - 100-400U/jour (métastases osseuses
et hypercalcémie)
 - dose test discutable (1 U I.D.)
- Voie intranasale
 - 200U die ou BID



La calcitonine

Effets secondaires

- Voie sous-cutanée
 - Au site d'injection : inconfort (appliquer de l'EMLA 45-60 min avant l'injection)
 - Nausées avec ou sans vomissements
 - « Flushing »
 - rash
- Voie intranasale
 - Rhinite
 - Sécheresse nasale



La calcitonine

- Début d'action
 - Douleur: quelques jours
 - Soulagement apparaît en 8 à 10 jours
- Place dans la thérapie
 - « Phase aiguë »
 - Utilisation concomitante avec les biphosphonates



COANALGÉSIFIQUES UTILISÉS DANS LA DOULEUR NEUROLOGIQUE



PAIN

Pain xx (2005) 1–17

www.elsevier.com/locate/pain

Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal

N.B. Finnerup^{a,*}, M. Otto^{b,1}, H.J. McQuay^{c,2}, T.S. Jensen^{a,3}, S.H. Sindrup^{b,4}

^a*Department of Neurology, Danish Pain Research Centre, Aarhus University Hospital, Aarhus Sygehus, Noerrebrogade 44, Aarhus 8000, Denmark*

^b*Department of Neurology, Odense University Hospital, Sdr. Boulevard 29, Odense 5000, Denmark*

^c*Pain Relief Unit, Churchill Hospital, Oxford OX3 7LJ, UK*

Received 5 May 2005; received in revised form 14 July 2005; accepted 8 August 2005

Abstract

New studies of the treatment of neuropathic pain have increased the need for an updated review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials to support an evidence based algorithm to treat neuropathic pain conditions. Available studies were identified using a MEDLINE and EMBASE search. One hundred and five studies were included. Numbers needed to treat (NNT) and numbers needed to harm (NNH) were used to compare efficacy and safety of the treatments in different neuropathic pain syndromes. The quality of each trial was assessed. Tricyclic antidepressants and the anticonvulsants gabapentin and pregabalin were the most frequently studied drug classes. In peripheral neuropathic pain, the lowest NNT was for tricyclic antidepressants, followed by opioids and the anticonvulsants gabapentin and pregabalin. For central neuropathic pain there is limited data. NNT and NNH are currently the best way to assess relative efficacy and safety, but the need for dichotomous data, which may have to be estimated retrospectively for old trials, and the methodological complexity of pooling data from small cross-over and large parallel group trials, remain as limitations.

© 2005 Published by Elsevier B.V. on behalf of International Association for the Study of Pain.

Keywords: Neuropathic pain; Pharmacological treatment; Algorithm; Number needed to treat

Le médecin du Québec
Avril 2006

La guerre des nerfs

comprendre et soulager de façon stratégique

Pierre Arsenault, Andrée Néron et Robert Thiffault



***Vous voulez prescrire
un médicament contre la douleur
neuropathique à votre patient...***

Vous devez d'abord la « connaître »!

Contrairement à la douleur nociceptive, qui est provoquée par la stimulation de récepteurs spécifiques à la douleur (ou nocicepteurs), la douleur neuropathique est le résultat d'anomalies neuronales avec abaissement du seuil d'excitabilité électrique.

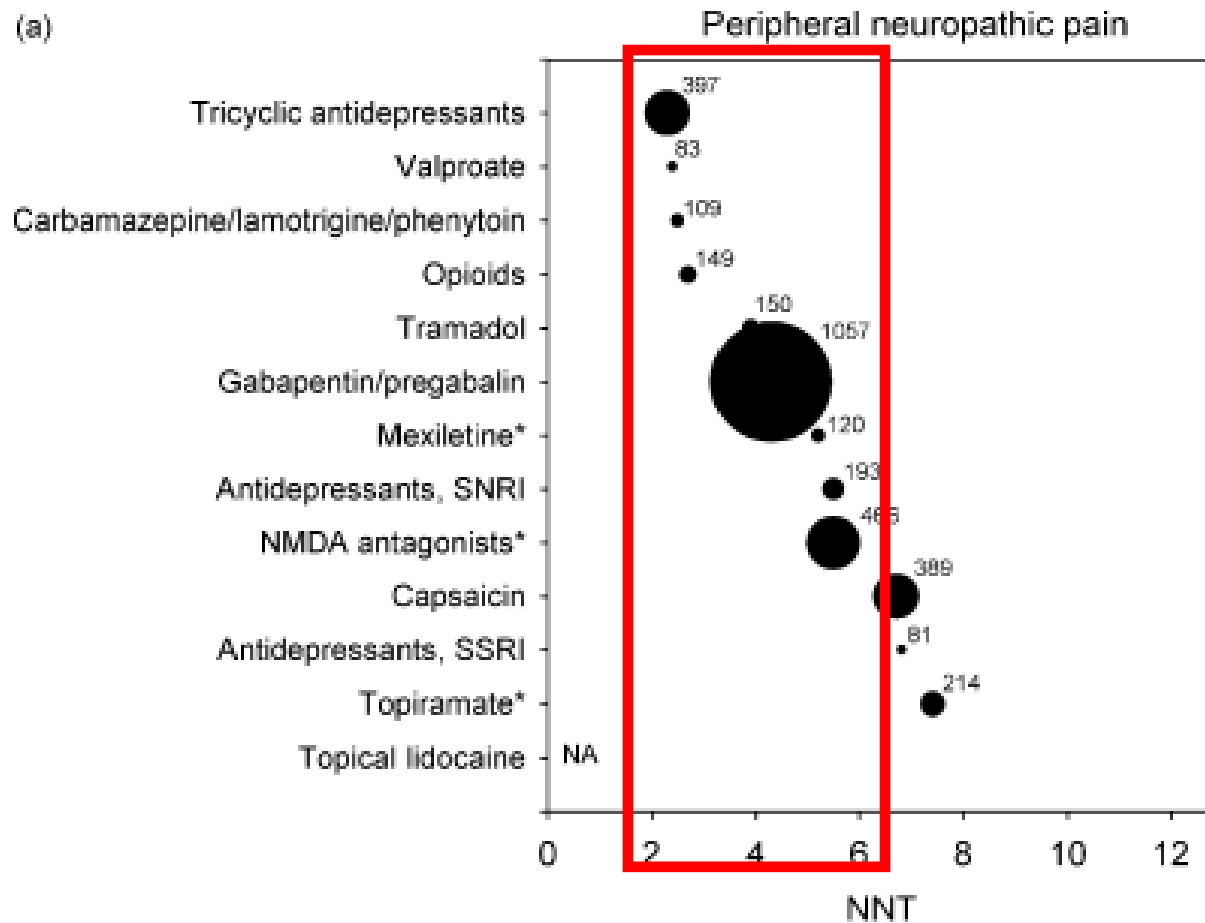
Le tableau clinique est souvent complexe et peut se présenter chez un même patient par différents symptômes comprenant des douleurs spontanées continues ou paroxystiques, mais aussi des douleurs provoquées : allodynie (douleur évoquée par des stimulations habituellement non douloureuses) et hyperalgésie (douleur anormalement augmentée lors d'une stimulation douloureuse).

thique. Ce questionnaire, couplé à un historique de l'état douloureux et des tentatives thérapeutiques ainsi qu'à un bon examen clinique, permet en 2006 de mieux repérer la douleur neuropathique.

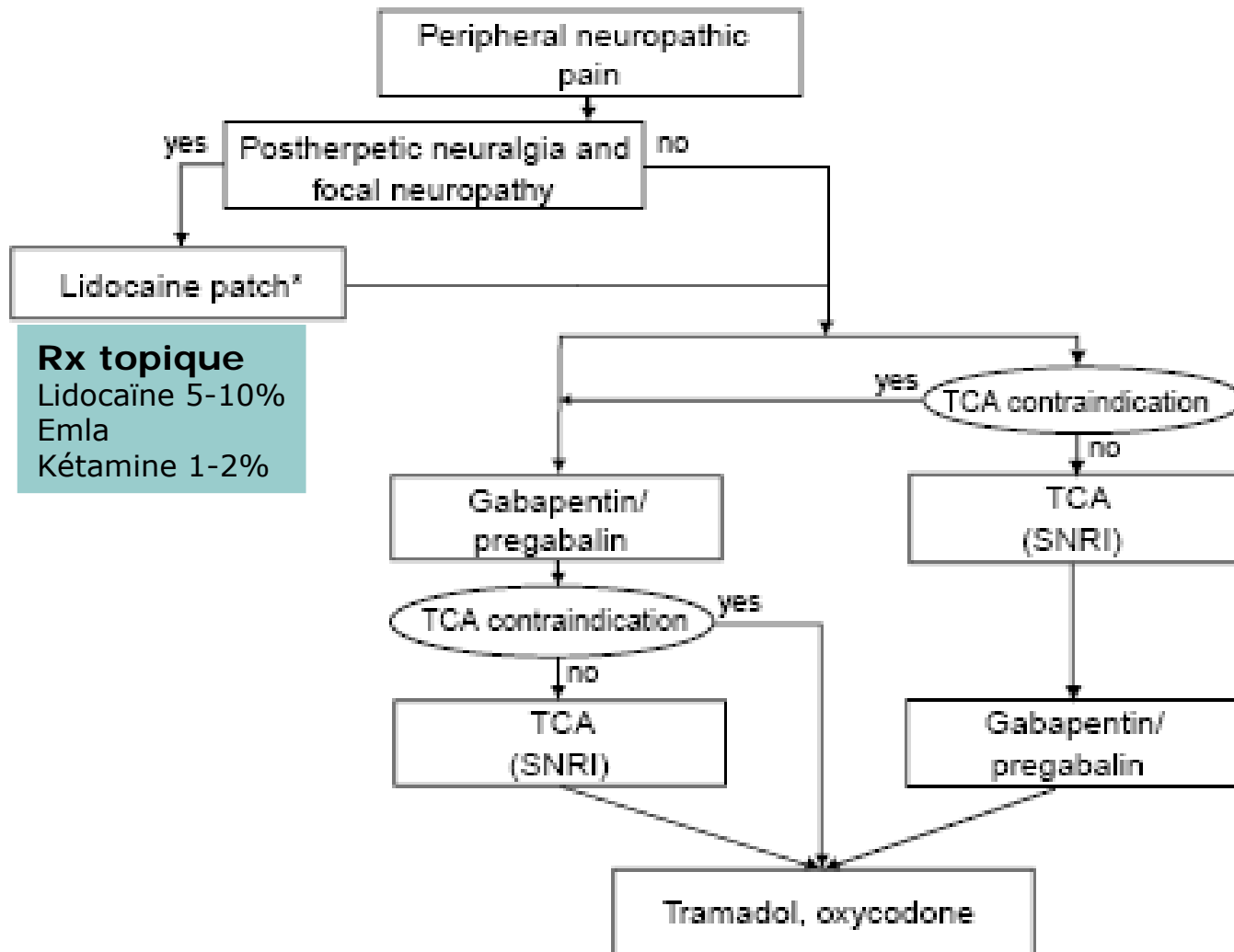
Lors de l'examen clinique, l'induction de douleurs anormales sur certains dermatomes par de simples stimulations mécaniques (frottement, pression) ou thermiques (chaud, froid) est fortement évocatrice de douleur neuropathique. Le médecin pourra facilement repérer, marquer et mesurer le territoire de douleur (emplacement anatomique, distribution, étendue) avec des outils aussi simples que des pinces (dont les poils sont de rigidité variée), de rouleaux métalliques préalablement chauffés ou refroidis et d'un trombone. Il lui est ainsi possible de mesurer les variations de territoire de douleur dans le temps et de vérifier l'efficacité des interventions thérapeutiques qu'il prescrit.

Résultats(Résumé)

NNT obtenu pour chaque agent



Algorithme proposé (Pain déc.2005)





Société canadienne de la douleur

- Agents de première ligne
 - ADT-gabapentine-prégabalin
- Agents de deuxième ligne
 - Venlafaxine-duloxétine-lidocaïne topique
- Agents de troisième ligne
 - Tramadol-opioides formulation retard
- Agents de quatrième ligne
 - Cannabinoïdes-méthadone-topiramate...



Les antidépresseurs tricycliques

○ Agents utilisés

- Amitriptylline (Élavil et cie)
- Nortriptyline (Aventyl et cie)
- Imipramine (Tofranil et cie)
- Désipramine (Pertofrane, Norpramin et cie)

○ Posologie

- 10 mg à 75 mg (en dose fractionnée)
- Désipramine administré le jour car possibilité d'insomnie si administré hs

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

- Efficacité (douleur) Vs ADT
 - ISRS sont moins efficaces que les ADT selon les petites études publiées et les reports de cas-patient
- Utilisation comme coanalgésique et antidépresseur
 - Profil d'effets secondaires plus intéressant des ISRS



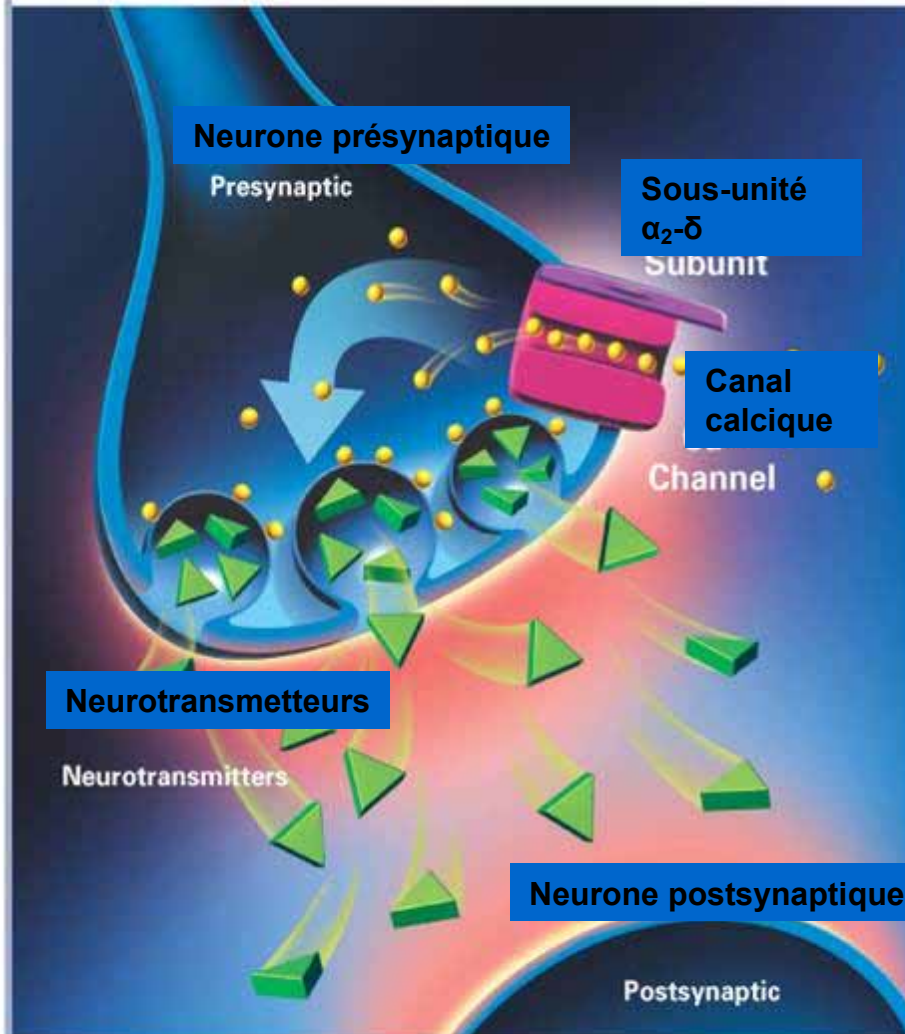
Les ISRS et autres antidépresseurs

- Agents utilisés et posologie journalière
 - Paroxétine (Paxil) 10 à 60 mg
 - Sertraline (Zoloft) 25 à 200 mg
 - Citalopram (Célexa) 10 à 40 mg

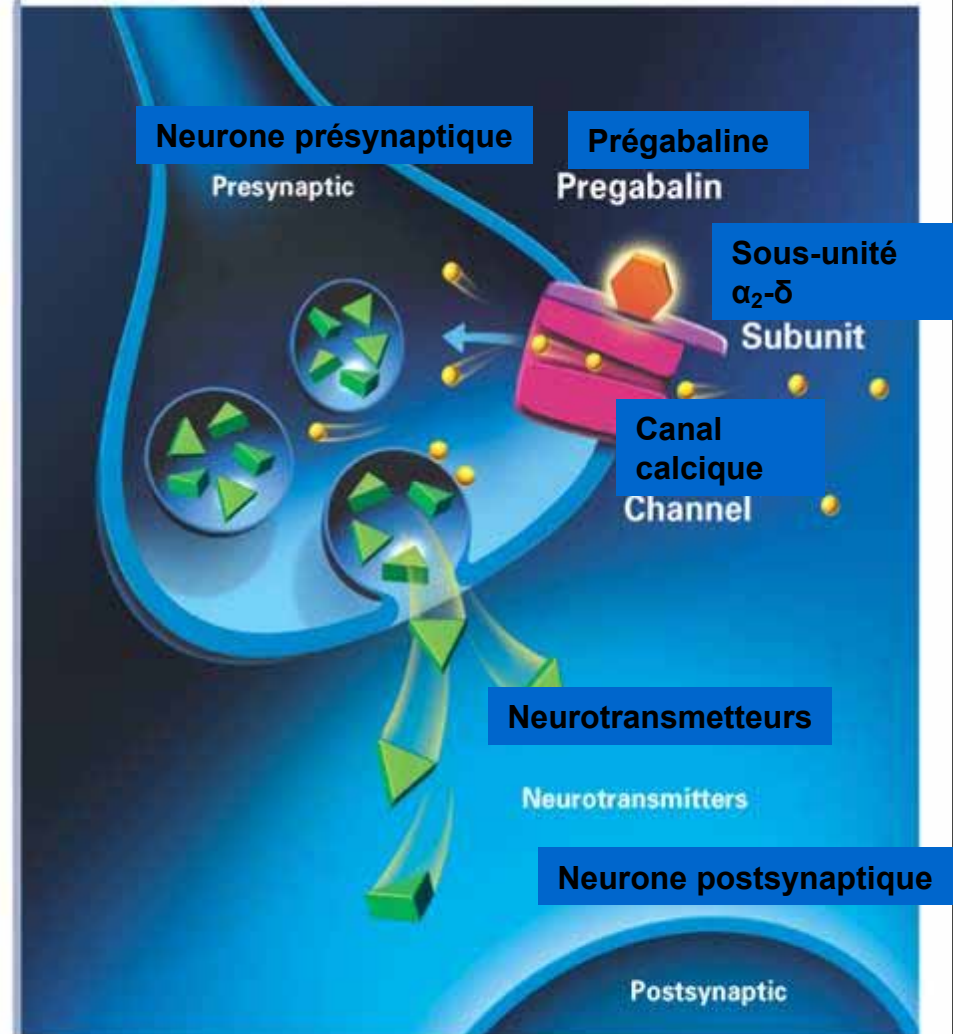
- Autres antidépresseurs
 - Venlafaxime (Effexor XR) 37.5 à 225 mg
 - Mirtazapine (Reméron) 15 à 45 mg
 - Bupriopon (Welbutrin) 100 à 400 mg

La prégabalin module l'hyperexcitation des neurones

Neurone hyperexcité¹



Modulation de l'hyperexcitation du neurone par la prégabaline¹



Paramètre	Propriétés	Pertinence clinique
Absorption	$T_{\max} \leq 1 \text{ h}$	Atteinte rapide des concentrations plasmatiques
Biodisponibilité	$\geq 90 \%$ Non influencée par la prise d'aliments	Constante à toutes les doses de l'intervalle posologique Administration avec ou sans aliments
Pharmacocinétique (150 à 600 mg/jour)	Pharmacocinétique linéaire C_{\max} et ASC proportionnelles à la dose	Augmentation de la réponse clinique proportionnelle à la dose
Demi-vie plasmatique	6,3 h	Administration 2 fois par jour (autre option : 3 fois par jour)*
État d'équilibre	24 - 48 h	Réglage rapide de la dose
Liaison aux protéines	Non	Absence d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques
Biotransformation	Non (< 2 %)	Absence d'effets sur le foie
Excrétion rénale	98 % sous forme inchangée	Réglage de la dose en cas d'insuffisance rénale



La prégabaline (Lyrica)

- **En bref...**

- Posologie
 - 75-600 mg/jour (en 2 à 3 prises)
 - Intervalle thérapeutique plus étroit...
 - Posologie selon la Cl Cr mais...
 - Débuter un Tx chez la personne âgée...
- Présentations disponibles
 - Capsules de 25-50-75-150-300mg
- Possibilité de Sx de retrait si Rx cessé brusquement...
- Efficacité
 - NNT ~ 3.6

Manifestations indésirables les plus fréquemment observées[‡] lors des études sur la douleur neuropathique périphérique (% de patients)

	Placebo (n = 764)	Dose de prégabaline (mg/jour)			Toutes les doses de prégabaline groupées	
		150 (n = 427)	300 (n = 509)	600 (n = 459)	Fréquence (n = 1556)	Abandon (n = 1556)
Étourdissements	6,4	13,3	25,5	29,6	21,7*	3,1
Somnolence	3,8	9,8	15,9	17,6	13,8*	2,6
Œdème périphérique	1,8	5,2	12,0	13,5	9,5*	0,8
Infection	4,8	6,6	7,1	3,9	6,2	0,1
Sécheresse de la bouche	1,8	4,7	5,3	8,1	5,9*	0,3

[‡] Effets qui se sont manifestés chez au moins 5 % des patients traités par la prégabaline et qui sont survenus plus souvent avec la prégabaline qu'avec le placebo



Les anticonvulsivants

- Agents utilisés et posologie journalière
 - Carbamazépine: 200 mg à 1000 mg (Bid-Qid) forme L .A. ...
 - Phénytoïne: 200 mg à 400 mg (Bid-Tid)
 - Clonazéпам: 1 mg à 8 mg (Bid-Qid)
 - Gabapentine: 100 mg à 3500 mg (Tid)
 - Topiramate (Topamax): 12.5 mg à 1000 mg (Bid)
 - Lamotrigine (Lamictal): 50 mg à 400 mg



Les anticonvulsivants

- Effets secondaires (en bref...)
 - Carbamazépine: irritation g-i (courte action), somnolence, vision double, faiblesse...
 - Phénytoïne: Ataxie, confusion, tremblement, nervosité passagère, hyperplasie gingivale...
 - Clonazépam: somnolence, ataxie, trouble du comportement, sialorrhée (7%) ...
 - Gabapentine et topiramate: somnolence, confusion, étourdissement, vertige, perte de poids (topamax)...
 - Lamotrigine (Lamictal): étourdissement, céphalée, somnolence, vertige, nausée, éruption cutanée sévère (rare)

Classification des Opiacés

Agonistes

Agonistes partiels

Codéine

Morphine

Hydromorphone

Oxycodone

Méthadone

Fentanyl

Tramadol

Hydrocodone

Mépéridine

Buprénorphine

Héroïne

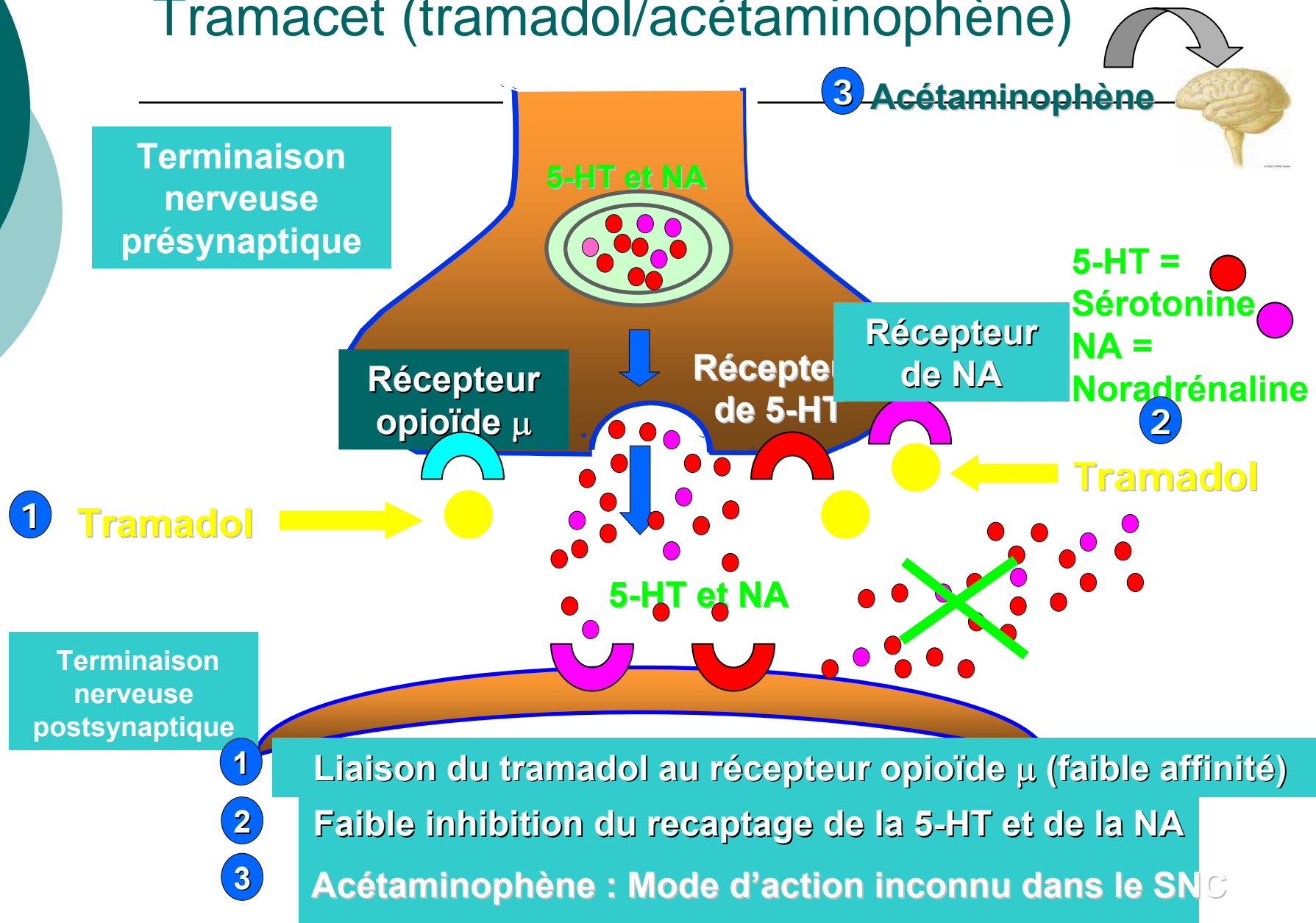
Agonistes/Antagonistes

Pentazocine

Nalbuphine

Butorphanol

Analgésiques en association : Action multimodale et synergie propres à Tramacet (tramadol/acétaminophène)





Tramadol

- Approuvé dans 30 pays
 - Douleur modérée à sévère
- Formulations disponibles
 - Formulation injectable (IM et IV)
 - Formulations orales (courte action et LA)
 - Allemagne (1977)
 - USA (1995)
- Canada (2005)
 - Formulations disponibles
 - Tramacet: 37.5mg + 325 acétaminophène (max 8 co/jour)
 - Zytram XL: comprimés 150-200-300-400 (max 400mg/jour)
 - Indication au Canada:
 - Tx5 jours douleur aigue (Tramacet)
 - Tx douleur chronique (Zytram XL)



Tramadol

- Opiacé synthétique non N
 - Bas potentiel d'abus
 - Accessibilité à un analgésique efficace
 - Diminution de la peur de la dépendance
 - Analgésie renversée que partiellement (30%) par naloxone
 - Risque moindre de dépression respiratoire qu'avec les opiacés conventionnels
 - Aucun cas rapporté dans les études post-marketing
 - Efficacité prouvée tant pour le douleurs nociceptives que neuropathique



Pharmacocinétique

- Biodisponibilités orale: 75-90 %
 - Aliments: retarde la vitesse mais biodisponibilité idem
- Liaison aux protéines: 20%
- Métabolisation hépatique à 60 %:
 - CYP2D6 : Attention aux métaboliseurs lents...
 - Accumulation (20%) de la molécule mère mais diminution (40%) du métabolite actif
 - T_{1/2} du tramadol et du M1: 6-16 heures



Tramadol

- Effets indésirables opioïdes
 - Nausée(29%), vomissement(11.1%), constipation(22%), effets anticholinergiques, somnolence(15.7%), céphalées(10.9), étourdissements(17.6%), confusion, hallucinations
 - Comparaison avec Empracet-30
 - Soulagement similaire
 - Significativement moins de constipation avec tramadol
 - Meilleure efficacité si douleur neuropathique
 - Risque de syndrome sérotoninergique théorique
 - Possibilité de Rx de sevrage si arrêt brusque
- Attention histoire d 'épilepsie ou risque de convulsion (↓ seuil)



LES CORTICOSTÉROÏDES

○ EFFETS SECONDAIRES (contexte soins palliatifs)

- Insomnie
- Agitation psychomotrice ad psychose
- Faciès caushingnoïde chez certains patients
- Myopathies proximales...

○ CONCLUSION

- Utilisation au moment opportun
- Bénéfices VS effets secondaires
- Indications nombreuses (SP)
 - > ORL, obstruction, etc...



LES CORTICOSTÉROÏDES

- Indication (douleur)
 - Douleur liée à une néoplasie dont le processus est en évolution (compression, infiltration etc...)
 - Simplification de la pharmacothérapie dans situation complexe de douleur

Les cannabinoïdes

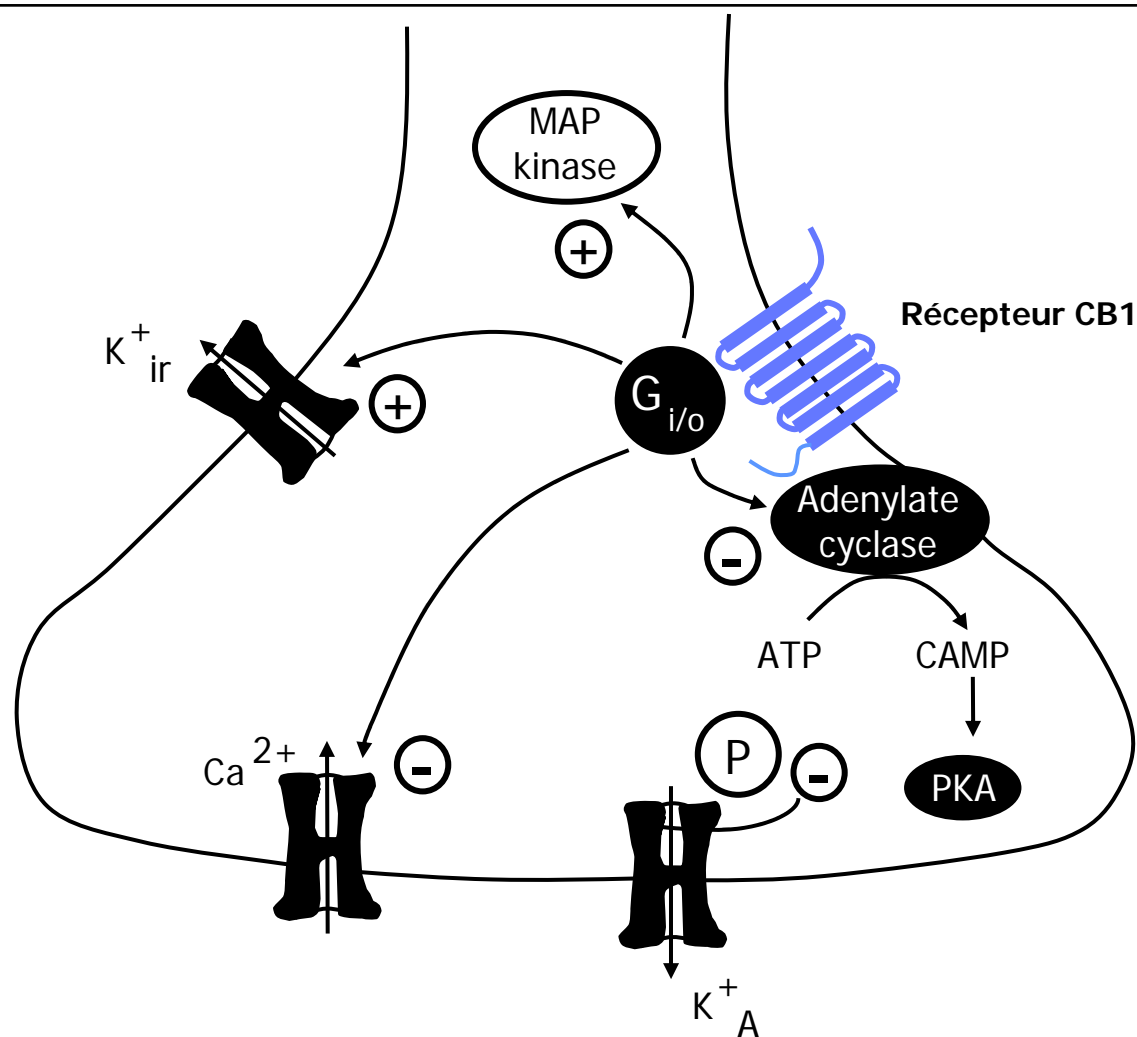
- Récepteurs CB1 » CB2
 - 10 X μ
- CB1
 - Présence: corne postérieure, m.é. Et cerveau
- CB2
 - Présence tissus périphérique
 - Rate
 - Mastocytes ect...



Les cannabinoïdes

- Anandamide (endocannabinoïde)
 - Libération lors d'un stimuli douloureux
 - Stimulation du CB1 présynaptique
 - Activation de la protéine G
 - Inhibition des canaux calciques
 - Inhibition du potentiel d'action douloureux post-synaptique
 - Diminution de la douleur (tous les types de douleur)

Mécanisme d'action cannabinoïdes





Cannabinoïdes disponibles

- Dronabilone (Marinol)
- THC (identique au cannabis)
- Durée de 4-6 heures
- Métabolites: durée de 2-3 jours
- Posologie 10 à 40 mg par jour
- Capsules de 2.5-5-10
- Non couvert par régie
- Nabilone (Césamet)
- Analogue THC
- Durée 8-12 hres
- Métabolites actifs: durée de – de 2 jours
- Posologie 0.25 à 4 mg par jour
- Capsule de 0.5-1 mg + sirop
- Couvert par la régie



Nabilone (Césamet)

- Posologie de départ
 - 0.5- 1 mg hs
 - 0.1-0.25 mg hs (personnes âgées)
 - Sirop 0.5mg/5ml
- Posologie visée
 - 1-4 mg jour en 2 prises
- Effets secondaires
 - Somnolence, diminution de la concentration, euphorie

Synergie avec les opiacés

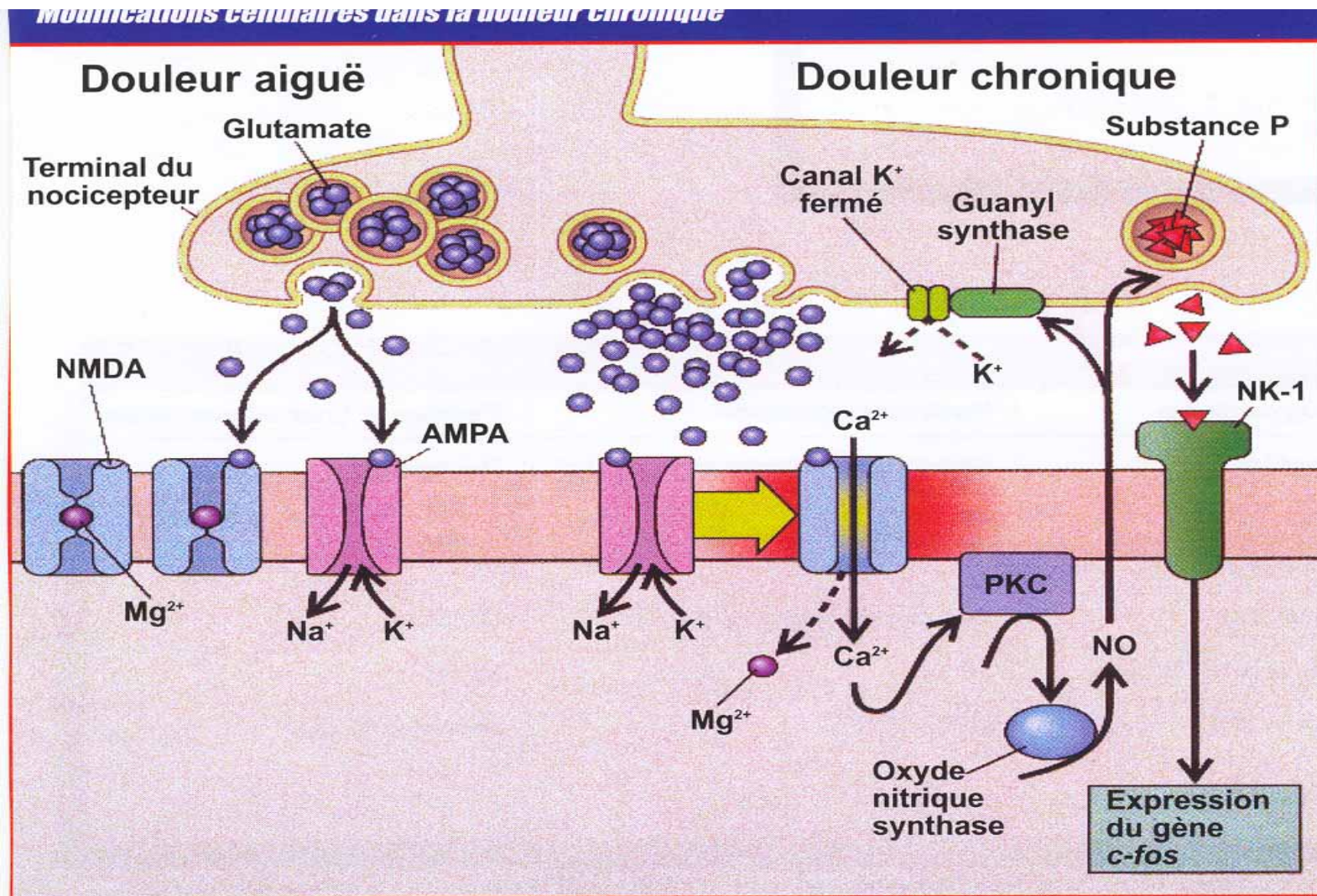
	MU	KAPPA	DELTA	NMDA	CB
CANNABINOIDE (THC)	+	+ + +	+ +	-	+ + +
OXYCODONE	+	+ + +	+	NE	NE
MORPHINE	+++	+	+	NE	NE
FENTANYL	+++	+	+	NE	NE
METHADONE	+ + +	+	+	- -	NE



Antagonistes du récepteur NMDA

- Méthadone
- Kétamine
- Dextrometorphan ???
- Amantadine (Symmetrel)
- Mémantine (Ébixa)

Le récepteur NMDA



Kétamine - pharmacocinétique

	<i>Voie orale</i>	<i>Voie I.V.</i>	<i>Voie I.M et voie SC* (*extrapolée de voie I.M.)</i>
<i>Absorption</i>	Mauvaise absorption; 1 ^{er} passage hépatique important; biodisponibilité orale ≈ 10-20%	Biodisponibilité = 100%	Biodisponibilité = environ 93%
<i>Métabolisme</i>	Métabolisme hépatique qui produit un métabolite actif : norkétamine (concentration norkétamine = 2 X kétamine)	Métabolisme hépatique; il y a aussi métabolisme en norkétamine mais les niveaux de norkétamine sont 2-3 fois plus faibles que ceux obtenus avec la voie orale	
<i>Demi-vie</i>	Norkétamine = 12h	Kétamine = 2-3h	Kétamine = environ 155 min
<i>Début d'action</i>	30minutes		15 minutes
<i>Durée d'action</i>	Variable : 6-12h Standard : 8h		30-40 minutes
<i>Élimination</i>	rénale		

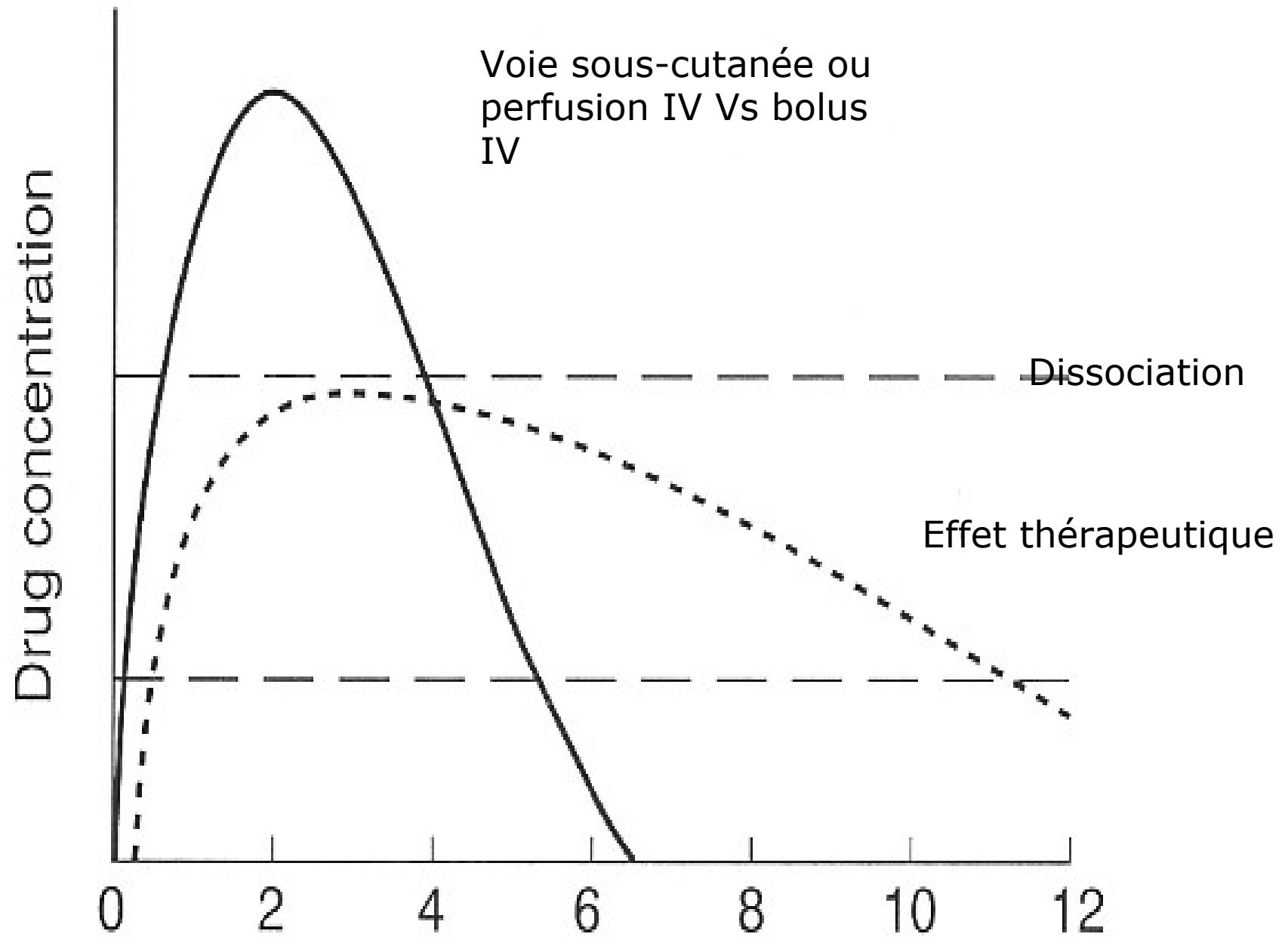


Kétamine - pharmacocinétique

	<i>Voie orale</i>
<i>Absorption</i>	Mauvaise absorption; 1 ^{er} passage hépatique important; biodisponibilité orale ≈ 10-20%
<i>Métabolisme</i>	Métabolisme hépatique qui produit un métabolite actif : norkétamine (concentration norkétamine = 2 X kétamine)
<i>Demi-vie</i>	Norkétamine = 12h
<i>Début d'action</i>	30minutes
<i>Durée d'action</i>	Variable : 6-12h Standard : 8h
<i>Élimination</i>	

Kétamine - pharmacocinétique

	<i>Voie I.V.</i>	<i>Voie I.M et voie SC* (*extrapolée de voie I.M.)</i>
<i>Absorption</i>	Biodisponibilité = 100%	Biodisponibilité = environ 93%
<i>Métabolisme</i>	Métabolisme hépatique; il y a aussi métabolisme en norkétamine mais les niveaux de norkétamine sont 2-3 fois plus faibles que ceux obtenus avec la voie orale	
<i>Demi-vie</i>	Kétamine = 2-3h	Kétamine = environ 155 min
<i>Début d'action</i>	15 minutes	
<i>Durée d'action</i>	30-40 minutes	
<i>Élimination</i>		



Durée de temps « X »



La kétamine

○ Posologie

- Urgence « douleur »
 - Dose test ? 10-20 mg SC ou IV
 - Perfusion SC ou IV 100 mg/100 NS débuter à 3 mg/heure et augmenter q jour de 3 mg/heure (ne pas oublier les bolus avant d'augmenter la perfusion)
- Situation clinique habituelle
 - Voie orale: débuter avec 10-15 mg bid-qid et augmenter q 3-7 jours (mettre dans jus ou cola)



La kétamine

- Utilisations cliniques
 - Co-analgésie (Vs douleur de mobilisation)
 - SC Vs per os
 - Dose de départ
 - 10-15 mg per os tid-qid
 - 10-15 mg sc sc q 4 heures (ou en perfusion sc continue)
 - Effets secondaires
 - Hallucinations, dissociation, cauchemards
 - Ajout d'une BZ diminue ces effets
 - Ex lorazépam 0.5-1 mg bid (per os,s/l ou sc)



La lidocaïne et cie...

- Lidocaïne SC ou IV (douleur rebelle)
 - Bolus 1-5 mg/kg
 - Perfusion 0.5 mg/kg/heure
 - Augmenter de 0.25 mg/kg/heure
- Mexitil...
 - 200-800 mg/jour ???



La méthadone

- Opiacé synthétique développé > 40 ans
- ∅ allergie croisée avec morphine
- Agoniste synthétique $\mu > \delta > \kappa$
- Effet sur Na et sérotonine
- Antagoniste des récepteurs NMDA associés au développement de tolérance aux opiacés.
- Nécessite une demande de licence auprès de Santé Canada (via le Collège des médecins)
- Aucune particularité pour le pharmacien (contrôle des narcotiques)



La méthadone

- Nouvelle alternative (pas de premier choix)
- Avantages: (-) tendance à développer une tolérance, T 1/2 longue (administration bid à tid), pas de métabolite actif, faible coût de la méthadone
- Désavantages: lignes directrices ± claires (2-3 méthodes de conversion, pharmacocinétique très particulière (accumulation), potentiel d'interaction Rx...
- Utilisation clinique
 - Opiacé unique
 - Utilisation en coanalgésie



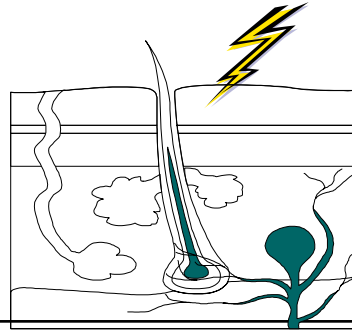
Les agents topiques



Un message en débutant...

- Nous sommes loin de l'EBM...
très loin mais...
- Distinguons entre préparations
topiques et transdermiques...

**Étape 1 : Stimulation
périphérique et
sensibilisation des
nocicepteurs**



**Agents
topiques**

Prostaglandines
Bradykinine
Histamine
Leucotriènes



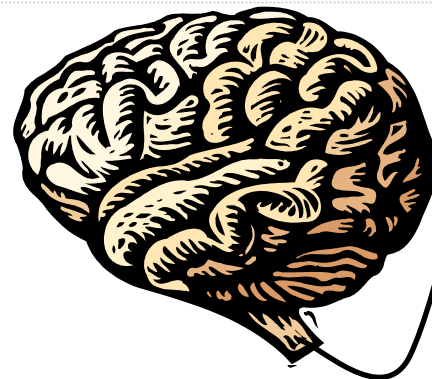
**Étape 2 :
Transmission
du signal**



Substance P
Glutamate
Acide
aspartique
Oxyde nitrique



**Étape 3 :
Perception de
la douleur**



Encéphalines
Endorphines





Formes pharmaceutiques

Morphine topique

- Morphine 0.1% - 0.15% ad 1% ???(w/w) préparée dans le gel intra Site
- Préparation dans « gel » (K-Y)
- Préparation « liquide » (vaporisation) 10 mg/ml dans eau stérile
- Sirop 1 mg/ml à utiliser a/n de la bouche
- Coût de la préparation: très variable selon la formulation et les ingrédients
- Préparation ophtalmique ???



La lidocaïne

○ Contexte clinique d'utilisation

- Douleur chronique bien localisée ~ nociceptive et douleur de type neuropathique
- Aspect sécuritaire (lidocaïne 10): l'absorption systémique doit être considéré dans certaines circonstances...
 - Application sur une surface de plus de 100cm²
 - Nombre d'application par jour
 - Utilisation de l'occlusion
 - Présence d'inflammation
 - Personnes âgées



La Kétamine

○ Contexte clinique d'utilisation

- Douleur « chronique » (sans la présence de plaie ???)
- Douleur chronique bien localisée
~ nociceptive et douleur de type neuropathique
- Aspect sécuritaire: posologie topique Vs posologie utilisée par voie systémique...
- Concentration sérique habituellement non décelable...



La Kétamine

○ Posologie (suite)

- Crème 1-2% 1 à 4 fois par jour avec ou sans occlusion
- Gel de 5-10 mg/ml (1%)
- Préparation de crèmes de 3-5 % ad 10% ???!!!



Les antidépresseurs

○ Particularités

- Combinaison de doxépine (3.3%)+ Capsaïcine 0.025% (douleur chronique neuropathique stable): début d'action plus rapide (1 semaine) et diminution de l'inconfort (brulûre) lors de l'application de la crème...
- Début d'action sans combinaison: environ 2 semaines...
- Concentration sérique habituellement non décelable

○ Préparations

- Crèmes de 1-5%



Les anti-inflammatoires

- Liste partielle des agents
 - Diclofénac 1.5-5%
 - Kétoprofène 2.5% ad ?
 - Flurbiprofène
 - Ibuprofène 5 à 10% (gel)
 - Naproxène 5 à 10% (gel)



Les autres agents

- Les Cannabinoïdes
- La clonidine 0.1-0.2% (effet systémique possible)
- La nitroglycérine 0.1 à 1%
- Les analogues de l'Adénosine
 - Adénosine et ses analogues
 - Inhibiteurs de l'adénosine kinase
- Les agonistes des récepteurs Cholinergiques
 - Inhibiteur de la cholinestérase: Néostigmine
- Les agonistes du GABA
 - Muscimol
 - Baclofène 2%
 - Gabapentin 4-6 % (action périphérique serait différente lorsque la Gabapentine est administrée de façon systémique
 - Topique = effet sur GABA « b »



Les questions...???