



L'utilisation de la coanalgésie en 2009

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 agents topiques
- Conclusion

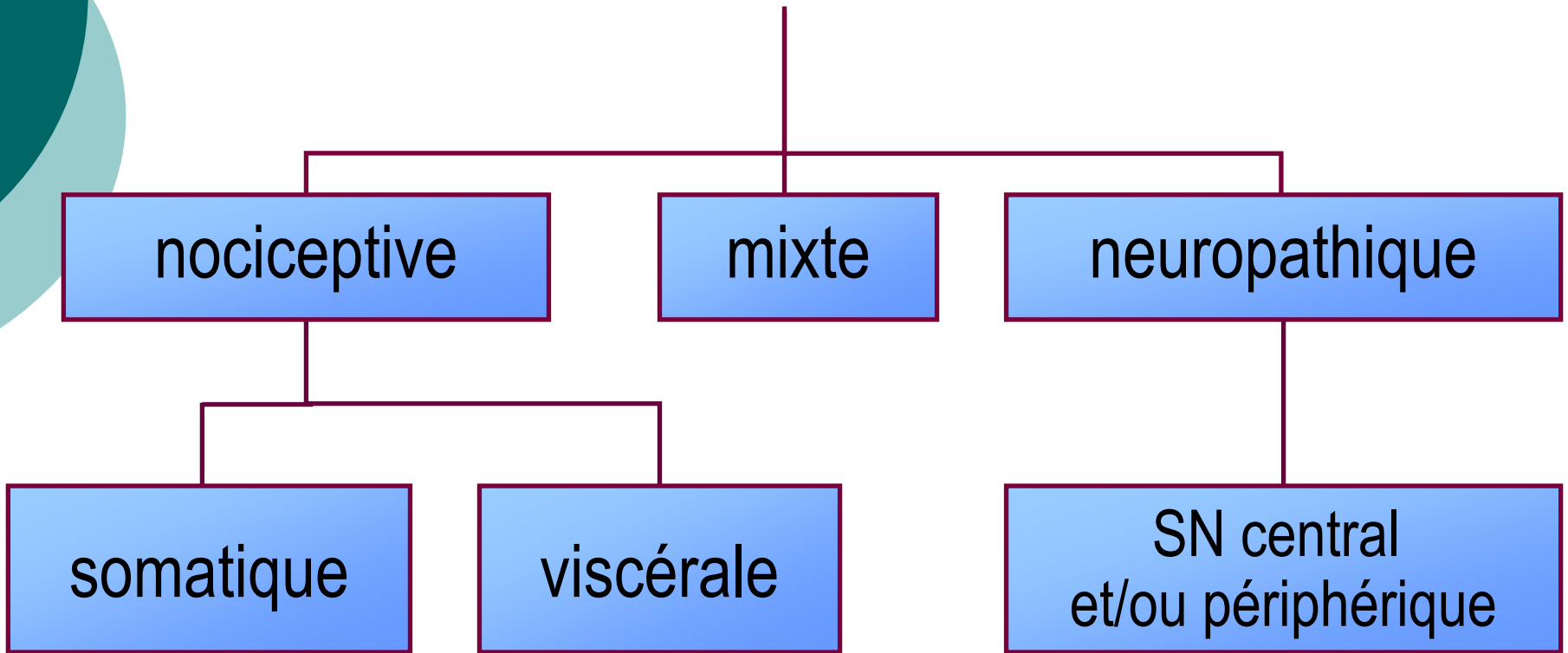
Paul...

- 79 ans
- Néo prostate (phase palliative)
- Mx osseuses (Rx + Tx analgésiques)
 - Hydromorphone LA 3 mg bid
 - Hydromorphone 0.5 ED prn
 - Calcitonine 200 Ui bid NS
 - Naproxène cessé récemment
 - RöTx reçue il y a 3 semaines (efficacité ++)

Paul...

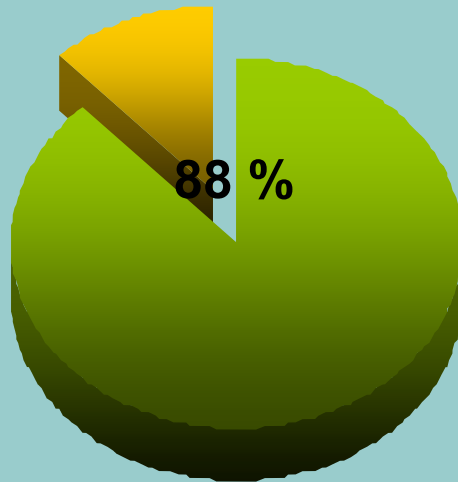
- Nouvelle douleur flanc D
 - Sous forme de brûlure intense
 - Douleur 8-9/10
 - Problème de sommeil +++
 - ED n'aide pas et effets secondaires
 - Étourdissement, troubles de concentration...
- Paul en est à sa 3 ième « attaque » de Zona mais celle-ci est nettement pire que les 2 autres
- Il vous consulte...

Types de douleurs

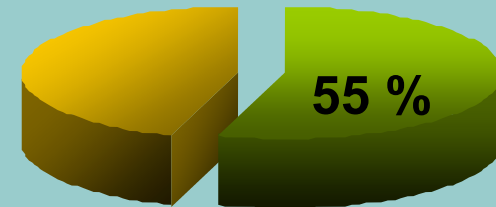


Prévalence des symptômes associés à la douleur¹

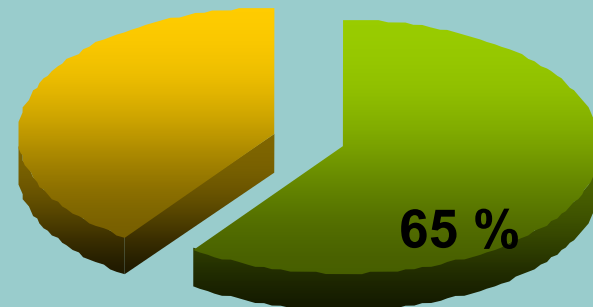
Trouble du sommeil



Anxiété



Dépression





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
- Effets secondaires (contexte SP)
 - Effets secondaires courants connus
 - Fonction rénale
 - Répercussions sur les autres médicaments

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 5 mg i.v. 1 fois par année (dans 100 ml de D-5% ou NaCl 0.9% en 15 à 30 minutes)

Les biphosphonates iv

Effets secondaires

- Syndrome grippal (dose initiale seulement?)
 - température
 - « malaises » généraux
 - Nausées
- Hypocalcémie + hypophosphatémie
- ↑ de la créatinine transitoire
- Surveillance clinique...???

La calcitonine

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

Calcitonine

Posologie

- Voie sous-cutanée
 - 100-400U/jour (métastases osseuses et hypercalcémie)
 - dose test discutable (1 U I.D.)
- Voie intranasale
 - 200U die ou BID
- Dose équivalente SC vs intranasale
 - 200 U NS = 100 SC en théorie mais...
 - Patient admis en établissement
 - Débuter avec SC puis transfert vers Miacalcin

La calcitonine

- Début d'action
 - Douleur: 1 à 2 jours
 - Modification de la dose q 2 jours
- Place dans la thérapie
 - « Phase aiguë »
 - Douleur et hypercalcémie
 - Utilisation concomitante avec les biphosphonates

La calcitonine

Effets secondaires

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



COANALGÉSIFIQUES UTILISÉS DANS LA DOULEUR NEUROPATHIQUE



Pain xx (2005) 1–17

PAIN

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

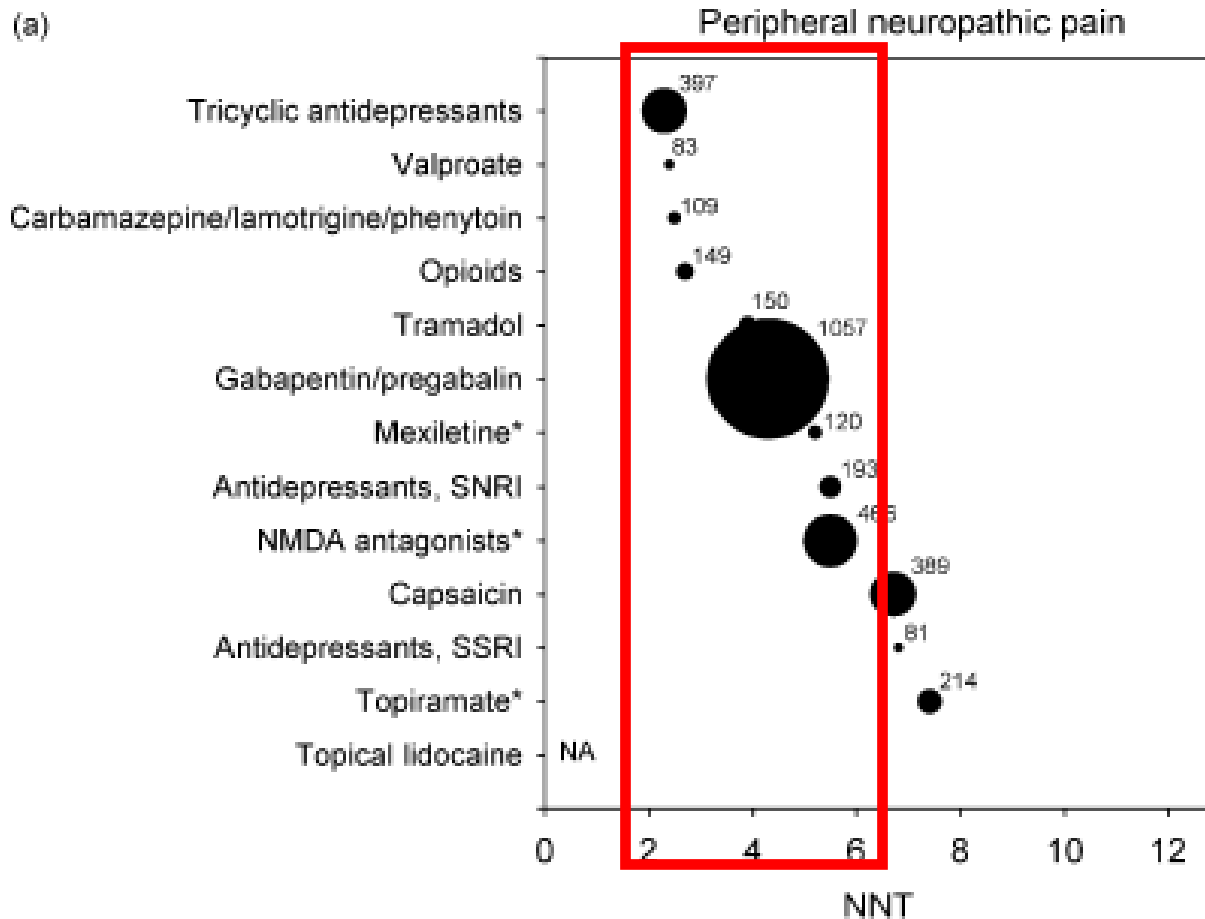
New studies of the treatment of neuropathic pain have increased the need for an updated review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials to support an evidence based algorithm to treat neuropathic pain conditions. Available studies were identified using a MEDLINE and EMBASE search. One hundred 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.

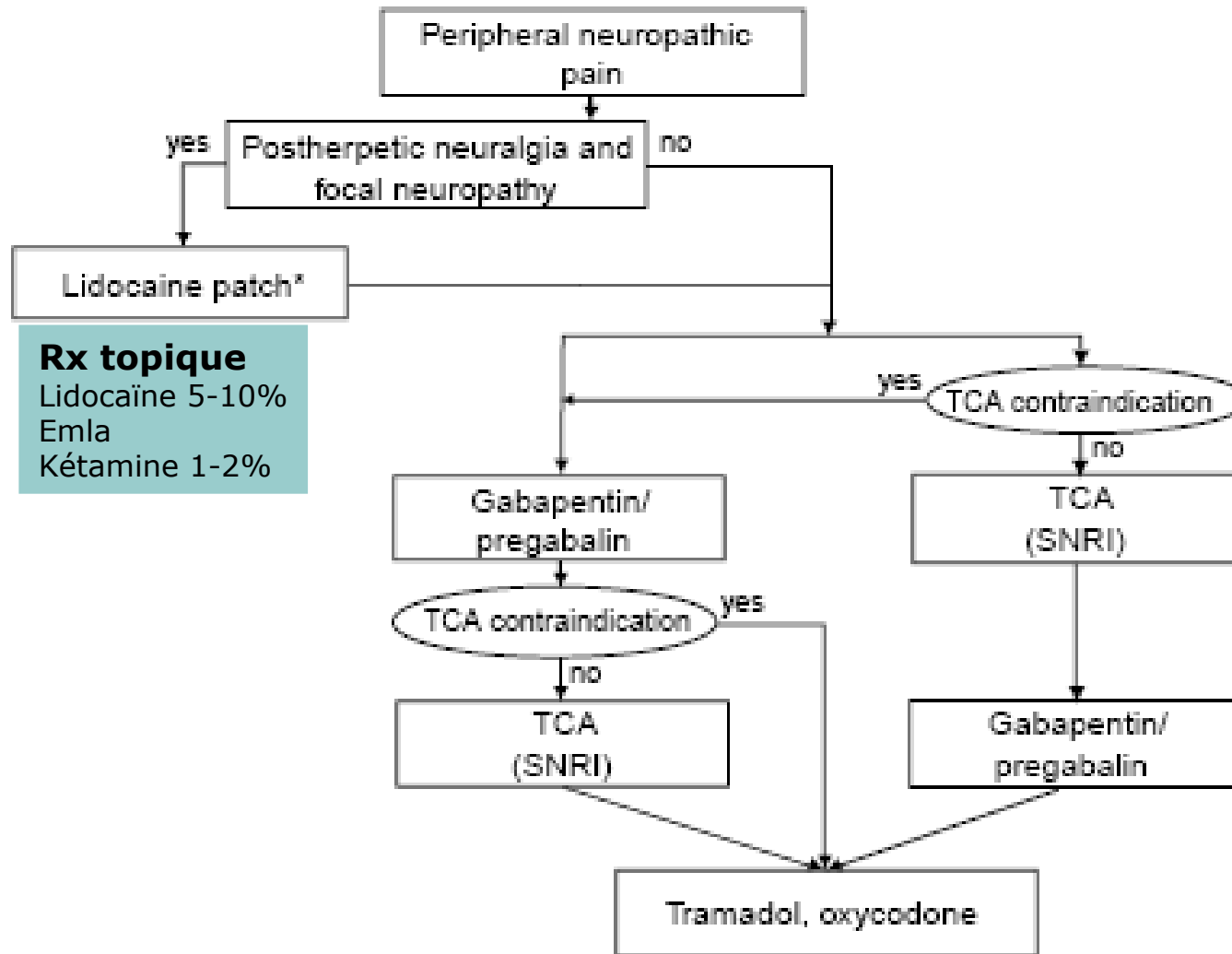
Keywords: Neuropathic pain; Pharmacological treatment; Algorithm; Number needed to treat

Résultats(Résumé)

NNT obtenu pour chaque agent



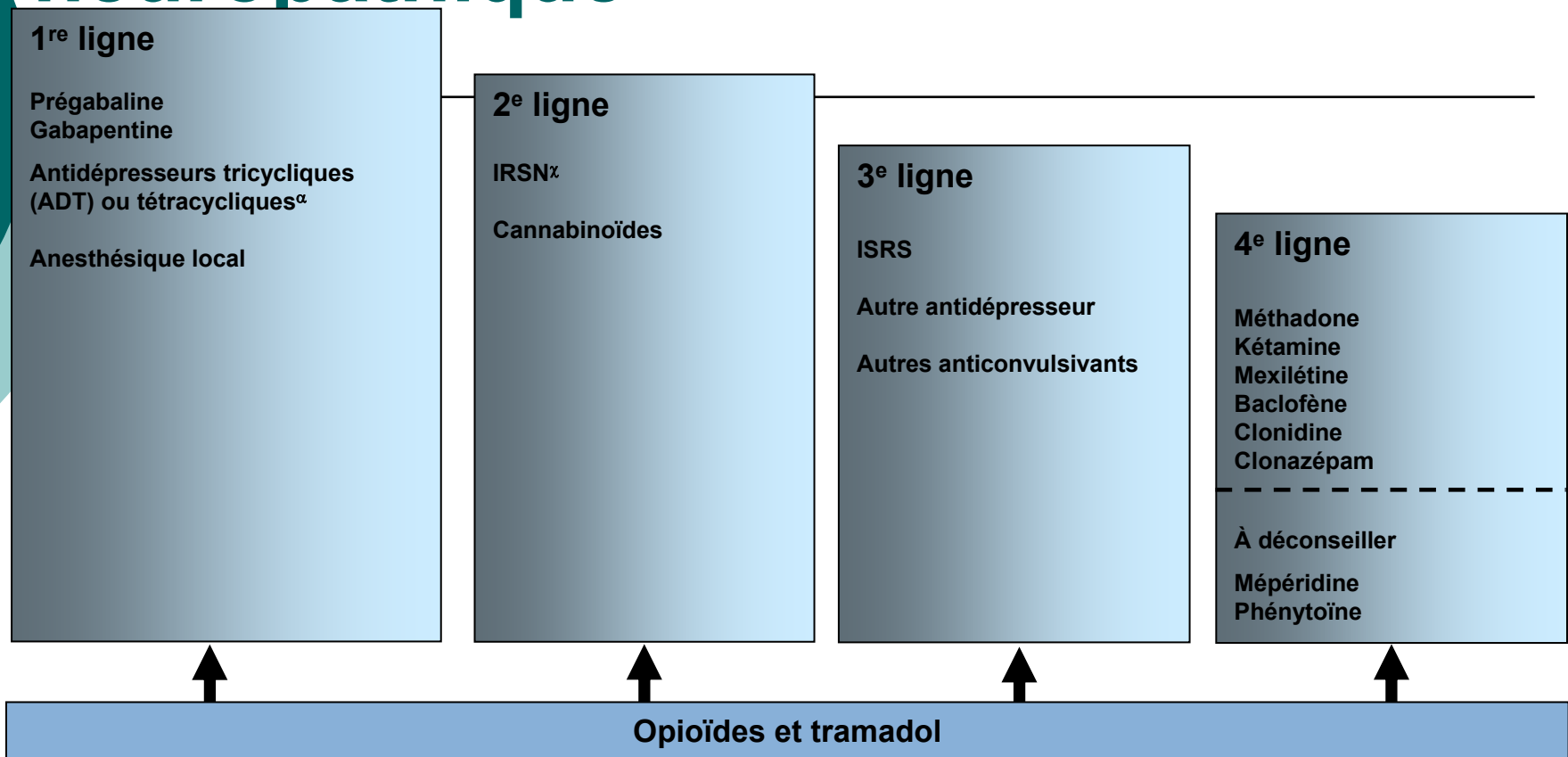
Algorithme proposé (Pain déc.2005)



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...

Algorithme de traitement de la douleur neuropathique



Pour les opioïdes et tramadol:

Utiliser les courtes actions en 1^{re} ligne en association avec les autres agents de 1^{re} ligne en présence des situations suivantes :

- soulagement rapide pendant la titration des agents de 1^{re} ligne (jusqu'à la posologie efficace);
- épisodes d'exacerbation grave de la douleur / douleur neuropathique aiguë / douleur neuropathique liée au cancer.

Utiliser en 2^e ligne en monothérapie ou en association (lorsqu'une utilisation à long terme est envisagée, favoriser l'administration d'agents à longue durée d'action).

Les antidépresseurs tricycliques

○ Agents utilisés

- Amitriptyline (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

Mécanisme d'action

Medication	Serotonin	Norepinephrine	Dopamine
<i>SSRI</i>			
Fluoxetine (Prozac)	++++	0/+	0
Sertraline (Zoloft)	++++	0/+	+
Paroxetine (Paxil)	+++++	+	0
Citalopram (Celexa)	++++	0	0
<i>Tricyclics</i>			
Desipramine (Norpramin)	+	+++++	0/+
Nortriptyline (Pamelor)	++	+++	0
Amitriptyline (Elavil)	++++	++++	0
Imipramine (Toframil)	+++	++	0/+
Doxepin (Sinequan)	+++	+	0
<i>Others</i>			
Bupropion (Wellbutrin)	0/+	+	+
Venlafaxine (Effexor)	++++	+++	0
Nefazodone (Serzone)	+++	0	0
Mirtazapine (Remeron)	+++	++++	0

Effets secondaires

Medication	GI Effects (Nausea/Diarrhea)	Sexual Dysfunction	Weight Gain
<i>SSRI</i>			
Fluoxetine (Prozac)	++++	++++	+
Sertraline (Zoloft)	+++	+++	+
Paroxetine (Paxil)	+++	++++	++
Citalopram (Celexa)	+++		
<i>Tricyclics</i>			
Desipramine (Norpramin)	0/+	+	++
Nortriptyline (Pamelor)	0/+	+	++
Amitriptyline (Elavil)	0/+	++	+++
Imipramine (Toframil)	0/+	++	++
Doxepin (Sinequan)	0/+	++	++
<i>Others</i>			
Bupropion (Wellbutrin)	+	0/+	0
Venlafaxine (Effexor)	+++	+++	+
Nefazodone (Serzone)	++	0/+	0/+
Mirtazapine (Remeron)	+	0/+	+++

Les IRSN

- Agents utilisés et posologie journalière
 - Venlafaxime (Effexor XR) 37.5 à 225 mg die
 - Duloxétine (Cymbalta) 30 à 120 mg die

- Effets secondaires (liste partielle)
 - Nausées
 - Céphalée
 - Étourdissement et autres...

Les ISRS et autres antidépresseurs

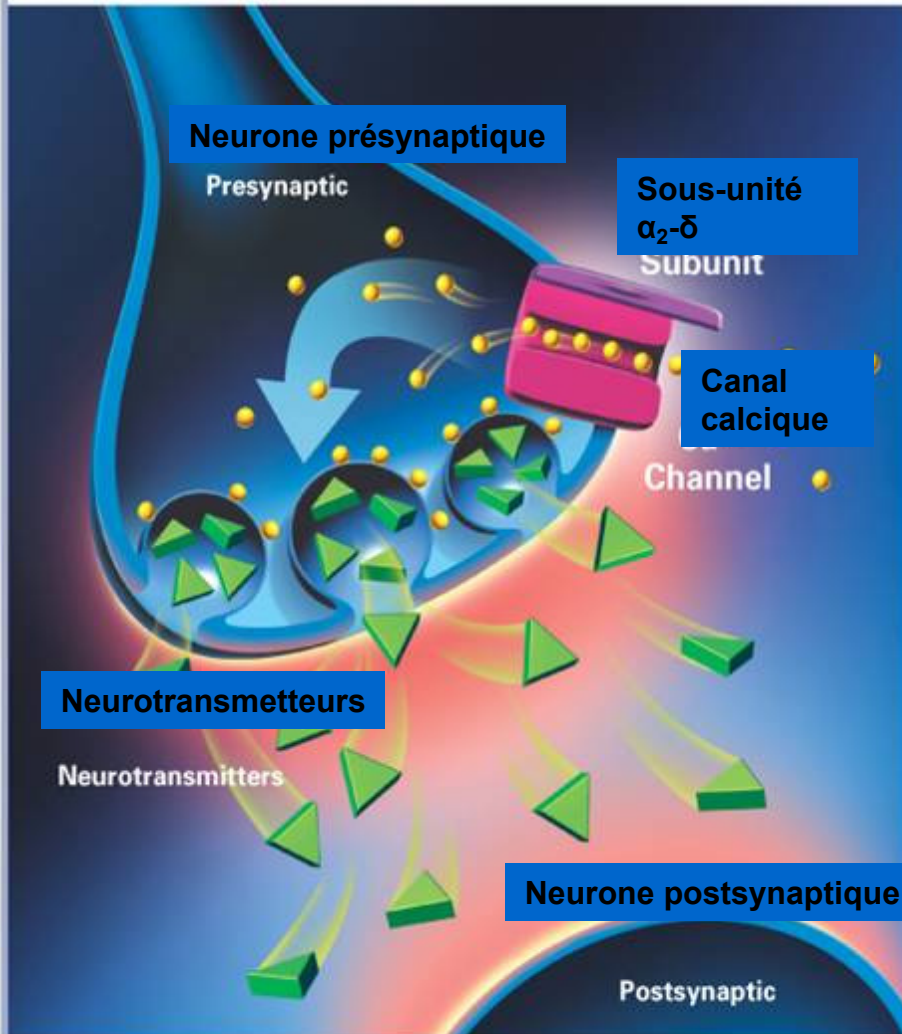
- Agents utilisés et posologie journalière
 - Paroxétine (Paxil) 10 à 60 mg
 - Sertraline (Zoloft) 25 à 200 mg
 - Citalopram (Célexa) 10 à 40 mg
- Autres antidépresseurs
 - Mirtazapine (Reméron) 15 à 45 mg
 - Bupriopon (Welbutrin) 100 à 300 mg
 - Formulation SR 100 à 300 mg par jour
 - Formulation XL 150 et 300 mg die

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

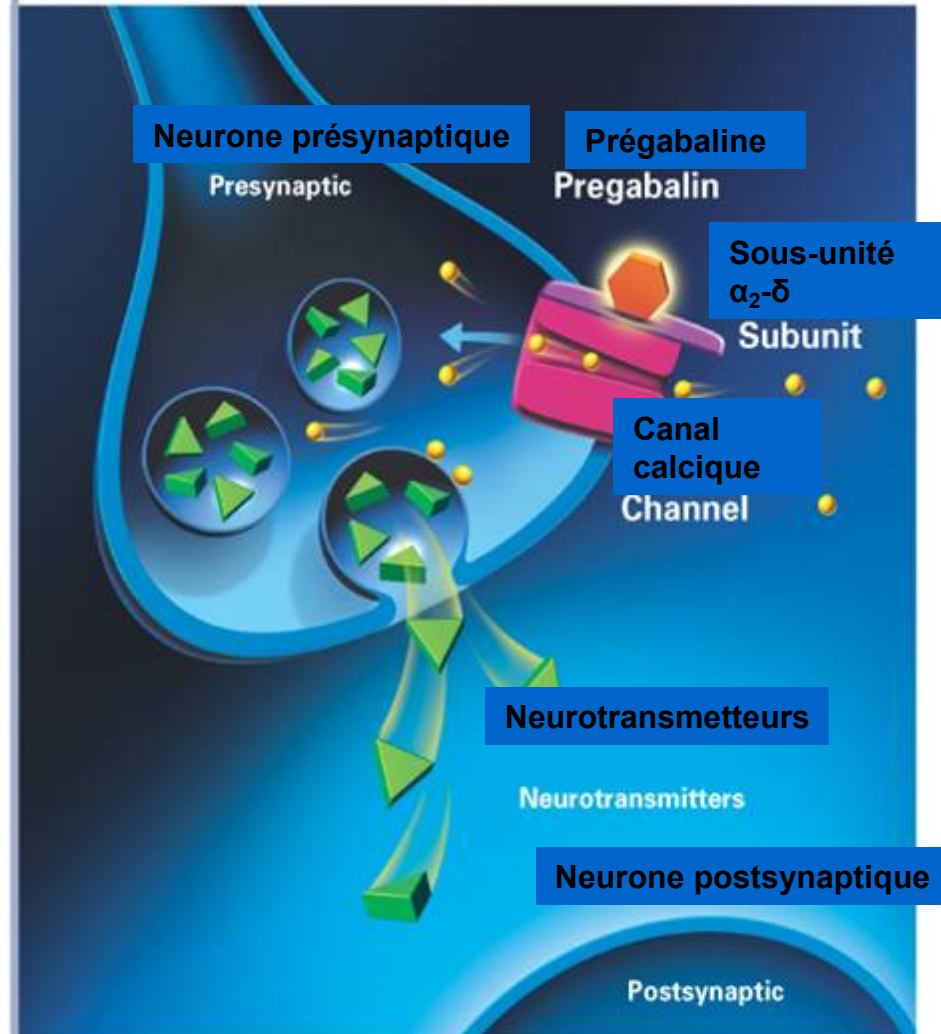
- Efficacité (douleur) Vs ADT
 - ISRS sont moins efficaces que les ADT selon les petites études publiées et les reports de cas-patient
- Utilisation comme coanalgésique et antidépresseur
 - Profil d'effets secondaires plus intéressant des ISRS

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

Le gabapentin et Lévétiracétam

○ Gabapentin

- Interaction médicamenteuse: antiacide (diminution de l'absorption)
- Posologie: 600-3500 mg/jour
 - Débuter 300-400 mg hs + 100-200 bid

○ Lévétiracétam

- Médicament de dernière intention...
 - Très peu de données en douleur...
- Posologie: 500-4000mg/jour

Les anticonvulsivants

- Agents utilisés et posologie journalière
 - Carbamazépine: 200 mg à 1000 mg (Bid-Qid) forme L .A. ...(Névralgie du trijumeau)
 - Phénytoïne: 200 mg à 400 mg (Bid-Tid)
 - Clonazépam: 1 mg à 8 mg (Bid-Qid)
 - 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)

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
 - Posologie dexaméthasone: 4-32 mg/jour en 1 à 4 prises
 - Débuter avec 4 mg bid aug. Rapide de doses afin d'évaluer rapidement leur place...

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 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)

Synergie avec les opiacés

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

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

Sativex: 4 à 12 vaporisations buccale ou sublinguale
Début d'action plus rapide que les autres cannabinoïdes
Possibilité d'utiliser le Sativex en ED des autres cannabinoïdes.

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

Antagonistes du récepteur NMDA

- Méthadone
- Kétamine

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

- Choix intéressant en soins palliatifs
- Avantages: moins de tendance à développer une tolérance, T 1/2 longue (administration bid à tid), pas de métabolite actif, faible coût de la méthadone, administration orale et IR
- Désavantages: lignes directrices \pm claires (2-3 méthodes de conversion, pharmacocinétique très particulière (accumulation), potentiel d'interaction médicamenteuse, problème de retour à domicile Vs médecin de famille et license pour le suivi du patient.

La méthadone

- Utilisation clinique

- Opiacé unique

- Transfert vers la méthadone selon 2 ou 3 méthodes différentes

- Conversion au jour "1"
- Transfert sur 3 ou 6 journées
- Transfert très progressif sur qq semaines

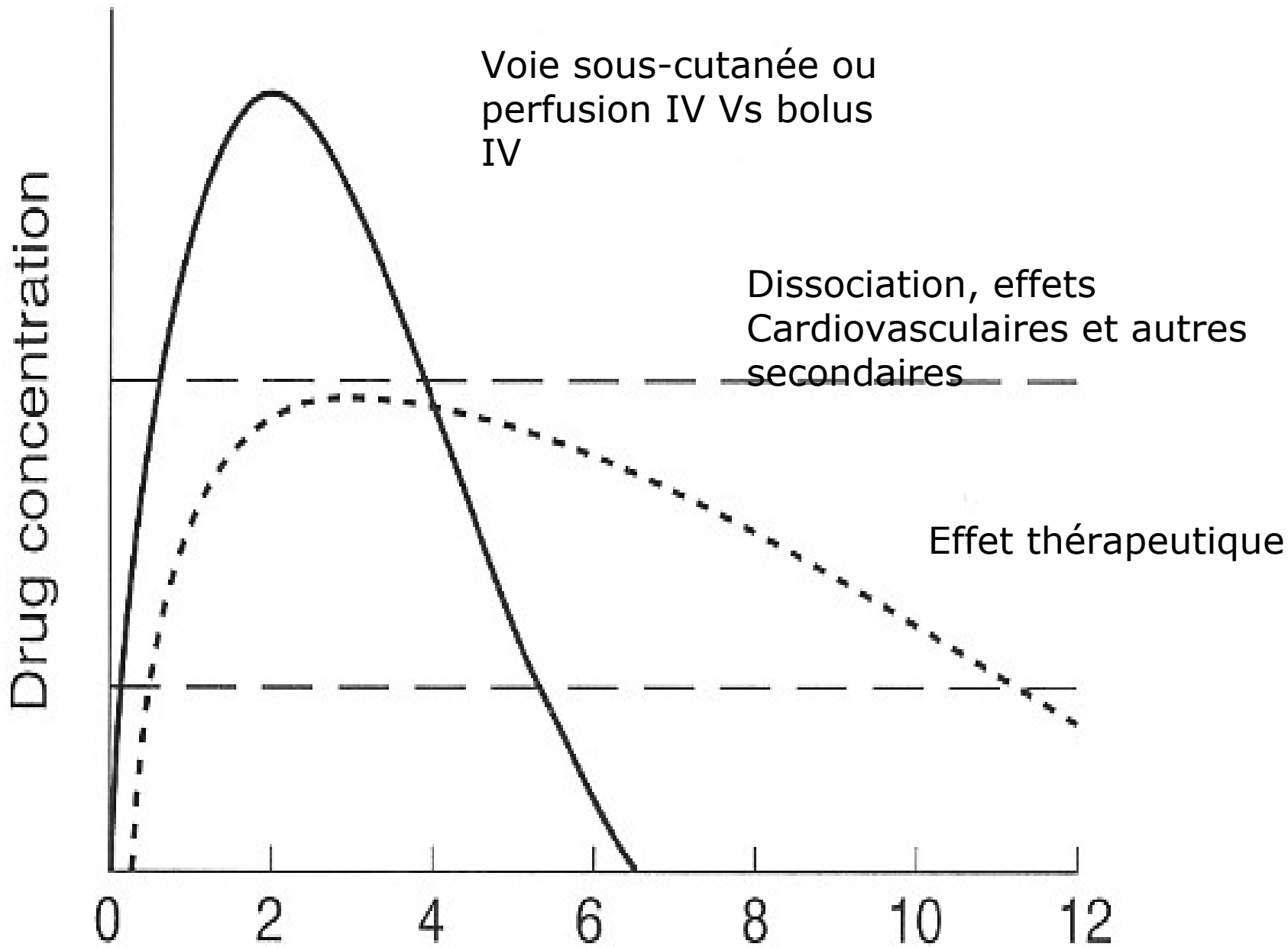
- Utilisation en coanalgésie

- Utilisation des 2 opiacés

- Débuter Méthadone à 1-2 mg tid
- Augmentation progressive ad 5-10 mg tid

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		



Voie sous-cutanée ou perfusion IV Vs bolus IV

Dissociation, effets Cardiovasculaires et autres secondaires

Effet thérapeutique

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 ou haldol diminue ces effets
 - Ex lorazépam 0.5-1 mg bid (per os, s/l ou sc)
 - Haldol 0.5-1 mg po/sc bid

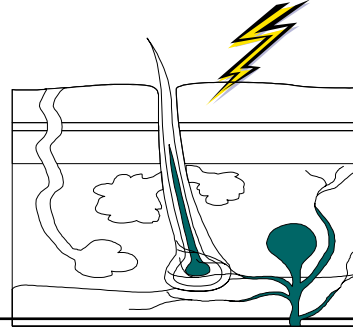
La lidocaïne et la Mexilitine

- Médicament moins utilisé Vs kétamine
- 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...
 - Ratio efficacité Vs effet secondaires...
 - 200-800 mg/jour ???



**Les agents topiques
Vs
agents 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 300cm²
 - Nombre d'application par jour
 - **Utilisation de l'occlusion**
 - Présence d'inflammation
 - Personnes âgées et enfants

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 lidocaïne et la kétamine

○ Posologie

- Lidocaïne 5 à 10 % dans Glaxal
 - Onguent 5% sur plaie buccale...
 - Solution à 5 ou 10%...
- Kétamine 1 à 10% dans Glaxal
- Combinaison Lido 5-10 + kétamine 2 à 5%
 - Avantage de la combinaison
 - Administration 2 à 4 fois par jour sans occlusion

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

- Utilisation clinique
 - Douleur nociceptive
 - Concentration locale topique Vs per os...
- 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%
- Diltiazem 2% (fissures annales)
- Les agonistes du GABA
 - Muscimol
 - Baclofène 2%
 - Gabapentin 4-6 % (action périphérique serait différente lorsque la Gabapentine est administrée de façon systémique)

Paul...

- Nouvelle douleur flanc D
 - Sous forme de brûlure intense
 - Douleur 8-9/10
 - Problème de sommeil +++
 - ED n'aide pas et effets secondaires
 - Étourdissement, troubles de concentration...
- Paul en est à sa 3 ième « attaque » de Zona mais celle-ci est nettement pire que les 2 autres
- Il vous consulte...

Paul...

- Votre approche thérapeutique considérant l'urgence d'agir rapidement...???
- Médicaments de première intention
- Médicaments de deuxième intention

Merci de votre attention

