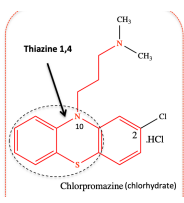
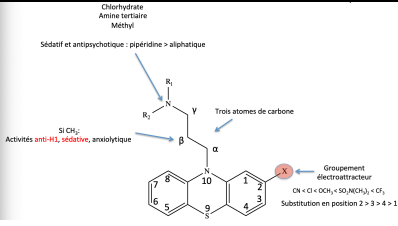
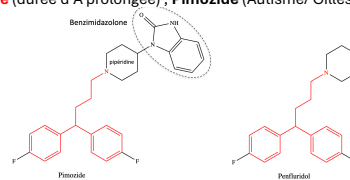
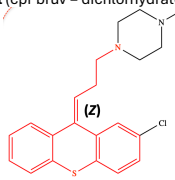
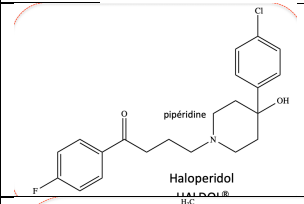
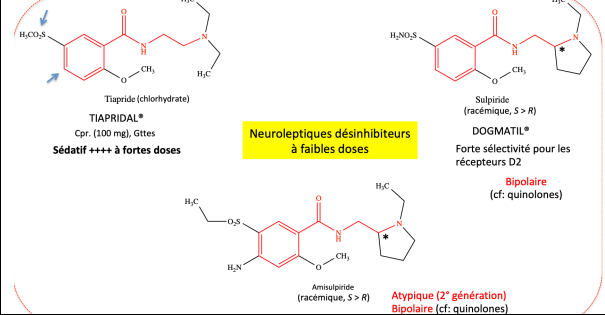
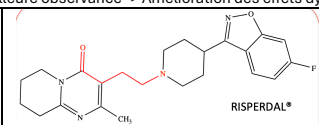
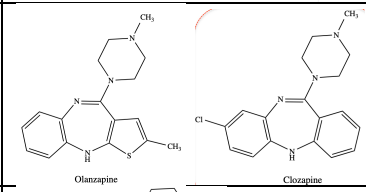
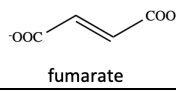
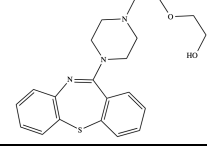
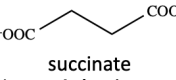
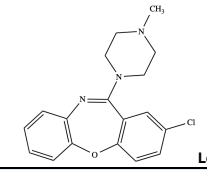


Ttt schizophrénie (1 pers/100) & délires chroniques : tb psycho comportementaux , TOC, Gilles de La Tourette, bipolaires.../maladies psychiatriques -> potentiel fort de suicide ++ Prévention du risque suicidaire par traitement : NLP 1G : Action sur signes + de maladie (hallucination, délire, discours incohérent...) / NLP 2G : Action sur signes +/- maladie (retrait social, négligence, perte de motivation...)/ Dérèglement du taux de dopamine		
Schizophrénie	1/100 perso ; France : 660 000 personnes/ 57% H / 80% des cas symptômes s'améliorent dès qu'ils sont traités => perte de l'unité de l'esprit => triple incohérence Présence de 2 ou plus des symptômes suivants sur une période d'au moins 1 mois. Au moins l'un des symptômes est 1, 2 ou 3 : 1. Idées délirantes/ 2. Hallucinations/ 3. Discours désorganisé / 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique/ 5. Symptômes négatifs (aboulie, ↘ expression émotionnelle) Signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois => Dysfonctionnement social, professionnel et/ou négligence de soi => mesures hygiéno diététiques/ psy Causes et facteurs de risques : génétiques (+ charge gén. Augm. => + risque de dvpm) & environnementaux (complication intra utérine/ naissance/ post natales/ infect* virales SNC) & facteurs précipitants chez vulnérables (bouleversements dans vie affective/ pression de performance/ précarité/ vie en milieu urbain/ alcool, tabac, drogue...)	
État psychotique	Voies dopaminergiques : Voie mésocorticolimbique → Emotions → Rc D2/D3 • Voie mésolimbique → Hyperactivée chez le schizophrène/ → Symptômes positifs • Voie mésocorticale → Hypo-activée chez le schizophrène/ → Symptômes négatifs	NON modifiés dans schizos : Voie nigrostriée → Fonctions motrices → Rc D1/D2/ Voie tubéro-infundibulaire → Rc D2 → ↘ prolactine → Sécrétion de prolactine Stimulation desqsg x Rc 5-HT2A → ↘ libération DA
Mécanisme d'action	Toxicité par exacerbation des propriétés pharmacologiques 1/ Effet sur le système DOPAMINERGIQUE (NLP de 1G +++): Antagoniste R dopaminergique = effet anti D2 (tous les NLP) et anti D4 (NLP de 2G) Effet plus faible avec NL de 2G : Action centrale : Motricité/ Effets extrapyramidaux/ Humeur/ Émotion/ Cognition/ Pensée Effet des NL de 2G : Libération de prolactine/ Thermorégulation/ Effets neuroendocriniens NL1G : 2/ Effets sur le système NORADRENERGIQUE : Effets bêta-bloquants : sédation, hypotension ; 3/ Effets sur le système CHOLINERGIQUE : Effets antimuscariniques ; 4/ Effet sur le système HISTAMINIQUE : Effets anti H1 ; 5/ Effet sur le système GABAERGIQUE : Diminution du seuil épileptogène NL2G : 6/ Effets sur le système SEROTONINERGIQUE (Effet majeur des NLP de 2G) : Effets antagonistes des récepteurs 5HT2A = effets anti déficitaires	
AP « typiques » AP « atypiques » : AP « classiques » de 1ère G : ▪ Surtout efficaces sur symptômes + ; Antagonistes Rc D2	2e G : Antagonistes Rc D2 + Antagonistes autoRc D2/D3 ou Rc 5-HT2A => ↗ DA => Efficaces sur symptômes + et - Antagonistes Rc D2/D3 → Blocage Rc D2 (forte dose) Voie mésolimbique ↓ Blocage autoRc D2/D3 (faible dose) → ↗ libération DA Voie mésocorticale ↓ Effet antipsychotique (↘ symptômes -) Peu d'affinité pour Rc D2 de la voie nigrostriée. Moins de SEP Peu d'affinité pour Rc M, HI et α1 Moins d'EI Voie nigrostriée ↓ SEP Voie tubéro-infundibulaire ↓ Hyperprolactinémie	
PK	A : Bonne résorption digestive (80%) / Cmax variable/ Résorption totale et rapide en IM D : Bonne liaison Protéines Plasmatiques (60-90%) / Diffusion vers tissus vasculaires/ Passe BHE, BFP et lait/ Affinité pour tissu adipeux M : Hépatique (CYP1A2, 2D6, 3A4)/ Métabolisme +++ actifs ou inactifs/ Effect 1er passage hépatique +++ (VO)/ +++ variations t1/2 chez patients liées aux cytochromes P450 Expression fonction : variabilité génétique/ facteurs environnementaux/ prises concomitantes d'autres médicaments (induction ou inhibition enzymatique) Rifampicine, phénobarbital = inducteurs enzymatiques : Diminue t1/2 - bonne efficacité/ Vérapamil, miconazole = inhibiteurs enzymatiques : augmentent t1/2/ Risque de majoration des effets secondaires : augmentation toxicité E : Mixte/ Prédominance rénale (sans problème dans IR)/ Demi vie (voir tableau)	
Intoxications aiguës	Plus sévère pour NL de 1G • Syndrome anticholinergique tachycardie : mydriase/ confusion/ sécheresse buccale • Troubles régulation de la température : hypo ou hyper thermie/ Troubles tension : Hypotension • Réactions extra pyramidales sévères : rigidité musculaire/ tremblements localisés (Parkinson)/ Signes neuro : Phénothiazines : Somnolence au coma calme profond hypotonique longue durée (1 à 3 jours)/ Ou coma agité ac hypertonie extrapyramidale / Dyskinésies bucco-linguo-faciales Butyrophenones et Benzamides : Dépression du SNC (coma) Rares convulsions/ Agitation, confusion/ Troubles de la conscience/ Signes extrapyramidaux diffus/ Crise oculogyre, dystonie Troubles respiratoires : dépression respiratoire modérée avec encombrement bronchique Troubles cardiovasculaires : effets stabilisant de membrane/ Hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire/ Torsade de pointe/ Troubles du rythme	
Prise en charge clinique des intox	CONDITIONNEMENT : Hospitalisation en urgence en réanimation/ Voie veineuse/ Scope (fréquence cardiaque, ECG, fréquence respiratoire, TA, pO2, température...)/ Intubation trachéale (libération des VAS) et ventilation assistée (cas coma ++) Surveillance rapprochée : gaz du sang, glycémie... TRAITEMENT EVACUATEUR : Décontamination digestive par charbon activé (le plus tôt possible, <1h) Et traitement épurateur par EER non indiquée TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE : Si convulsions : benzodiazépines/ Si troubles du rythme (antiarythmique)/ Si troubles conduction auriculo-ventriculaire (atropine, isoproterenol ou entraînement électrosystolique)/ Si effet stabilisant de membrane pour les phénothiazines : Sels de sodium molaire (bicarbonates ou lactate de Na) en perfusion IV lente avec du KCl/ Si Hypotension/collapsus : remplissage vasculaire/ Si dyskinésies aiguës : Utilisation d'ANTICHOLINERGIQUE : Voie injectable NE PAS ADMINISTRER DE L DOPA car majoration de composante hallucinoïde	
Syndrôme malin	Tétrade des symptômes dans ordre chronologique 1/ Troubles de la conscience : délire, confusion mentale, mutisme, coma 2/ Rigidité musculaire (syndrome extrapyramidal, trismus) 3/ Fièvre élevée (>39°C) déshydratation aiguë, sueurs abondantes / Salivation excessive 4/ Dysautonomie (dysfonctionnement SNA) : tachycardie, hypotension artérielle Complications : Rhabdomyolyse, IRA, insuffisance respiratoire, arythmies Pas de corrélation d'apparition ni avec la durée du ttt ni avec un surdosage	
Examen complémentaires	Recherche déshydratation extracellulaire et intracellulaire : Hypermaturémie/ Hyperprotidémie/ Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle Recherche rhabdomyolyse : augmentation CPK/ myoglobulinurie Recherche d'une insuffisance rénale aiguë : bilan rénal : Na U, Osmo U, Urée U/P, Créat U/P, Fe... Recherche d'une acidose métabolique : gaz du sang, K (hyperkaliémie)... Recherche d'une hyperleucocytose	
Bilan Analyse toxico	Arrêt du NLP et Prise en charge rapide hospitalière - Traitement symptomatique en réanimation : refroidissement, antibiotiques à visée pulmonaire ; diazépam (convulsions), réhydratation ++, antalgie (paracétamol) - Traitement spécifique : myorelaxant : dantrolène (2,5 mg/kg en IV, PASs dépasser 10 mg/kg) sinon risque d'hépatotoxicité/ contre rigidité musculaire (rare)/ diminue contraction du muscle strié en inhibant la libération des ions Ca à partir du réticulum sarcoplasmique, corrigeant ainsi les perturbations des mouvements calciques à l'origine de l'hyperthermie/ Administration le plus précocement possible Traitement épurateur : Épuration extra rénale si IR	
Toxicité chronique : El NL en tt chronique	A anti dopaminergique : NL 1G +++ => Effets extra-pyramidaux (dyskinésies, syndrome parkinsonien) ; Hyperprolactinémies (aménorrhée, impuissance masc), déclin cognitif Activité sur R histaminiques : sédation / Activité sur Rc adrénergiques : Désordres cardiovasculaires (allongement QT...)/ Syndrome métabolique : Prise de poids/ Augm. glycémie/ Activité anticholinergique : Séc buccale, constipation*, confusion, délire... Clozapine/ Agranulocytose (rare)/ Obligate NFS pour contrôle régulier du taux de GB	
Effets indésirables	Urgence, méthodes chromatographique couplée à spectrométrie de masse : Méthodes de screening « ciblé » : 1400 composés toxicologiques dont NL et principaux métabolites Identification des composés : masse exacte m/z, temps de rétention, profil isotopique, spectre de MS 2 Possibilité de combiner screening toxicologique et quantification dans le plasma Très faible intérêt de l'analyse toxicologique en pratique : C° sanguines même toxiques peu élevées/ pas de réelles corrélations PK/PD (C°/sympto)/ pour certains métabolites actifs : sommer molécule mère et métabolites pour toxicité ? PEU D'INTERET DANS PRISE EN CHARGE DANS L'URGENCE	

	Autres : Photosensibilisation (éviter l'exposition au soleil)/ Surveillance paramètres hépatiques, NFS (agranulocytose)/ Syndrome malin (hyperthermie, pâleur, troubles neuro-végétatifs, état de choc) => Arrêt tt / Epilepsie/ Prise de poids (blocage Rc H1 ou 5-HT2c) / sédation (Effets anti-H1)/ Hyperphagie / hypotension (Effets anti-H1 et anti-5-HT1/2ac)/ Diabète/ Hypotension, sédation (Effets anti-α)/ Cardiaques (tachycardie, torsades de pointe) = Allongement de l'intervalle QT
IM	Mdts susceptible donner torsades de pointe → Cl/D/PE ; Dopaminergiques → Cl/D; dépresseurs SNC, alcool → 7 sédation → D/PE ; Lithium → risque syndrome malin des NL ou intoxication au lithium → déconseillé ; Mdts atropiniques → PE ; Mdts hypotenseurs → PE ; Mdts hypoglycémiant → PE ; Mdts 3 seuil épileptogène → PE
Cl	Glaucome à angle fermé/ Hypertrophie et adénome prostatique / Epilepsie non contrôlée/ Antécédents d'agranulocytose / Maladie de Parkinson/ Phéochromocytome, tumeurs prolactino-dépendantes/ Troubles du rythme/ Etat comateux, dépression centrale/ Insuffisance hépatique et/ou rénale

Neuroleptiques de 1 ^{ère} génération	
 Utilisation: Psychoses Sédatif +++++ (névroses) Agressivité chez l'enfant > 6 ans Anxiolytique 	Phénothiazine Représentant : Chlorpromazine = 10H- phénothiazine Anti dopaminergique/ Antihist/ Anticholinergique/ Adrénolytique / prescrit F enceinte Base insoluble dans l'eau = nécessité d'utiliser des sels/ Amine : pKa 9,2 Titration par NaOH dans l'acide chlorhydrique / HPLC à 254 nm Sensible à la lumière ; Angle de pliage : α = 25° + le substituant en 2 est électroattracteur => le composé est antipsychotique *Substitution chaîne latérale par méthyl augm. l'A sédatif : Lévomépromazine : Anxiété, Episode dépressif majeurs, en inj IM si patient très agité * Motif pipéridinique : Augm. A thérapeutique : Sédatif, antiproduitifs, antiémétisants : Propéiciazine, Pipotiazine * OH du motif pipéridinique : formes retard : Palmitate de pipotiazine Diphénylbutylpipéridines : Anxiolytique/ Antiproduitif + désinhib (polyvalents) => Risque suicide (durée d'A prolongée) ; Pimozide (Autisme/ Gilles Tourette) ; Penfluridol 
Thioxanthone : Moins NL que phénothiazines (rigidification système)/ Composante anti-H1 => Sédatifs, anti productifs/ Représentant : Zuclopenthixol (cpr bruv = dichlorhydrate)/ Fupentixol 	
Butyrophénones : Esterification possible (OH) à formes LP : Haloperidol => Sélectivité pour Rc D2 et D4 Effets antagonistes sur Rc 5-HT2 et α1 adrénergiques/ NL polyvalent (mixte = sédatif + antiproduitif) Altération à la lumière, insoluble dans l'eau si sous la forme de base Dosage par l'acide perchlorique en milieu non aqueux Pipampérone : Sédatifs / Dropéridol : Antiémétique & Sédatifs/ Halopéridol 	
Benzamides (orthopramides) Contre-indications : Phéochromocytome ; Tumeur à prolactine Cadre de prescription : Schizophrénie, Agitation, tics, agressivité, Chorée de Huntington sévère Monopolaires = Plus la dose augmente, plus la sédation augmente A faibles doses = blocage des récepteurs dopaminergiques pré-synaptiques = Désinhibiteur A fortes doses = blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques = Antiproduitifs ou sédatifs Tiapride = Sédatif à fortes doses/ Amisulpride = désinhibiteur à faibles doses & antiproduitif à fortes doses Sulpiride = désinhibiteur à faibles doses (+ action antiémétisante) Propriétés chimiques : amphotère/ Motif basique : amine du motif pyrrolidine & Motif acide : sulfonamide → Soluble dans les acides dilués → Dosage par potentiométrie : acide perchlorique dans acide acétique anhydre 	
Neuroleptiques atypiques (2 ^e génération)	
Bloquent les récepteurs D2/ Bloquent les récepteurs 5-HT2A => blocage des récepteurs 5-HT2A est 10X supérieur comparé aux récepteurs D2 Neuroleptiques atypiques : Efficace sur symptômes négatifs / - effets extrapyramidaux / - dyskinésie tardive/ Amélioration déficits cognitifs => Meilleure observance=> Amélioration des effets dysphoriques Benzisoxazoles : Atypique : Antagonistes des récepteurs α1 adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT3 et dopaminergiques D2 Traitement: Schizophrénie/ épisodes maniaques/ Agressivité chez l'enfant Chef de file : Risperidone 	
Dibenzodiazépines : Atypique (bien toléré au niveau Ach) & Polyvalent (antiproduitif + antidéficitaire) Olanzapine : Liaison à 95% aux protéines plasmatiques/ Métabolisme hépatique/ EPPH +++ Traitement : Schizophrénie, Dépression, Troubles bipolaires Clozapine : Prise de poids (anti-H1) : Action 5-HT1A / Tit de la schizophrénie : Antagoniste Rc D4 (peu d'effets sur les Rc D1, D2, D3 et D5) + forte action antagoniste sur 5-HT2c (action sur les états bipolaires et maniaques) / + Action anti-H1 (prise de poids) Effets bénéfiques sur symptômes cognitifs (anti-5-HT2c) et négatifs, plus difficiles à contrôler que les symptômes positifs. Toxicité hématologique (agranulocytose, neutropénie) chez près de 10% des patients 	
Dibenzothiazépines : Antagoniste D2/ Action sur les récepteurs D1, 5-HT2 (amélioration des symptômes cognitifs), H1, NA, Ach Indications: Schizophrénie/ Dépression/ Troubles bipolaires Atypique et Polyvalent 	
Dibenzoxazépines : Atypique et polyvalent : Loxapine Utilisé en injectable (IM) si patient très agité/ Métabolisme hépatique/ Effets de premier passage important 	
Dibenzoxépine : Atypique : troubles bipolaires/ accès maniaques : Asénapine	
Neuroleptiques atypiques de 3 ^{ème} Génération : Quinoléinones	
Atypique/ Bipolaire Actif sur les symptômes : Négatifs / Cognitifs (effets limités)/ Positifs (effets importants sans syndromes extrapyramidaux) Schizophrénie à partir de 15 ans Agoniste biaisé des récepteurs D2: Agoniste partiel via Gai/0 => double mécanisme normalise les voies dopaminergiques mésolimbiques Agoniste partiel sur Rc 5-HT1A, 5-HT2A et 5-HT7 => Pas ou peu d'affinité pour les Rc NAα1, M1 et H1 (=> effets secondaires limités)	Absorption digestive à 75% 3,4-dihydro-2(1H)-quinoléinone n-butyl pipérazine Aripiprazole (Cpr., Sol. buv., inj.) 