Psychotropes

Substances qui modifient l'A mentale sans préjuger du sens de la modification ; Classificat° Delay et Deniker
Anxiolytiques = médicaments contre l'anxiété
Antidépresseurs = médicaments contre la dépression
Neuroleptiques = médicaments actifs dans les psychoses
État psychotique : état délirant/ Modifications radicales du rapport individu / réalité
Inconscience de la maladie → Erreurs de jugement/ → Distorsions de la pensée/ → Reconstruction d'un monde irréel
Psychose ≠ névrose
Psychose : sujet n'a pas conscience de ses troubles et perd contact avec réalité (schizophrénie, paranoïa, troubles bipolaires…)
Névrose : sujet conscient des troubles (phobie, obsession,…)

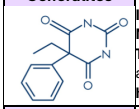
	Activité psychique augmentée = stimulant Psychoanaleptiques	Activité psychique diminuée = sédatif Psycholeptiques
Vigilance	Psychostimulants	Hypnotiques
Humeur	Antidépresseurs	Tranquilisants : Anxiolytiques (mineurs), Majeurs (neuroleptiques, antipsychotiques)

Fonction psychique		Activité psychique augmentée = stimulant Psychoanaleptiques	Activité psychique diminuée = sédatif Psycholeptiques	Activité psychique perturbée
	Vigilance	Psychostimulants	Hypnotiques	Psychodysleptiques (drogues)
	Humeur	Antidépresseurs	Tranquilisants : Anxiolytiques (mineurs), Majeurs (neuroleptiques, antipsychotiques)	

Activité psychique normalisée = Normothymiques (sels de lithium)

Barbituriques

Généralités



Mdts dépresseurs de l'activité du SNC : ACIDE BARBITURIQUE => Phénobarbital (+ utilisé)
Indications : ttt épilepsie / anesthésie (durée d'action plus courte)
Mode d'action : Liaison à un site du Récepteur GABA A/canal chlorure
Toxicologie actuelle : Thiopental sodique (sol. Inj) => induit anesthésie av inj autres anesthésique ou comas médicaux => **Dépression du SNC : EEG (=> mort encéphalique), hypotonie musculaire, dépression respiratoire**

Intoxications volontaires et suicidaires chez l'adulte / accidentelles chez l'enfant
Vente +++ Sur internet…. **Intox rare mais grave**
2 types de barbituriques en fonction de leur durée d'action :
1/ Rapides (sécobarbital, pentothal : 1 à 3 heures)/ Intermédiaires (amobarbital : 4 à 6 heures)
Tous retirés du marché sauf PENTOTHAL pour médecine humaine (ANESTHESIE)
2/ Lents (Phénobarbital : 8-12h) : Anticonvulsivant (Gardenal) => les + fqt chez épileptiques

Intox aigüe

1ers symptômes : incoordination, bredouillements, difficultés à penser clairement…
•Troubles de la conscience : en fonction de la dose : simple somnolence au COMA PROFOND souvent précédé d'une phase de confusion et d'ébriété/ Coma hypotonique avec dépression respiratoire et cardiovasculaire avec hypotension
Hypothermie -> Rhabdomyolyse -> État de choc, défaillance rénale, décès

Intoxication chronique : Utilisation régulière de doses de barbituriques (même thérapeutiques) : TOLERANCE, DEPENDANCE
Possibilité SEVRAGE brutal avec mise en danger (même symptôme que sevrage Alcoolique) : agitation, anxiété, hallucinations visuelles crampes abdominales, nausées, vomissements, épuisement, défaillance CV, décs… ou/ symptômes disparaissent avec temps

Intoxication au phénobarbital

Bonne corrélation entre C° plasma et dose administrée ou prise dans le cadre d'une TS
• **Sevrage** : pas d'arrêt brutal pour éviter recrudescence crises convulsives
• Risque tératogène faible (1er trimestre de grossesse)
• Syndrome hémorragique chez NN dont mère traitée par PB (ttt vit K1 mère)
• Inter pharmaco ++ ac INDUCTION ENZYMATIQUE (CYP 450 , UGT…) : IA, phénytoine, Vit D=> Dim. efficacité ciclosporine, corticoïdes…/ Potentialise phénothiazines, BZD, anti H…

Prise en charge médicale
Ttt symptomatique : intubation, ventilation, aspiration bronchique régulière adrénergiques si hypotension et remplissage vasculaire si hypotension sévère
Ttt épurateur : Lavage gastrique jusqu'à la 12e h / Charbon activé/ Épure/ élimine:: Diurèse alcaline/ Epuration extrarénale si pronostic vital engagé (ex : phénobarbital)
Bilan toxicologique
Dosage Phénobarbital (Plasma) (immunochimie, automate de chimie)
Dépistage barbituriques (Urines) : automates de chimie
Dosage Thiopental et barbituriques (Plasma) (méthodes dédiées) : GPG-FID, CPG MS…

Benzodiazépines

Anxiété

Anxiété = réaction normale de « défense » : Sentiment de crainte, de mise en alerte/ Symptômes neurovégétatifs : tension musculaire, tremblements/ nausées, douleurs abdominales, troubles du transit/ sueurs, bouffées de chaleur/ oppression thoracique, sensation de boule dans la gorge/ vertiges, troubles du sommeil…
Anxiété pathologique = réaction excessive : Sans lien avec un danger/menace réelle/ Comportement désordonné et incontrôlé/ Symptômes neurovégétatifs +++ => Troubles anxieux
21% des 18-65 ans / Femmes jusqu'à 2 fois + affectées / pic entre 25 et 44 ans
Différents types de trouble anxieux : Attaque de panique → apparition brutale courte durée (< 2h) / **Trouble panique** → ≥ 4 attaques de panique en 4 semaines/ Complication la + fréquente (1/3) : agoraphobie/ **Trouble Anxieux Généralisé (TAG)** → anxiété quasi permanente (≥ 6 mois) + symptômes anxieux non spécifiques (insomnie, céphalées, sursauts, irritabilité…)
Différents types de trouble anxieux : **Phobies** : Phobies spécifiques/ Phobie sociale/ Agoraphobie - **TOC – ESPT** : delai de latence (trauma -> symptômes/ syndrome de répétition)

Origine

Pas clairement définie… mais : Facteurs : Génétiques → Rc 5-HT1A ? / Psychologiques/ Développementaux

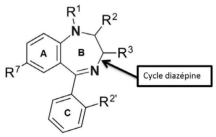
PEC thérapeutique

Objectifs : ↘ symptômes des troubles anxieux/ Améliorer le fonctionnement psychologique, social et familial du patient
Stratégie thérapeutique : Règles hygiéno-diététiques → traitement de 1ère intention →Psychothérapie → Traitements médicamenteux : Pas systématique

Généralités

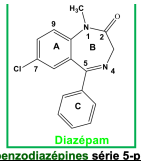
+++: règles hygiéno-diététiques, A physique, thérapie cognitivo- comportementales => Ensuite privilégie : BZD t1/2 courte/Posologie la + faible possible/ Durée la + courte possible/ programmer arrêt thérapie // Apparentés : (t1/2 courte) : Zolpidem/ Zopiclone// 1ère BZD : **Chlordiazépoxide** (mais hygroscopique & instable)
Benzo di az epine : 1 cycle aromatique accolé à 1 cycle à 7 insaturé (épane si saturé) contenant deux atomes d'azote / « Azepam » : bicyclique / « Azolam » : tricycle
Activité : anxiolytique/ myorelaxante/ anticonvulsivant/ hypnotique Et amnésiantes
Molécules les + actives : hypnotiques à faible dose => hypnotiques / **Molécules les – actives** = anxiolytique à faible dose => anxiolytique (A hypnotique aussi à dose élevées mais E2 ++)

• Cycle diazépine fusionné avec un cycle benzène



	exemples	Caractéristiques
2 céto-bzd	Diazépam clonazépam	Souvent administré comme des pro-drogues Métabolisme actif Demi vie longue
3-hydroxy-bzd	Lorazépam oxazépam	Pas de métabolisme actif Demi vie intermédiaire
Triazolo-Bzd	alprazolam	Hétérocycle supplémentaire en position R1 ou R2 Métabolisme actif Demi vie courte et intermédiaire

→



1,4-benzodiazépines série 5-phényl

Relat° struct - A

- *N*-oxyde non indispensable pour activité/ remplacement reste amidino (enemethylamino) en amide cyclique ne modifie pas activité/ Structure 3D -> cycle B non plan

Modifications au niveau du cycle A :
Groupe électroattracteur en C7 -> détermine l'activité prépondérante
NO2, F effet hypnotique >/ Cl effet anxiolytique >
Remplacement par thiophène : Thiénodiazépine (Clotiazépam) : +++ anxiolytique

Modifications au niveau du cycle B
Alkylation N1 accroît l'A → le + fréquent = méthylation (encombrement stérique au delà)
Dérivés carbonylés en C2 = 1ère génération (transformation du groupe ène méthylamino du chlordiazépoxyde)
Position C3 généralement non substituée, si e cas -> variation métabolisation
-**Groupe carboxylique salifié (clorazépate) ou estérifié (loflazépate) :** décarboxylation rapide ds organisme -> **deméthyldiazépam**
- **Groupe OH (oxazépam) augm. polarité** -> glycuroconjugaison possible -> E rénale + rapide

Modifications au niveau du cycle C
Substitution par un halogène en 2' -> augm. activité
Clonazépam le + anticonvulsivant
Flunitrazépam puissant hypnotique (retiré)
Remplacement par un cycle isostère - pyridyl -> anxiolytique > : bromazepam

Introduction de cycles supplémentaires→ AZOLAM = 2e G : implication d'1 N
1 des 2 atomes d'azote est impliqué
Triazolobenzodiazépines
R1 = CH3 R2 = H ; Alprazolam, Xanax®, anxiolytique
R1 = H R2 = H : estazolam, Nuctalon®, Hypnotique

Déplacement des azotes de B
1,5-Benzodiazépines et toujours **groupement électroattracteur en C7**
-> série du clobazam anxiolytique, antiépileptique

Propriétés physico chimiques

Poudres cristallines blanches - PF caractéristique/ Très peu solubles ds eau ; +/- sol ds éthanol et solvants organiques
Souvent bases faibles -> pb pour administration : chlordiazépoxide : chlorhydrate/ chlorazépate de potassium/ midazolam sel : imidazolate (imidazole pKa 6,1)
UV caractéristique du noyau benzodiazépine/ fluorescence en milieu acide très importante (sauf si NO2)/ Sensibles à la lumière
BZD non alkylées en N1 : hydrolysables en milieu acide à 100°C
Identification : PF/ UV/ IR /// Essais (en relation avec la synthèse et/ou la stabilité) : CCM, HPLC : Impuretés de préparation/ Produits de dégradation
DOSAGE : UV/ Bases faibles (imine en 4) : HClO4 ds Ac2O/AcOH (potentiométrie)/ Oxazépam et lorazépam : déprotonation en N1 (qd N-H) par l'hydroxyde de tétrabutylammonium N(C4H9)+OH-/ Diazotation après hydrolyse (PhNH2)

Propriétés pharmaco

- **Action anxiolytique Molécules chlorés en 7 :** Anxiété commune avec manifestations somatiques (tachycardie, tension nerveuse, instabilité, fatigabilité, …)

Anxiété = indication majeure des BDZ : Diazépam, Nordazépam, Oxazépam, Chlorazépate diK, Lofrazépate d'éthyle, Lorazépam
A côté**, effet désinhibiteur** -> tentatives d'autolyse, réactions paradoxales, d'irritabilité et d'agressivité

- **Action sédative, hypnotique** toutes sédatives mais pas toutes hypnotiques : 7-nitro-1,4-BZD : nitrazépam, flunitrazépam/ Triazolo-1,4-BZD : triazolam/ Imidazo-1,4-BZD : loprazolam et midazolam

Flunitrazépam : BZD la + active (F en ortho sur Ph en C5 très favorable) (Retiré en 2005)
-> **Insomnies** (Nitrazépam, Loprazolam (pas en France dans cette indication))
-> **inducteurs en anesthésie** (Midazolam, Flunitrazépam (retiré))
BZD à ½ vie courte et sans métabolisation : Effet amnésiant +++
Action anti-convulsivante : BZD toutes composante anticonvulsivants mais que qq utilisées dans le ttt de l'épilepsie : Clobazam/ Clonazépam/ En asso avec d'autres anti-épileptiques
Action myorelaxante : Les + actives : Diazépam, tetrazépam (retiré) : Saturation partielle de Ph en 5 (tetrazepam mais retiré du marché) ->> contractures musculaires

Variat° struct

A : Substituant en C7/ remplacement de A par hétérocycle aromatique
B : substitution en 1, 2, 3 et 5 de B/ permutation de la position des N ds B/ introduction d'un cycle supplémentaire (2e génération) //// C : modifications du cycle C

Mécanisme d'action toxique

Agonistes GABAergiques : Fixation sur Rc BZD sur su α complexe Rc GABA-A (pentamère 5 α, 2 β, 1γ) du cortex cérébral=>Modulation allostérique = Changt conformationnel renforçant fixation GABA sur su β => Augmente fréquence d'ouverture du canal chlore=> Hyperpolarisation cellulaire => potentiel post synaptique inhibiteur

PK

A : Biodisponibilité excellente/ Résorption digestive rapide et complète (0,5 à 4h)/ Lente en IM / LIPOPHILE
D : Liaison aux prot. Plasmatiques +++/ Vd élevé (> 1 L/kg)/ Passe la BHE – BFP - lait
M : Hépatique (CYP3A4, …) : oxydation et déméthylation puis glucuronoconjugaison/ Activité métabolites actifs > activité molécule mère/ Diazépam N1 deméthylé vite ++ / Hydroxylation C3 -> glucuroconjugaison -> élimination urinaire
E : Urinaire lente sous forme de dérivés inactifs (métabolites glucuronoconjugués) ; T1/2 **variables** (3 à 70 h) => longue : Éviter chez PA (diazépam) / Courte hypnotique & longue anxiolytique

CI

Insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil ← effet dépresseur respiratoire des BZD
Myasthénie ← effet myorelaxant des BZD
Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique → risque encéphalopathie hépatique (confusion, somnolence, troubles du comportement…)

IM

Alcool → ↗ risque somnolence → déconseillé/ **Opioïdes** → ↗ sédation, dépression respiratoire → PC
Autres dépresseurs SNC → ↗ dépression centrale (sédation) → PC/ **Mdts inhibiteurs de certaines enzymes hépatiques** → ↗ [BZD] plasmatique → risque surdosage → avec prudence

EI

↘ Vigilance, somnolence ← effet sédatif des BZD / **Ralentissemt psychomoteur** ← effet sédatif + myorelaxant des BZD → ↘ coordination motrice, ↗ temps de réflexe → chutes, accidents

	Amnésie antérograde (début de ttt) : Réactions paradoxales : agitation, irritabilité, agressivité, hallucinations… → arrêt du ttt/ **Tolérance**/ **Dépendance** (physique et psychique) : ↗ avec dose et durée ttt => **Prescription de courte durée → BZD hypnotiques ≤ 4 semaines/ BZD anxiolytiques ≤ 12 semaines** Dépendance physique → Arrêt brutal du ttt → Phénomène de sevrage et de rebond **Sevrage** • Symptômes fréquents → insomnie, céphalées, diarrhée, anxiété ++, myalgies, tension musculaire, irritabilité • Symptômes + rares → agitation, épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité (lumière, bruit, contact physique), dépersonnalisation, hallucinations, convulsions **Phénomène de rebond :** Transitoire/ Réapparition des symptômes de la maladie +++ ± Modifications de l'humeur, anxiété, troubles du sommeil, nervosité **=> Arrêt progressif du traitement**

Symptomatologie toxique	**INTOXICATION AIGUË** **Phase initiale :** Tbles comportement (agitation, ébriété, ataxie, désinhibition, vertiges) : Amnésie antérograde **Seconde phase** Dépression SNC : syndrome myorelaxation (hypotonie musculaire, hypothermie, somnolence) **COMA** (rarement profond sauf si associé à alcool) / **Rhabdomyolyse**/ Dépression respiratoire modérée/ Perturbations hémodynamiques faibles/ Effets paradoxaux : comportements agressifs, désinhibition, obnubilation, amnésie	**EFFETS A LONG TERME :** Ttt prolongé (4 semaines) **TOLERANCE/ DEPENDANCE** **SYNDROME de SEVRAGE** : À l'arrêt brusque ds 15 à 20 % des cas, 3 à 10 j après l'arrêt : **Phénomène de rebond** : céphalées, nausées, tremblements, agitation jusqu'à convulsions, état confusionnel et distorsions sensorielles
Prise en charge intox	**Clinico biologique :** Surveillance neurologique de l'état de conscience/ cardiorespiratoire si bradypnée **Ttt évacuateur :** Décontamination digestive par charbon actif dans l'heure suivant l'ingestion (dose unique de 50g)/ **Lavage gastrique non indiqué** **Ttt symptomatique :** Bradypnée : oxygénothérapie/ Intubation/Ventilation assistée possible Hospitalisation en unité de surveillance continue est adaptée : Si patient insuffisante respiratoire/ Personne âgée/ coma/ Polyintoxication : autres psychotropes ?	**Traitement spécifique Flumazénil :** Antagoniste spécifique BDZ aux Rc cérébraux sans activité intrinsèque. Déplace BZD, zopiclone et zolpidem des Rc de façon compétitive Imidazo-benzodiazépine : Agit en 30 à 60 secondes après injection IV: dose test puis dose curative 0,3 mg/min et titration à répéter (0,1 mg/min) (sans dépasser 2 mg) EI : Tb digestifs : nausées, vomissements/ angoisse Palpitations si inj trop rapide/ Contre-indications : hypersensibilité Intérêt : garder le patient éveillé pour éviter intubation/ventilation (sujet âgé, insuff respiratoire)
Dépistage/identification	Concentrations plasmatiques restent peu corrélées au tableau clinique **Dépistage « de classe » immunochimique** (plasma, urine) : EMIT, FPIA, CEDIA : Sur automate de chimie **Immuno-chromatographie** (urine) : Dépistage bandelette **Screening toxicologique** (plasma, urine, liquide gastrique…) : Méthodes chromatographiques (GC ou LC) couplées à de la détection en DBD ou SM + Dosage des BZD et des métabolites	

Hydroxyzine

Mécanisme d'action : Antagoniste Rc H1 centraux et périphériques => Effets anxiolytique et sédatif / Antagoniste muscarinique => EI atropiniques
Pharmacocinétique : Fort métabolisme hépatique → métabolite actif (cétirizine)
Indications : Manifestations mineures de l'anxiété/ Prémédication anesthésie générale/ Traitement symptomatique urticaire
EI : Somnolence/ Céphalées/ Fatigue/ Effets atropiniques → sécheresse buccale/ Allongement du QT → risque torsade de pointe
CI : Glaucome à angle fermé/ Hypertrophie et adénome prostatique → ↗ rétention urinaire/ allongement du QT → risque torsade de pointe/ Déconseillé grossesse (tératogène ; 1er tri)/ allaitement)
IM : Mdts allongeant QT et/ou induisant torsades de pointe → ↗ risque arythmie cardiaque → CI/ **Alcool** → ↗ effet sédatif → déconseillé/ **Puissants inhibiteurs CYP3A4/5** → ↗ [hydroxyzine] plasmatique → risque surdosage → PE/ **Autres dépresseurs SNC** → ↗ dépression centrale → PC/ **Substances atropiniques** → ↗ EI atropiniques → PC

Buspirone

Mécanisme d'action : Agoniste Rc 5-HT1A présynaptique & Agoniste partiel Rc 5-HT1A post-synaptique => Effet anxiolytique/ Pas d'effet sédatif, myorelaxant et anticonvulsivant
Pharmacocinétique : Fort métabolisme hépatique (CYP3A4)
Indications : Anxiété réactionnelle (troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et anxiété post-traumatique…)/ ttt d'appoint de l'anxiété au cours des névroses (hystérie, hypocondrie, phobie…)/ TAG
EI : Troubles gastro-intestinaux : nausées/ Troubles du SNC : excitation, nervosité, vertiges, céphalées, somnolence/ Hypersudation
CI : Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère/ Épilepsie/ Déconseillé pendant grossesse et allaitement ← innocuité non démontrée
IM : IMAO → HTA → déconseillé/ **Inhibiteurs CYP3A4** → ↗ [buspirone] plasmatique → ↗ sédation, toxicité → D - PE/ **Inducteurs CYP3A4** → ↘ [buspirone] plasmatique → PE/ **Mdts sérotoninergiques** → risque syndrome 5-HT → PC

Etifoxine

Mécanisme d'action : Effet anxiolytique : ↗ Transmission GABAergique : Directe : modulation allostérique + Rc GABA-A/ **Indirecte** via production neurostéroïdes (= modulateurs allostériques + Rc GABA-A)
Indication : Manifestations psychosomatiques de l'anxiété
CI : Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère/ Myasthénie/ Déconseillé pendant la grossesse
IM : Alcool → ↗ sédation → déconseillé/ Autres dépresseurs SNC → ↗ dépression centrale → PC

Hypnotiques

Généralités	Troubles du sommeil ou de l'éveil : 37% des français / 15 à 20% des français ont des insomnies / ++ femmes / 50-60 ans / 7-10% P° sous ttt **Insomnie : Insatisfaction concernant la quantité et la qualité du sommeil accompagnée d'un ou plusieurs symptômes :** Difficulté à initier le sommeil → insomnie d'endormissement/ Difficulté à maintenir le sommeil → insomnie de maintien/ Réveil matinal précoce → insomnie matinale **Détresse importante ou perturbation du fonctionnement diurne :** Fatigue ou manque d'énergie/ Somnolence/ Difficultés cognitives/ Perturbat° de l'humeur/ Problème occupationnel ou académique/ Problème interpersonnel ou social	
Classification	**Insomnie primaire** **Insomnie psychophysiologique :** La + fréquente → Conditionnement mental et physiologique s'oppose au sommeil **Insomnie paradoxale** → mauvaise perception du sommeil **Insomnie idiopathique :** Débute dans l'enfance → perturbation du système veille/sommeil	**Insomnie secondaire** **Pathologie psychologique ou psychiatrique :** Etats anxieux ou dépressifs/ tb bipolaire… **Pathologie physique :** Douleurs/ Troubles digestifs / Difficultés respiratoires (IC ou respiratoire) / Fréquentes envie d'uriner (→ pb prostate)/ Apnée du sommeil… **Médicaments/substances perturbant le sommeil**
	Insomnie ponctuelle ou occasionnelle : Symptômes : < 3 nuits/semaines ← évènement ou comportement perturbant **Insomnie transitoire** : Symptômes : ≥ 3 nuits/semaines, < 3mois ← stress aigu physique ou psychologique **Insomnie chronique** : Symptômes : ≥ 3 nuits/semaines, ≥ 3mois ← anomalies physiques, psychologiques, des médicaments ou des troubles neurophysiologiques du sommeil	
Origine de l'insomnie	**Hyperéveil » neurobio :** ↗ Activité SNC et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien => bloque => Endormir + Maintien du sommeil/ ↘ Activité GABAergique corticale -> Maintien de l'éveil **Facteurs génétiques** : Régulation :Eveil/ Activité cérébrale/ Transition veille/sommeil	
PEC	**Objectifs : ↘ inconfort/** Prévention : passage à la chronicité, complications personnelles et sociales de l'insomnie, des abus mdt / Identification & ttt causes psychiques et/ou physiques **Stratégie thérapeutique :** Règles d'hygiène du sommeil/ Corriger toutes les mauvaises habitudes/ Adopter un comportement adapté pour favoriser l'endormissement **1. Règles hygiéno-diététiques + maîtrise des facteurs de risque environnementaux/ 2. Strat en fonction du tyoe insomnie (0 mdt → Hypnotiques → Psy + hypnotiques)**	
Apparentés BDZ - Zolpidem - Zopiclone	**Mécanisme d'action** : Modulation allostérique + du Rc GABA-A mais site ≠ des BZD → Effet principalement sédatif **Indication** : Insomnie occasionnelle ou transitoire **EI / CI / IM :** ~ BZD mais moins importants	
Antihistaminiques H1	**Mécanisme d'action** : Antagoniste Rc H1 centraux → Effet sédatifs/ Antagoniste muscarinique Effet sédatis → Effets indésirables **Phénothiazines** : Antagonistes Rc D2 et Rc a1 : Doxylamine/ Alimémazine/ Prométhazine **Indication :** Insomnie occasionnelle ou transitoire **EI :** Somnolence/ Céphalées/ Fatigue/ Effets atropiniques/ Hypotension orthostatique ← Blocage Rc a1/ Troubles moteurs ← Blocage Rc D2/ ↘ seuil épileptogène (phénothiazines)/ Agranulocytose (rare ; phénothiazines) → arrêt du traitement/ Syndrome NL malin (alimémazine) → arrêt du traitement **CI :** Glaucome à angle fermé/ Hypertrophie et adénome prostatique → rétention urinaire/ ATCD agranulocytose (phénothiazines)/ ATCD de syndrome NL malin (alimémazine)/ Maladie de Parkinson ou syndrome parkinsonien ← blocage Rc D2 (alimémazine)/ Allaitement (prométhazine) **IM :** Alcool → ↗ sédation → déconseillé ; Médicaments dépresseurs SNC → ↗ dépression centrale → déconseillé / PC ; Substances atropiniques → ↗ EI atropiniques → PC	
Mélatonine	**Mécanisme d'action :** Agoniste Rc MT1, MT2 et MT3 =>Facilite le sommeil (MT1 et 2 = Régulation des rythmes circadiens et du sommeil) **Indication :** Insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus (← mélatonine ↘ avec l'âge) **EI :** Peu fréquents : Somnolence/ Irritabilité/ Céphalées/ Vertiges **IM :** Fluvoxamine, cimétidine, oestrogénothérapie, quinolones → inhibition métabolisme mélatonine → ↗ [mélatonine] plasmatique Tabac, carbamazépine, rifampicine → ↗ métabolisme mélatonine → ↘ [mélatonine] plasmatique	
Daridorexant	**Mécanisme d'action :** Antagoniste Rc de l'orexine (OX1R et OX2R) → ↘ état d'éveil **Indication :** Insomnie chronique/ Somnolence/ Céphalées	**Contre-indication** : Narcolepsie **IM** : Puissants inhibiteurs du CYP3A4 → ↗ [daridorexant] plasmatique → CI

Carbamates

Méprobamate	**Propriétés thérapeutiques du Méprobamate :** Renforcement transmission GABAergique/ Anxiolytique sédatif, myorelaxant, hypotonique à fortes doses/ Intox polymdts fréquentes **Toxicocinétique :** A ralentie dans intoxication massive -> Format° bézoards intra gastriques (pic en 1-3h)-> M hépatique (90%) : dérivés OH et glucuronés inactifs -> E urinaire (10% inchangée et 80% glucuronés) en 2 ou 3 jours/ Demi vie variable de 6 à 16 h en fonction de la dose	
Tableau clinique	**Intoxication aigüe : Conc plasm > 100 mg/L** • Dépression SNC : somnolence, coma type barbiturique calme long (24 à 72h) hypotonique, hyporeflexique, hypothermique • EEG avec épisodes de silences électriques (attention diagnostic mort cérébral) • avec mydriase réactive/ 3 PHASES : Coma/réveil/Rechute (bézoards)/ Rares convulsions • Hypovolémie possible par vasoplégie toxique	**Conc plasm > 200 mg/L** Troubles hémodynamiques graves (Insuffisance circulatoire aigüe, cardiotoxique, choc vasoplégique (hypovolémie) choc cardiogénique (effet inotrope négatif), OAP **Intox chronique :** Dépendance physique & psychique/ Syndrome sevrage si arrêt brutal
Prise en charge et bilan toxicologique	**Ttt évacuateur :** Décontamination digestive par charbon actif heure suivant l'ingestion Lavage gastrique à discuter pour fragmenter les conglomérats **Ttt antidote** : Non **Ttt épurateur** : peu d'intéret **Bilan toxicologique :** Pas de tests immuno/ GPG-FID et MS	**Ttt symptomatique** Coma : intubation trachéale/ ventilat° assistée (évite hypoxémie-> augmente convulsions) Convulsions : administration BZD Collapsus vasoplégique : remplissage Troubles hémodynamiques : amines sympathomimétiques (dobutamine, adrénaline)

Lithium (Carbonate de Li = Theralite)

Généralités	**Thymo-régulateur**, ttt de référence du **syndrome bipolaire ou maniaco-dépressif/** Compétition avec cations (Ca2+, Mg2+, Na+) dans le SNC => Perturbat° échanges ioniques
Étiologies d'intox°	**1/Prise aiguë chez sujet non traité** (apparition retardée des symptômes)- 2/ **Surdosage chez patient traité** (le + grave, effets toxiques majorés par AINS, diurétiques, déshydratation,

	déplétion sodée)- 3/ **Intox aigue chez patient tt chroniquemt** (apparition retardée des symptômes majorés)
PK	Si tt court : **pas ou peu de liaison aux PP**, **élimination rénale** sous forme inchangée -> compétition avec Na^+ lors de la réabsorption : **toxicité si déplétion sodée** **Passage lent dans le cerveau** / A 100% VO/ D : Vd faible/ Demie vie : 16-30h/ augmentée en cas de TTT au long court
Clinique de l'intox aigue	**Tb dig** (si surdosage : diargée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexis **Signes neuro** (tous les cas ; +/- retardés) : tb consciences, tbs tonus, mouvements anormaux, tb équilibre **Signes rénaux** (dans tous les cas) : polyurie par diabète insipide/ IRAF sur nécrose tubulaire aigue puis IRAO/ réversibilité peut être incomplète **Signes cardiovasculaires** (dans tous les cas mais peu fréquents) : allongements du QT, arythmies, Choc **Score de Hansen et Amdisen (0 : asympto/ 3 : choc/coma…)**
PEC clinique	**CONDITIONNEMENT :** Hospitalisat° urgence en réa / Voie IV/ Scope (fréquence cardiaque, ECG, fréquence respi , TA, pO2, T°..)/ Intubat° trachéale (libé VAS) et ventilat° assistée (cas coma ++)/ Hypovolémie : remplissage vasculaire modéré/ Surveillance rapprochée : gaz du sang, glycémie…. **1/ Ttt symptomatique** : Réhydratation (Glucose et NaCl)/ Si convulsions : benzodiazépines/ Alcalinisation par bicarbonate (acidose métabolique)/ Si hypokaliémie : KCl **2/ Pas d'antidote** (ou substance modifiant la PD)/ **3/ : TTT évacuateur : aucun intérêt** **Augmentation E :** Diurèse saline forcée -> Adm Na+ polystyrène sulfonate -> **TTT EPURATEUR (hémodialyse +++ séance de 6h) +++ si lithémie > 4meq/L/ répéter si signes neuro**
Biologie intox aigüe	IR(créatinine, urée plasmatique)/ déshydratation/ hypernatrémie/ recherche de diabète insipide (diagnostic différentiel)/ NFS : hyperleucocytose, leucopénie/ hypercalcémie
dosage de la lithémie	Pas de corrélation entre lithémie et gravité clinique/ **Marge thérapeutique étroite : 0,5 à 0,8 meq/L pour Li et 0,8 à 1,2 meq/L en LP** Peut-être élevée sans signe clinique/ lithémie précoce basse est faussement rassurante / Ne pas doser sur tube héparinate de LI / Dosage Li intra-érythrocytaire sans intérêt !! Plusieurs méthodes de dosage : SAA – flamme/ ICPMS (screening)/ potentiométrie (électrode spécifique)/ spectrophotométrie (automate de chimie)