

Cette séance de perfectionnement professionnel vous est offerte grâce à une collaboration :



RESSOURCE DE SERVICES SPÉCIALISÉS EN LANGUE FRANÇAISE



Consortium national de formation en santé volet Université d'Ottawa

Cette initiative est financée par Santé Canada dans le cadre de la feuille de route pour les langues officielles du Canada 2013-2018 : éducation, investigation, communauté.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Médicaments psychotropes : Partie 2**  
Les antipsychotiques & anti-anxiétés



**Présentatrice :** Terry Broda  
*IP – Solution-s et facilitatrice de soins de santé – Réseaux communautaires de soins spécialisés*

**Le 25 février 2015**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**NE PAS PRESCRIRE  
DES MEDICAMENTS  
POUR  
L'ENVIRONNEMENT**

---

---

---

---

---

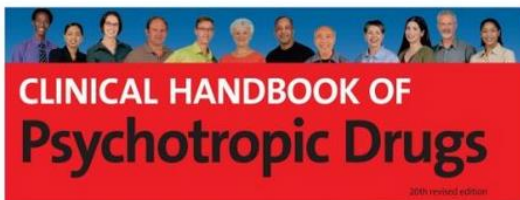
---

---

---

---

---



KALYNA Z. BEZCHUBNYK-BUTLER - J. JOEL JEFFRIES  
 RIC M. PROCYSHYN - ADIL S. VIRANI (EDS.)



HOGREFE   Material

**20**  
 Online version also available  
<http://www.hogrefe.com>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Les antipsychotiques, les équivalents et les posologies quotidiennes recommandées



Drogue	Relative Therapeutic Potency	Recommended Daily Dose Range (mg)
<b>Chlorpromazine</b>	100	25-800
Fluphenazine	2-3	1-60
<b>Perphenazine</b>	6-10	8-64
<b>Trifluoperazine</b>	3-5	4-60
<b>Thioridazine</b>	100	50-800
Mesoridazine	50	24-400
Piperacetazine	10	10-160
<b>Haloperidol</b>	1.5-2	1-100
Thiothixene	2-4	5-120
Butaperazine	10-15	15-100
<b>Loxapine</b>	10-16	20-100
Molindone	7.5-12	15-200
Sulpiride	100	100-1000
Pimozide	1-2	2-20

---

---

---

---

---

---

---

---

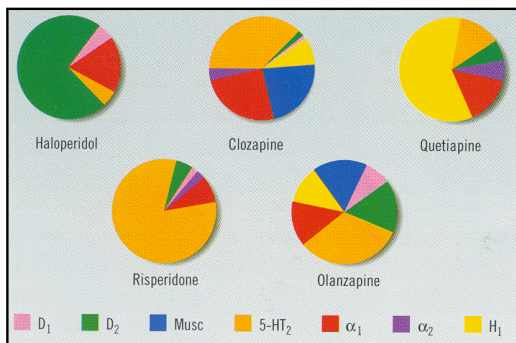
---

---

---

---

### Affinités des antipsychotiques sur le plan des liaisons




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antipsychotiques atypiques



Risperidone (Risperdal (M-tab) + Consta)

Clozapine (Clozaril)

Olanzapine (Zyprexa (Zydis))

Quetiapine (Seroquel)

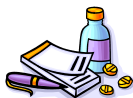
Ziprasidone (Zeldox /Geodon )

Paliperidone (Invega + Sustenna)

Asenapine (Saphris →S/L)

Lurasidone (Latuda)

\*Aripiprazole (Abilify + Maintena)



- (form. dissoudre rapide)
- + IM LA
- \* 3ieme génération

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antipsychotiques atypiques



### Propriétés spécifiques

- Antagonisme marqué avec la dopamine ( $D_2$ ) et la sérotonine ( $5-HT_2$ )
- Réduction des effets extrapyramidaux indésirables
- Réduction du risque théorique de dyskinésie tardive
- Répercussions plus marquées sur les symptômes négatifs de la schizophrénie

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antipsychotiques atypiques



- Schizophrénie et troubles psychotiques connexes
- Psycho régulateurs auxiliaires dans les cas de troubles bipolaires
- Traitement auxiliaire dans les cas de troubles obsessionno-compulsifs
- Suppression des tics dans le cas de syndrome de Gilles de La Tourette
- Traitement symptomatique dans les cas de troubles envahissants du développement
- Stratégie de conversion pour réduire les risques de dyskinésie tardive

---

---

---

---

---

---

---

---

---

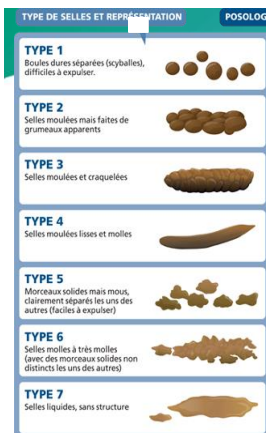
---

---

---







**IDÉAL : Type 4,**  
 (Type 3 aussi OK)

« Elles sortent  
 généralement en glissant  
 et presque sans effort »

Source : Heaton KW, et al. Gut. 1992;33:818-824

Site web:  
<http://www.molaxole.be/index.php?id=16146&L=1>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Considérations

- Ziprasidone AVEC nourriture
- Asenapine SANS nourriture, sous la langue & NE PAS AVALER!
- Éviter jus de pamplemousse
- Zydis -> aspartame

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## ALERTE de Santé Canada :

le 18 février, 2015  
<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43797a-eng.php>

### Messages clés

- L'examen des informations concernant l'innocuité des médicaments antipsychotiques a indiqué un risque plus élevé d'événements indésirables cérébrovasculaires chez les patients atteints de démence mixte et vasculaire par rapport à ceux présentant une démence de type Alzheimer.
- L'indication de la rispéridone relative à la démence a été restreinte à la prise en charge à court terme des symptômes d'agressivité ou des symptômes psychotiques chez les patients atteints de démence grave de type Alzheimer qui ne répondent pas aux approches non pharmacologiques, en présence d'un risque d'automutilation ou de blessure à autrui. L'indication n'inclut dorénavant plus le traitement des autres types de démences telles que les démences vasculaires ou mixtes.
- Il est recommandé aux médecins d'évaluer les risques et avantages de l'utilisation de la rispéridone chez les patients âgés atteints de démence grave de type Alzheimer, en tenant compte des prédicteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ou des affections cardiovasculaires existantes chez chaque patient.

### Problème

Janssen Inc., en consultation avec Santé Canada, désire informer les professionnels de la santé, les aidants naturels et les patients, d'importantes mises à jour apportées à l'indication de la rispéridone relative à la démence grave. La décision de limiter l'indication de la rispéridone à la **démence grave de type Alzheimer** s'appuie sur une évaluation détaillée des informations concernant l'innocuité liée à l'ensemble des antipsychotiques, qui a indiqué un risque plus élevé d'événements indésirables cérébrovasculaires chez les patients atteints de démence mixte ou vasculaire par rapport à ceux présentant une démence de type Alzheimer.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antipsychotiques typiques



- Haldol (haloperidol)
- Loxapac (loxapine)
- Largactil (chlorpromazine)
- Nozinan (methotrimeprazine)
- Clopixol (zuclopenthixol)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Échelle de mesure des mouvements involontaires anormaux (AIMS)



Patient identification: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Rated by: \_\_\_\_\_

- Either before or after completing the examination, observe the patient unobtrusively at rest (e.g., in waiting room).
- The chair to be used in this examination should be hard and firm, without arms.
- After observing the patient, he/she may be rated on a scale of 0 (none), 1 (minimal), 2 (mild), 3 (moderate), and 4 (severe), according to the severity of symptoms.
- Ask the patient whether there is anything in his/her mouth (i.e., gum, candy, etc.) and, if there is, to remove it.
- Ask patient about the current condition of his/her teeth. Ask if he/she wears dentures, and if teeth or dentures bother the patient now.
- Ask patient whether he/she notices any movement in mouth, face, hands or feet. If yes, ask to describe and to what extent they currently bother patient or interfere with his/her activities.

0	1	2	3	4	Have patient sit in chair with hands on knees, legs slightly apart, and feet flat on floor. (Look at entire body for movements while in this position)
0	1	2	3	4	Ask patient to sit with hands hanging unsupported. If male, between legs; if female and wearing a dress, hanging over knees. (Observe hands and other body areas)
0	1	2	3	4	Ask patient to open mouth. Do this twice. (Observe tongue at rest within mouth)
0	1	2	3	4	Ask the patient to protrude tongue. Repeat. (Observe abnormalities of tongue movement)
0	1	2	3	4	Ask the patient to tap thumb, with each finger, as rapidly as possible for 10-15 seconds; separately with right hand, then with left hand. (Observe facial and leg movements)
0	1	2	3	4	Flex and extend patient's left and right arms. (One at a time)
0	1	2	3	4	Ask patient to stand up. (Observe in profile; observe all body areas again, hips included)
0	1	2	3	4	Ask patient to extend both arms outstretched in front with palms down. (Observe trunk, legs and mouth)
0	1	2	3	4	Have patient walk a few paces, turn and walk back to chair. Repeat. (Observe hands and gait)

Activated movements

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vidéos



- <http://www.youtube.com/watch?v= dnK578aZdo>
- [http://www.youtube.com/watch?v=W\\_3bbpFjl68](http://www.youtube.com/watch?v=W_3bbpFjl68)
- <http://www.youtube.com/watch?v=FUr8ltXh1Pc>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Évaluation des symptômes extrapyramidaux

Tremors ✓	Akathisia →	Dyskinesia ✗	Dystonia ▲	Rigidity →
✓ mild	→ mild	✗ mild	▲ mild	→ mild
✓ moderate	→ moderate	✗ moderate	▲ moderate	→ moderate
✓ severe	→ severe	✗ severe	▲ severe	→ severe

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Grille + Examen Direct

• Dans le cadre d'un contrôle périodique, chaque personne suivant une thérapie médicamenteuse doit faire l'objet d'une évaluation au moins une fois :

- tous les 3 à 6 mois
- après la prescription d'un nouveau psychotrope ou d'une augmentation de la dose




---

---

---

---

---

---

---

---

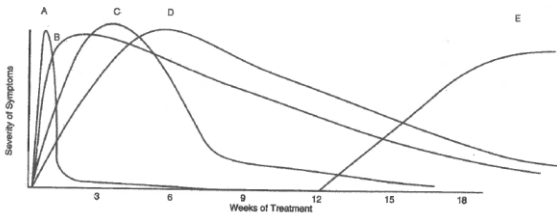
---

---

---

---

## Grille + Examen Direct



A. Dyskinesia: uncoordinated spastic movements of muscle groups (e.g., trunk, tongue, face)  
 B. Akathisia: restlessness, pacing (may result in incontinence)  
 C. Akinesia: decreased muscular responses  
 D. Rigidity: coarse muscular movements; loss of facial expression  
 E. Tremors: fine movement (shaking) of the extremities ('panda-hand')  
 Rabbits syndrome: involuntary movements around the lips  
 The syndrome can either be acute or tardive (acute: occurs most commonly in people with brain damage/abnormality)  
 F. Tardive syndromes: symptoms of movement disorders that start about 3 months (or later) after therapy is initiated

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Dystonie aiguë

Signes cliniques/symptômes			
Symptômes moteurs	Symptômes psychologiques	Diagnostic différentiel	Risque
Mouvement anormal fixe ou brièvement maintenu Ex. : torticolis (30 %) langue (25 %) trismus (14,6 %) crise oculogyre (6%) laryngospasme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peur</li> <li>• Angoisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simulation</li> <li>• Crise</li> <li>• Catatonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsychotiques de première génération (AP-1G) puissants</li> <li>• Jeunes hommes</li> <li>• Première exposition à un AP-1G</li> <li>• cocaïne</li> </ul>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Traitements

- Lorazepam S/L
- Benztropine IM
- Diphenhydramine IM
- Rx antiparkinsonien comme prophylaxie
- Diminuer la dose
- Changer Rx

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Acathisie

Signes cliniques/symptômes			
Symptômes moteurs	Symptômes psychologiques	Diagnostic différentiel	Risque
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mouvement des pieds</li> <li>• Marche</li> <li>• Balancement de l'avant vers l'arrière</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitation</li> <li>• Inquiétude</li> <li>• Baisse du niveau de concentration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exacerbation psychotique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsychotiques de première génération (AP-1G) puissants</li> <li>• Femmes âgées, jeunes adultes</li> <li>• Anémie</li> <li>• ISRS</li> </ul>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Traitements



- Diminuer la dose
- Changer Rx
- Antiparkinsonien non efficace
- Diazepam, clonazepam, lorazepam
- $\beta$ -blocker (propranolol 10mg BID-20mg TID)
- Benzotropine (cogentin) 1-2mg BID

---

---

---

---

---

---

---

---

## Parkinsonisme



### Signes cliniques/symptômes

Symptômes moteurs	Symptômes psychologiques	Diagnostic différentiel	Risque
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremblements</li> <li>• Bradykinésie</li> <li>• Rigidité</li> <li>• Akinésie (faciès masqué, balancement des bras réduit)</li> <li>• Mouvement pill-rolling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problèmes de concentration et d'attention</li> <li>• Bradyphrénie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépression</li> <li>• Symptômes négatifs de psychose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsychotiques de première génération (AP-1G) puissants</li> <li>• Sujets âgés</li> <li>• Femmes</li> <li>• Troubles neurologiques</li> </ul>

---

---

---

---

---

---

---

---

## Traitements



- Diminuer la dose
- Changer Rx
- Antiparkinsonien

---

---

---

---

---

---

---

---

## Classification des troubles du mouvement

Type	Caractéristiques
Dyskinésie tardive classique	Mouvements choréo-athétosiques des lèvres Mouvements latéraux de la langue (bonbon) Protrusion de la langue (attrape-mouche) Mouvements de mastication Dyskinésie respiratoire Poussée du bassin Mouvements choréiques des membres Mouvements de battement et latéraux du pied Marche sur place
Dystonie tardive	Similaire à la dystonie de torsion idiopathique Généralisée ou focalisée/segmentaire
Tics tardifs	Tics moteurs et vocaux
Akathisie tardive	Agitation subjective ou nécessité de bouger
Syndrome de sevrage	Transitoire, pendant 6 à 12 semaines Débute immédiatement après l'interruption abrupte de la consommation de neuroleptiques Enfants > Adultes Chorée généralisée

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Dyskinésie tardive (DT)

### Critères de diagnostic :

- Antécédents d'utilisation cumulative totale de neuroleptiques, sur une période de trois mois
- Dyskinésie du groupe musculaire lingual-facial-buccal (généralement), partie supérieure du visage, membres, tronc
- Mouvements à caractères répétitifs et stéréotypés sur le plan de leur nature et de leur distribution
- Les mouvements les plus communs sont les mouvements choréo-athétosiques (TD classique)
- L'impersistance n'est PAS une caractéristique
- La démarche n'est généralement pas touchée

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Facteurs de risque de la dyskinésie tardive

Variable	Facteur	Déterminant de risque accru
Caractéristiques du patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge</li> <li>• Sexe</li> <li>• Diagnostic</li> <li>• SE antérieurs</li> <li>• Diabète non insulino-dépendant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque accru avec l'âge (&gt;55 ans)</li> <li>• Femmes (légèrement plus élevé)</li> <li>• Troubles affectifs</li> <li>• Risque de 2 à 3 fois plus élevé</li> <li>• Risque de 50 à 100 % plus élevé</li> </ul>
Caractéristiques du médicament	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type de neuroleptique</li> <li>• Dose/durée</li> <li>• Caractère continu ou intermittent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les neuroleptiques typiques présentent les mêmes risques</li> <li>• Corrélation positive avec l'ensemble des médicaments</li> <li>• Niveau plus élevé en cas de traitement intermittent</li> </ul>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Épidémiologie (TD)

	AP-1G	AP-2G
<b>Incidence (par année)</b>	5 %	0 - 2 %
<b>Prévalence</b>	25 % (personnes âgées 50 - 60 %)	? 0 - 3 % (personnes âgées ? 0 - 5 %)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Traitement pour DT

- Cesser le Rx, si possible
- Changer pour AP 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> génération
- Clonazepam 0.5 - 4 mg/jr
- Inj. Botox si DT localisé (les dystonies & blepharospasme)
- Tetrabenazine 12.5 – 75(ou 150) mg/jr
- Une étude : extrait de Gingko biloba était efficace
- ‘Deep Brain Stimulation’ au globus pallidus

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Dystonie tardive

Signes cliniques/symptômes	Risques
<b>Symptômes moteurs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractions musculaires soutenues</li> <li>• Blépharospasme</li> <li>• Ouverture soutenue de la mâchoire (83 %)</li> <li>• Torticolis (50-65 %)</li> <li>• Hyperextension du bras (42 %)</li> <li>• Cambrure/flexion et abaissement du dos (35 %)</li> <li>• Flexion de la main/préhension</li> </ul>	<b>Symptômes psychologiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Détresse</li> <li>• Dysfonctionnement sur le plan de la mobilité</li> <li>• Gène</li> </ul>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)



- Dysfonction nerveuse autonome caractérisée par une tachycardie, une diaphorèse, une pression artérielle labile, des dysfonctionnements respiratoires et de la vessie
- Hyperthermie
- Manifestations extrapyramidales extrêmes caractérisées par une rigidité marquée, des dystonies, des dysphagies et des dysarthries
- Niveau de conscience altéré
- Caractéristiques anormales en laboratoire
  - Niveau élevé des enzymes hépatiques
  - Niveau élevé de créatine kinase (CK)
  - Leucocytose
  - Déséquilibre électrolytique

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Effets secondaires anticholinergiques



- Vision brouillée
  - Congestion nasale
  - Bouche sèche
  - Rétention urinaire
  - Constipation
- (\*décès avec Clozaril)



Rx : antipsychotiques

---

---

---

---

---








---

---

---

---

---

TYPE DE SELLES ET REPRÉSENTATION	POSOLOGIE
<b>TYPE 1</b> Boules dures séparées (scyballes), difficiles à expulser. 	
<b>TYPE 2</b> Selles moulées mais faites de grumeaux apparents. 	
<b>TYPE 3</b> Selles moulées et craquelées. 	
<b>TYPE 4</b> Selles moulées lisses et molles. 	
<b>TYPE 5</b> Morceaux solides mais mous, clairement séparés les uns des autres (faciles à expulser). 	
<b>TYPE 6</b> Selles molles à très molles (avec des morceaux solides non distincts les uns des autres). 	
<b>TYPE 7</b> Selles liquides, sans structure. 	



**IDÉAL : Type 4,**  
(Type 3 aussi OK)

« Elles sortent généralement en glissant et presque sans effort »

Source: Heaton KW, et al. Gut. 1992;33:818-824

Site web:  
<http://www.molaxole.be/index.php?id=16146&L=1>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Autres effets secondaires



- Sédation
- Hypotension artérielle (orthostatique)
- Prolongation d'intervale QTc (étourdissements, évanouissements, palpitations, N & V)
- Galactorrhée / augmentation de prolactin
- Dysfonction sexuelle
- Hypersensibilité au soleil

---

---

---

---

---

---

---

---

## Symptômes de sevrage



- N & V, diaphorèse, douleurs musculaires, insomnie, anxiété, confusion (effets rebond cholinergique) (jrs après D/C)
- Psychose (2-3 semaines après D/C)
- Dyskinésie (2-4 semaines après D/C)
- Dystonie, parkinsonisme, acathésie (jrs après D/C)

---

---

---

---

---

---

---

---

## ANXIOLYTIQUES (\*benzodiazépines)



- |           |                    |
|-----------|--------------------|
| Valium*   | ➤ Diazepam         |
| Ativan*   | ➤ Lorazepam        |
| Rivotril* | ➤ Clonazepam       |
| Serax*    | ➤ Oxazepam         |
| Xanax*    | ➤ Alprazolam       |
| Lectopam* | ➤ Bromazepam       |
| Dalmane*  | ➤ Flurazepam       |
| Restoril* | ➤ Temazepam        |
| Librium*  | ➤ Chlordiazepoxide |

*Buspar*

➤ *Buspirone*

---

---

---

---

---

---

---

---

## Indications pour l'utilisation des benzodiazépines



INDICATIONS ÉTABLIES	INDICATIONS PROBABLES	INDICATIONS POSSIBLES
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Panique</li> <li>•Anxiété généralisée</li> <li>•Phobie sociale</li> <li>•Manie/schizophrénie agitée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Trouble d'adaptation avec anxiété</li> <li>•Insomnie aiguë reliée au stress</li> <li>•Trouble du rythme veille-sommeil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Acathésie</li> <li>•Syndrome de la Tourette</li> <li>•État d'excitation sévère (urgence)</li> </ul>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Utilisation des benzodiazépines



- Utile, mais pas première ligne
  - Pour périodes courtes (moins de 4 mois)
  - Effets secondaires :
    - Sédation
    - Diminution de la coordination
    - Cognition altérée
  - Risque de dépendance/tolérance
  - Risque d'effets paradoxaux
  - Symptômes de sevrage/rebond de l'anxiété
- \*\*diminuer graduellement: 10 - 25% à tous les 1- 4 sem.\*\***




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Benzodiazépines



Classe	Médicament
1. Demi-vie longue (>13hrs) & pouvoir élevé	Clonazépam (Rivotril) Clobazam (Frisium) (*AED)
2. Demi-vie longue (>13hrs) & pouvoir faible	**Chlordiazépoxide (Librium) **Diazépam (Valium) **Flurazépam (Dalmane) Nitrazépam (Mogadon) <b>(**metabolites actives)</b>
3. Demi-vie courte (<13hrs) & pouvoir élevé	Lorazépam (Ativan) Alprazolam (Xanax)
4. Demi-vie courte (<13hrs) & pouvoir faible	Oxazepam (Serax) Témazépam (Restoril)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Facteurs de risques associés

- Dose
- Durée
- Âge (extrême)
- Niveau de développement
- Lésion au cerveau
- Personnalité
- Atmosphère sociale/ conditions de vie
- Famille
- Interactions médicamenteuses
- Trouble coexistant
- Idiosyncratique




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Benzodiazépines

Les personnes ayant une déficience intellectuelle présentent un risque plus élevé d'effets secondaires comportementaux, pouvant être dû à :

- Une diminution des propriétés suppressives face aux stimuli aversifs (tolérance plus faible à la frustration)
- Un milieu de vie stressant (les foyers de groupe peuvent manquer d'intimité, avoir une structure rigide, du personnel peu formé) en combinaison avec des habiletés sociales et stratégies d'adaptation limitées
- \*\*Ces effets secondaires peuvent apparaître du 2e au 7e jour ou jusqu'à 55 jours après le début/ augmentation de la prescription (moyenne = 23 jours)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Buspirone (Buspar)

### Indications

- Anxiolytique
- Réduit l'agressivité
- Effet antidépresseur et anti-obsessionnel
- Pas d'effet anticonvulsivant, ni un relaxant musculaire

### Dosage

- Commencer 5 mg bid – tid
- Maximum 45-60 mg/jour
- Effet prend 2-4 semaines
- \*Pas efficace comme PRN

### Pharmacologie

- Agoniste partiel de 5HT1A

### Effets indésirables

- Sédation légère
- Mal de tête, étourdissement
- Trouble gastro-intestinal
- Pas de tolérance à ce jour
- Peut précipiter (hypo)manie chez les personnes âgées

### Interactions

- Niveau de sérum neuroleptique augmenté (risque d'EPS)
- Niveau de benzodiazépine augmenté
- Cas signalés de syndrome de la sérotonine avec ISRS & avec le trazodone.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





---

---

---

---

---

---

---

---