

# PHARMACOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

---

Dr CAILLOCE



# Les médicaments modulateurs du système nerveux autonome

---

- Leur action
  - Directe en agissant sur le récepteur
    - **stimulation du récepteur (agoniste)**
    - Ou **blocage de ses effets (antagonistes)**
  - Indirecte par modification du neuromédiateur
    - **Potentialisation**
      - Libération accrue, inactivation limitée...
    - **Inhibition**
      - Synthèse diminué, libération diminué, inactivation accrue



# Les médicaments modulateurs du système nerveux autonome

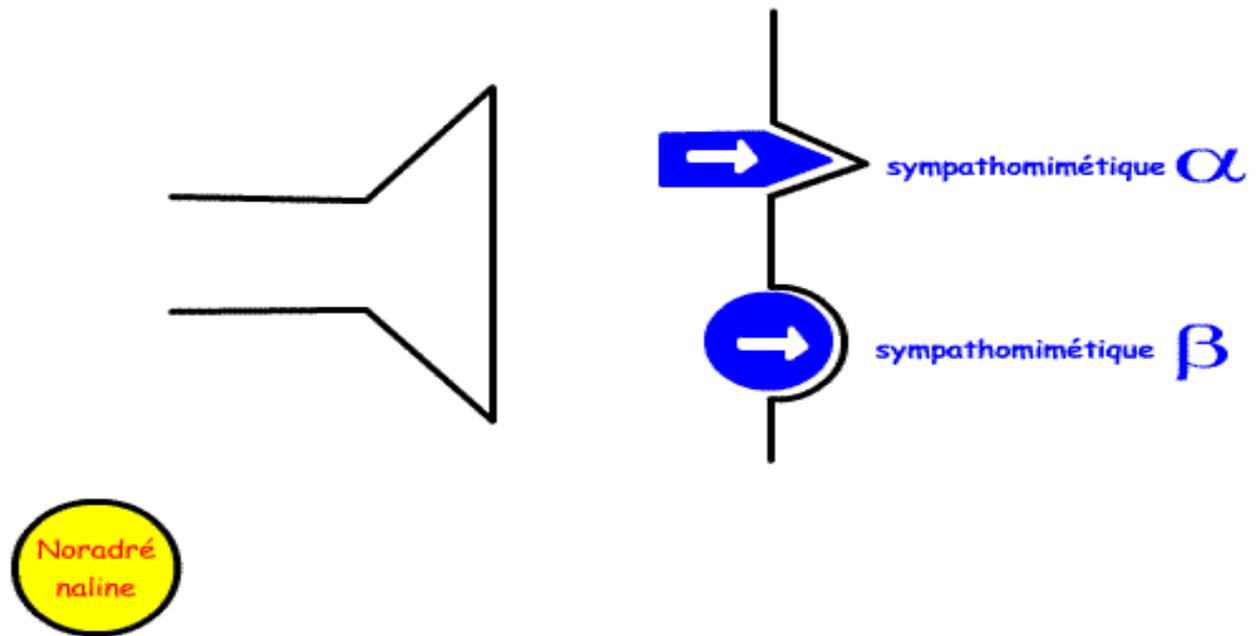
---

- **S'ils reproduisent les effets sympathiques ou parasympathiques**
  - sympathomimétiques , parasympathomimétiques
- **S'ils empêchent les effets sympathiques ou parasympathiques**
  - Sympatholytiques
    - directs : **adrénolytiques**,
    - Indirects : **antiadrénergiques**
  - Parasympatholytiques
    - **anticholinergique**



# Les médicaments du sympathique

Agonistes: sympathomimétiques directs,

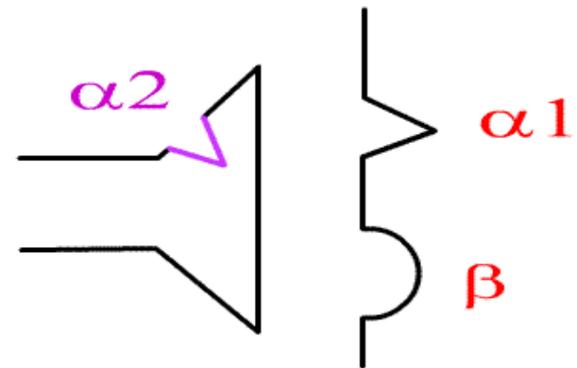


# RAPPEL

- Les récepteurs  $\alpha$

$\alpha 1$  : majoritairement post synaptique

$\alpha 2$  : présynaptique et prédomine au niveau central.



# STIMULATION $\alpha$ 1



- **fibres vasculaires** ( $\uparrow$  *Pression artérielle et des résistances périphériques*)
- Vessie : contraction donc favorise la miction
- col de la vessie et urètre (*favorise la continence vésicale et évite l'éjaculation rétrograde*)
- intestin : contraction des muscles des sphincters
- Muscle dilatateur de l'iris (mydriase)
- Muscle lisse pilomoteur (hérissé le poil)
- Cœur : augmente la force des contraction (très faible effet chez l'homme)
- Glycogénolyse hépatique ( $\uparrow$  glycémie)



# STIMULATION $\alpha$ 2

- 
- Périphériques
    - Diminution de la sécrétion d'eau et de sel
    - Diminution sécrétion insuline, rénine
    - Relaxation muscles lisses intestinaux
  - **Centraux**
    - Sédation
    - Réduction du tonus sympathique central : baisse T.A.
    - Sécheresse de la bouche



# Sympathomimétiques directs

---

Leur action, essentiellement cardiovasculaire, est dépendante de leur action sur les récepteurs adrénergiques et varie en fonction de la dose

- **agonistes alpha 1 : vasoconstricteur**
  - adrénaline, noradrénaline, dopamine,
  - phényléphrine (vasoconstricteur nasal)
- **agonistes bêta 1**
  - adrénaline, noradrénaline, isoprénaline, dobutamine, dopamine
- **agonistes bêta 2**
  - adrénaline, isoprénaline, dopamine, salbutamol, terbutaline.



# AGONISTES $\alpha$ 1

---



## Origine naturelle :

- Adrénaline / noradrénaline / dopamine
- Vasoconstricteurs
- Utilisation : état de choc (voir +loin)



# ADRENALINE

Hormone sympathomimétique synthétisée par la médullosurrénale activant, selon la dose, les récepteurs  $\alpha$  et/ou  $\beta$

- **Faible dose : stimulation  $\beta 2$**

- Bronchodilatation  
vasodilatation

- **Entre 0,15 et 0,3 gamma/kg/min (stimulation  $\beta 2$  résiduelle et  $\beta 1$ ) :**

- Ino + (contraction) Chrono + (fréquence) Bathmo + (excitabilité) Dromo + (conduction)
- vasodilatation  
pression artérielle peu modifiée

- **A fortes doses :  $\alpha$  prédominant :**

vasoconstriction intense

augmentation +++ de la pression artérielle => augmentation du travail et de la consommation d'oxygène myocardiques proportionnelle à la dose

- **Autres effets :** mydriase ; contraction de la rate ( $\alpha$ ) ; relaxation de la vessie, du tractus digestif, de l'utérus ( $\beta 2$ )



# ADRENALINE

En IV: délai: 10 à 20 s ; durée < 2 min

- 
- **Arrêt circulatoire** : 1 à 3 mg toutes les 3 min jusqu'à récupération d'une activité cardiaque spontanée / intratrachéal : 3 à 5 mg dans 10 ml NaCl 0,9%
    - **Chez l'enfant** : IV : 1mg/1ml dans 9 cc  
puis 0,1mg/kg ttes les 3 min jusqu'à récupération d'une activité cardiaque spontanée
  - **Asthme aigu grave** : 0,1 mg IV répété jusqu'à efficacité voire IT au décours de l'intubation puis relais IV: 0,1-1 gamma/kg/min
  - **Choc Anaphylactique** :
    - IV même protocole AAG  
+ Sous-cutané (si voie IV impossible) : adulte 1 mg ; enfant 0,01 mg/kg
  - **Tout autre défaillance circulatoire** :
    - en dernier recours, si PAS imprenable pour préserver la perfusion cérébrale ; mais ischémie viscérale +++
  - **Dyspnée laryngée de l'enfant** :
    - nébulisation seule ou associée aux corticoïdes : 1mg dans 5 ml NaCl 0,9%
  - **Interactions médicamenteuses**
    - Incompatibilités: bicarbonate, CaCl<sub>2</sub>, Arythmies graves avec halogénés, trichloréthylène



# agonistes $\alpha$

- **La Noradrénaline : LEVOFED ( $\alpha$  et  $\beta_1$ )**
  - Vasoconstriction +++++
  - 0.02 à 0.1 gamma/kg/mn)
  - Indication : hypotension par baisse des résistances systémiques. Exemple : **choc septique**

# $\beta$ stimulants



- Isoprénaline : Isuprel (sympathomimétique de synthèse)
  - action  $\beta_1$  et  $\beta_2$ 
    - Au niveau cardiaque
      - Inotrope + (contraction)
      - Chronotrope + (fréquence)
      - Dromotrope + (conduction)
      - Bathmotrope + (excitabilité)
      - DONC augmentation du débit cardiaque
    - Au niveau vasculaire
      - Vasodilatation avec baisse des résistances



---



## Isoprénaline

- Relaxation utérine
- Bronchodilatation
  
- Indication : trouble du rythme / B.A.V.



# DOBUTAMINE (sympathomimétique de synthèse)

- 
- Agoniste spécifique des récepteurs  $\beta_1$  (cardiaques)
  - Effet principalement inotrope +
  - Action  $\alpha$  modérée (vasoconstriction) et  $\beta_2$  modérée
  - D'où augmentation du Qc par augmentation du V.E.S
  
  - Indication : choc cardiogénique. Insuffisance cardiaque aiguë.



# DOPAMINE

- Stimule les récepteurs  $\alpha / \beta$  et les récepteurs dopaminergiques des vaisseaux rénaux et splanchniques
- Action dose dépendante
  - 3 gamma/kg/mn : stimulation dopaminergique
    - Augmentation diurèse
  - 3 à 10 gamma/kg/ mn :  $\beta$  stimulant
    - Cœur : ino +, chrono +, bathmo+, dromo + : hausse du Qc
    - Vasculaire : effet  $\beta_2$  : vasodilatation
    - Le débit augmente plus que la vasodilatation : Hausse T.A.
  - 15 gamma/kg/mn :  $\alpha$  : vasoconstriction





|  | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | $\beta_1$ | $\beta_2$ | DA <sub>1</sub> | DA <sub>2</sub> |
|--|------------|------------|-----------|-----------|-----------------|-----------------|
| Adrénaline                               | +++        | +++        | ++        | +++       | 0               | 0               |
| Noradrénaline                            | +++        | +++        | ++        | +         | 0               | 0               |
| Dopamine :                               |            |            |           |           |                 |                 |
| 0 - 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ | 0          | +          | 0         | 0         | +++             | +++             |
| 2 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ | +          | +          | ++        | +         | ++              | ++              |
| > 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  | ++         | ++         | ++        | +         | +               | +               |

# Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques

|                 | Localisation   | Effet  |
|-----------------|--|--|
| $\alpha_1$      | Post-synaptique<br>Muscles lisses des vaisseaux                          | Vasoconstriction [B]   |
| $\alpha_2$      | Soit muscles lisses des vaisseaux<br>Soit pré-synaptique                 | Vasoconstriction [clonidine (Catapressan®) adjuvant des anesthésiques locaux] [B]<br>Inhibe la libération des catécholamines Endogènes (Clonidine anti hypertenseur) [B] |
| $\beta_1$       | Fibre myocardique  | Ino, tono, bathmo, chronotrope, dromotrope + [B]   |
| $\beta_2$       | muscle lisse vasculaire<br>Bronchique<br>utérine                         | Vasodilatation [B]<br>Bronchodilatation [B]<br>Relaxation [B]  |
| DA <sub>1</sub> | Vaisseaux du rein, coronaires,<br>Mésentères, estomac, foie,<br>cerveau. | Vasodilatation [C]   |
| DA <sub>2</sub> | Pré-synaptique   | Inhibe la libération de catécholamines et d'aldostérone (effet natriurétique) [C]  |

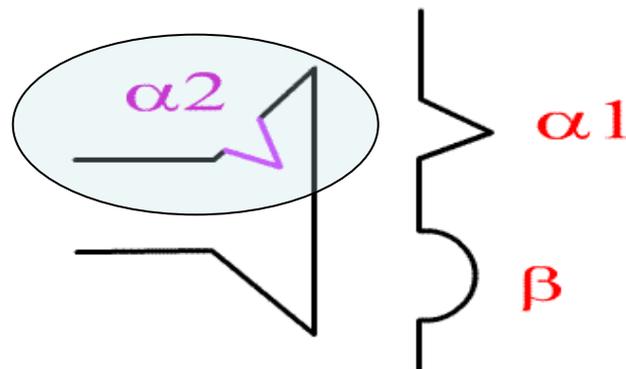
# Les médicaments

Augmentation du neuromédiateur:

Sympathomimétiques indirects

Présynaptique Recapture +++

Post synaptique : dégradation par MAO



# sympathomimétiques indirects

## antagonistes alpha 2

- ils modèrent l'effet inhibiteur des alpha 2 sur la synthèse noradrénergique

### Yohimbine

- traitement de certaines impuissances, (pour son effet vasodilateur)
- traitement de l'hypotension orthostatique



# sympathomimétiques indirects

---

antagonistes alpha 2

**inhibiteurs de la recapture**

**IRNS** : antidépresseur (tricyclique etc...) cocaïne....



# sympathomimétiques indirects

---

antagonistes alpha 2

inhibiteurs de la recapture

- **inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase**  
phénelzine, pargyline, sélégiline, toloxatone



# sympathomimétiques indirects

---

antagonistes alpha 2

inhibiteurs de la recapture

inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase

**stimulants de la libération de noradrénaline**  
amphétamine, tyramine, éphédrine,



# sympathomimétiques indirects

**EPHEDRINE** Amp 30mg/10 ml . 3mg à renouveler

- Catécholamine de synthèse à effet sympathomimétique indirect par augmentation de la libération de noradrénaline
- Effets cardiovasculaires identiques à ceux de la noradrénaline à dose forte, plus prolongés,  $\alpha$  et  $\beta_1$
- Vasoconstriction périphérique et effet inotrope +
- Autres effets (faibles)
  - SNC : stimulation de type amphétaminique, stimulation des centres respiratoires, mydriase active
  - Bronchodilatation
- Indication : toute vasodilatation par blocage sympathique (trauma médullaire, rachianesthésie)



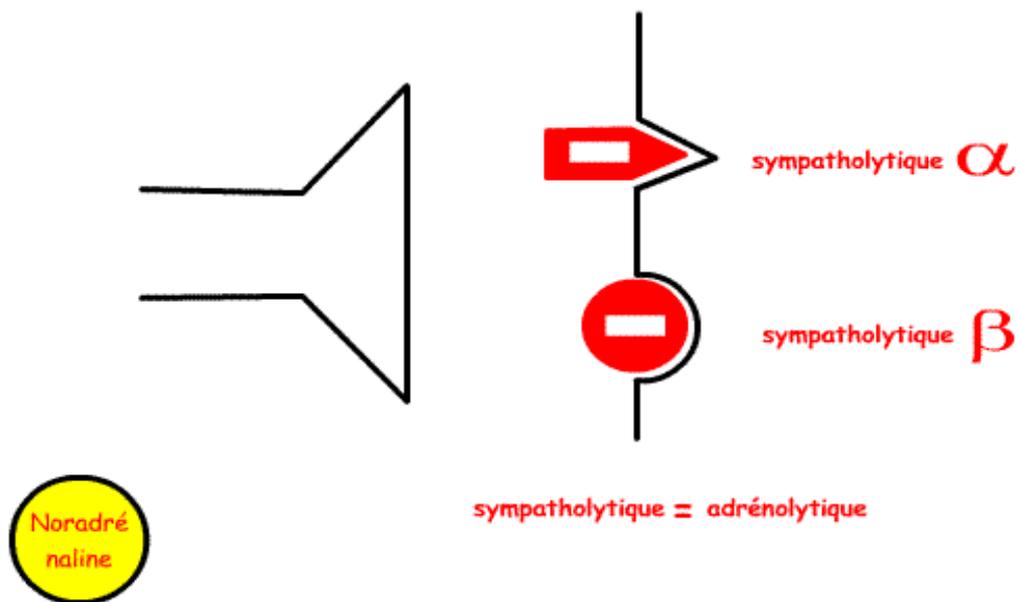
# Les médicaments

Antagonistes : adrénolytiques, sympatholytiques

**Sympatholytiques directs**

: ils se fixent sur le récepteur et en bloquent l'action :

**$\alpha$  Bloquant et  $\beta$  Bloquant**



# $\alpha$ Bloquants

- **$\alpha 1$  bloquant**

- Au niveau des vaisseaux : vasodilatation
  - Antihypertenseurs
    - Prazozine (Minipress) ,Alpress
- Au niveau urinaire : diminution des mictions
  - Xatral

- **$\alpha 2$  bloquant sympathomimétique indirect**

- Yohimbine : traitement impuissance et hypoTA orthostatique
- IRNS : antidépresseurs



# Les médicaments alpha Bloquants

sympatholytiques **directs**

- **antagonistes alpha 1: ANTIHYPERTENSEUR**

ils se fixent sur les récepteurs  $\alpha$  des vaisseaux entraînant une vasodilatation donc une hypotension.

prazosine, (ALPRESS<sup>®</sup> MINIPRESS<sup>®</sup> ,  
labétalol (TRANDATE<sup>®</sup>)

- Il existe également des alpha bloquant utilisés au niveau urinaire pour diminuer les mictions et les effets d'une hypertrophie de la prostate (XATRAL<sup>®</sup> JOSIR<sup>®</sup>)



# Les Médicaments bêta Bloquants

sympatholytiques directs

**antagonistes bêta :  $\beta$  Bloquant**

propranolol (AVLOCARDYL<sup>®</sup>), alprénolol,  
oxprénolol, aténolol, carvédilol, labétalol  
(TRANDATE<sup>®</sup>), métoprolol



# sympatholytiques directs

## antagonistes bêta : $\beta$ Bloquant

### – Action au niveau du cœur

- Inotrope –
- Chronotrope –
- Bathmotrope –
- Dromotrope –

### – Au niveau vasculaire

- vasoconstriction périphérique

### – Au niveau Bronchique

- Bronchoconstriction

### Indication

- Cardiopathie
- Angor, HTA, Tachycardie
- Migraines, tremblement

### Contre Indication

- B.A.V
- Asthme
- Syndrome de Raynaud



# Les médicaments

---

Diminution du neuromédiateur:  
sympathoplégie, antiadrénergique

**Sympatholytiques indirects**



# sympatholytiques indirects

---

## agonistes alpha 2

( ils majorent l'effet inhibiteur sur la libération de médiateur)

**clonidine** (catapressan), antihypertenseur

- **inhibiteurs de la libération de noradrénaline**  
guanéthidine
- **inhibiteurs du stockage granulaire**  
réserpine



# sympatholytiques indirects



## CLONIDINE : CATAPRESSAN®

- **Agoniste  $\alpha 2$**  adrénergique agissant au niveau du SNC.
- Réduction du tonus sympathique central
  - Sédation
  - Diminue la T.A.
  - Réduction des sécrétions salivaires.
- Utilisation :
  - antihypertenseur.
  - Association en anesthésie avec les morphiniques et les anesthésiques locaux.



# Les médicaments du parasymphathique

---

## Parasympathomimétiques

parasympathomimétiques **indirects**:

Anticholinestérasiques, (insecticides et gaz de combat « sarin ») prostigmine,

parasympathomimétiques **directs**

(cholinergiques)

**Muscariniques** : pilocarpine

**Nicotiniques** : nicotine



# Parasympathomimétiques

Mimétiques: néostigmine : **prostigmine**

Augmente la concentration d'acétylcholine  
Antagoniste des myorelaxants non dépolarisants

Utilisation :

- **Cœur**: tachycardie supraventriculaire,
- **Intestin**: atonie post opératoire
- **vessie**: atonie vésicale post op (rétention)
- Antidote poisons organophosphorés



# Parasympatholytiques

---



parasympatholytiques **directs**:

**atropine**, scopolamine, ipratropium.

- antagonistes muscariniques ("**atropiniques**")

N'agit donc que sur le parasympathique



# Parasympatholytiques : atropiniques: Atropine

---

- **Œil** : mydriatique,
- **Poumon**: bronchodilatation dans l'asthme, BPCO (risque de difficulté expectoration)
- Prémédication anesthésique (spasme, sécrétions bronchiques)
- **Cœur**: prévention de la syncope vagale, (pour avoir un effet il faut des doses > à 0,5 mg)
- **Intestin**: antispasmodique
- **Uretères**: coliques néphrétiques
- antinaupathique



# Parasympatholytiques : Atropine

---

effets indésirables, contre indications

**Œil** : baisse de l'acuité pour vision de près  
CI glaucome aigu angle fermé,

**Cœur**: tachycardie,

**digestif**: sécheresse buccale

**vessie**: risque de rétention urinaire

CI prostatisme

Surdosage: délire atropinique

