

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

D. CAILLOCE
Pôle Anesthésie-Réanimation-SAMU



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



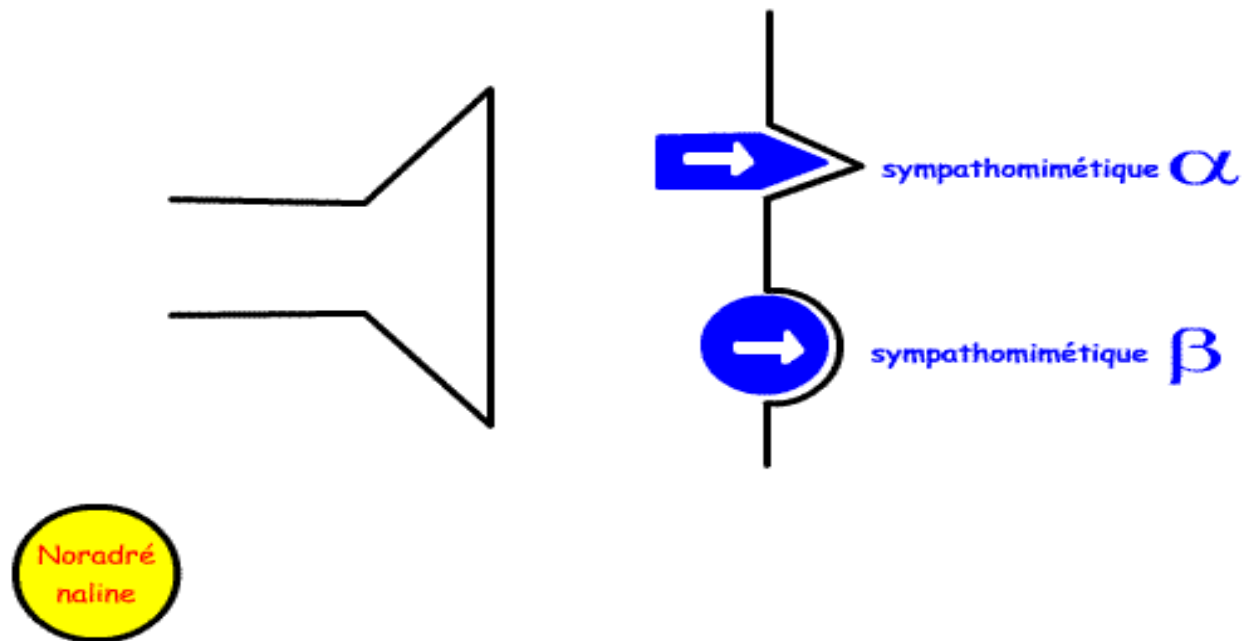
Les médicaments modulateurs du système nerveux autonome

- **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,

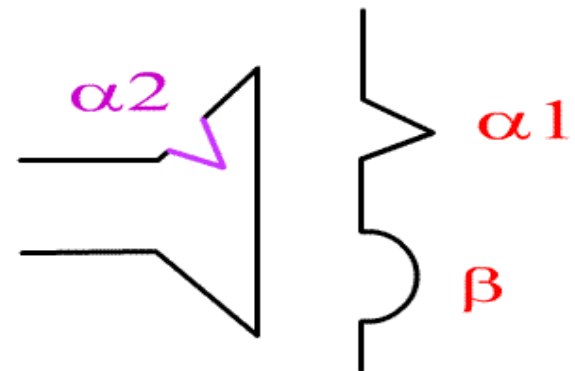


RAPPEL

- Les récepteurs α

$\alpha 1$: majoritairement post synaptique

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



STIMULATION α 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 α 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 α 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 α et/ou β

- **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 : α 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 (α) ; 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, CaCl₂, Arythmies graves avec halogénés, trichloréthylène



agonistes α

- **La Noradrénaline : LEVOFED (α et β_1)**
 - Vasoconstriction +++++
 - 0.02 à 0.1 gamma/kg/mn)
 - Indication : hypotension par baisse des résistances systémiques. Exemple : **choc septique**



β stimulants



- Isoprénaline : Isuprel (sympathomimétique de synthèse)
 - action β_1 et β_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 β_1 (cardiaques)
 - Effet principalement inotrope +
 - Action α modérée (vasoconstriction) et β_2 modérée
 - D'où augmentation du Qc par augmentation du V.E.S

 - Indication : choc cardiogénique. Insuffisance cardiaque aiguë.




DOPAMINE



- Stimule les récepteurs α / β 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 : β stimulant
 - Cœur : ino +, chrono +, bathmo+, dromo + : hausse du Qc
 - Vasculaire : effet β_2 : vasodilatation
 - Le débit augmente plus que la vasodilatation : Hausse T.A.
 - 15 gamma/kg/mn : α : vasoconstriction





	α_1	α_2	β_1	β_2	DA ₁	DA ₂
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
α_1	Post-synaptique Muscles lisses des vaisseaux	Vasoconstriction [B]
α_2	Soit muscles lisses des vaisseaux Soit pré-synaptique	Vasoconstriction [clonidine (Catapressan®) adjuvant des anesthésiques locaux] [B] Inhibe la libération des catécholamines Endogènes (Clonidine anti hypertenseur) [B]
β_1	Fibre myocardique	Ino, tono, bathmo, chronotrope, dromotrope + [B]
β_2	muscle lisse vasculaire Bronchique utérine	Vasodilatation [B] Bronchodilatation [B] Relaxation [B]
DA ₁	Vaisseaux du rein, coronaires, Mésentères, estomac, foie, cerveau.	Vasodilatation [C]
DA ₂	Pré-synaptique	Inhibe la libération de catécholamines et d'aldostérone (effet natriurétique) [C]



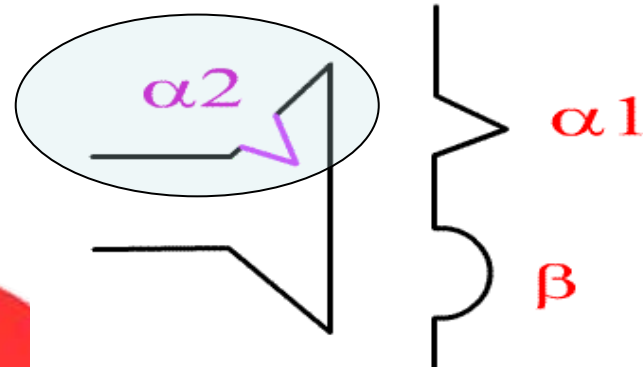
Les médicaments

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, α et β_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)



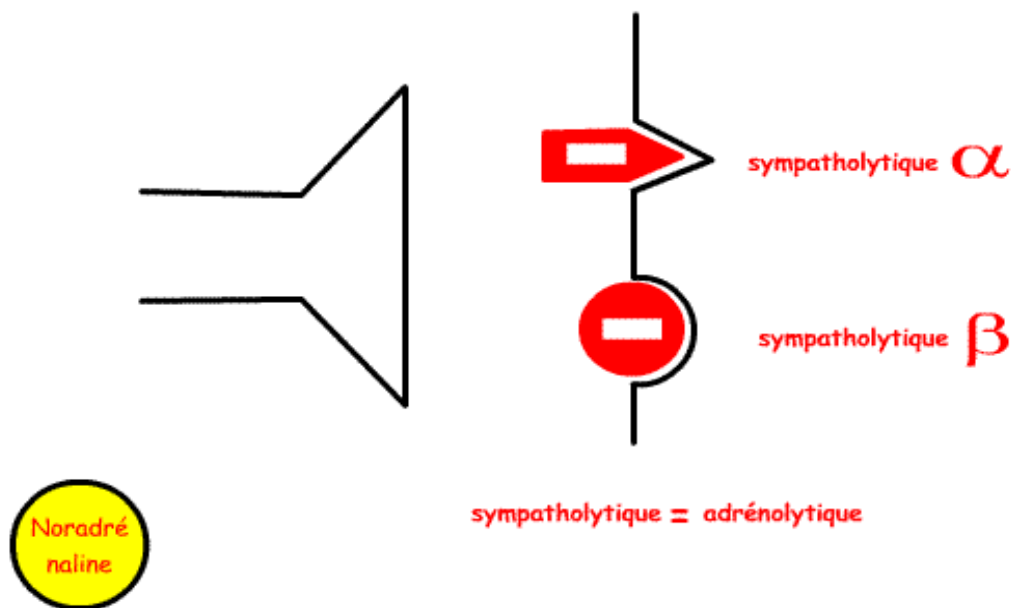
Les médicaments

Antagonistes : adrénolytiques, sympatholytiques

Sympatholytiques directs

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

α Bloquant et β Bloquant



α 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 α des vaisseaux entraînant une vasodilatation donc une hypotension.

prazosine, (ALPRESS[®] MINIPRESS[®] ,
labétalol (TRANDATE[®])

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



Les Médicaments bêta Bloquants

sympatholytiques directs

antagonistes bêta : β Bloquant

propranolol (AVLOCARDYL[®]), alprénolol,
oxprénolol, aténolol, carvédilol, labétalol
(TRANDATE[®]), métoprolol



sympatholytiques directs

antagonistes bêta : β 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 parasymphatique

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

