
PHARMACOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

SOMMAIRE

Chapitre	Page
1. INTRODUCTION	2
2. LE SYSTEME SYMPATHIQUE	4
2.1. Les sympathomimétiques	4
2.2. Les Sympatholytiques	10
3. LE SYSTEME PARASYMPATHIQUE	13
3.5. Les Parasympathomimétiques:	15
3.6. Les parasymphatholytiques:	17

PHARMACOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Pr. Abdelouahhab TAZI

1. INTRODUCTION

1.1. Définition

Le système nerveux autonome (SNA) ou **Système Nerveux Végétatif (ou involontaire)** est composé par l'ensemble des neurones qui innervent de toutes les formations effectrices de l'être vivant, cœur - poumon - vaisseaux - muscles lisses - oeil - glandes endocrines etc.

1.2. Organisation

Le SNA est composé de 2 parties :

- * **Système orthosympathique ou sympathique (SS)**
- * **Système parasympathique (SPS)**

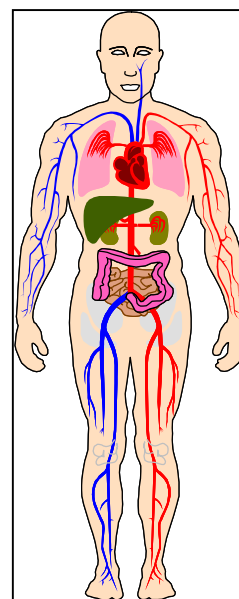
La quasi-totalité des organes de l'organisme est innervée par les 2 systèmes. Et, en un instant donné, un organe est toujours sous la prédominance de l'un ou l'autre des deux systèmes (voir chapitre les *ganglioplégiques*).

Les deux systèmes peuvent être aussi bien sur le plan anatomique que fonctionnel.

Ainsi, sur le plan anatomique, on remarque que les corps cellulaires du neurone pré-ganglionnaire *sympathique* est localisé dans la partie intermedio-latérale de la moelle épinière, en particulier dans les segments **C8D1 à L1 L2**, on parle de localisation **Thoraco-lombaire**. Les relais post-ganglionnaires s'effectuent au niveau des **ganglions sympathiques**, situés à proximité de la moelle épinière et dont l'ensemble forme la chaîne de ganglions sympathiques. Ces relais se situent à distance de l'organe innervé et font donc appel à des neurones de grande longueur.

Dans le système *parasympathique*, le corps cellulaire du neurone pré-ganglionnaire se situe dans le **tronc cérébral** et au niveau des segments **S2 à S4**. On parle de localisation **Cranio-Sacrée**. Les neurones pré-ganglionnaires sont de grande taille et font relais avec les neurones post-ganglionnaires, situés à proximité de l'organe innervé.

1.3. Médiation



Représentation schématique de l'innervation du système nerveux autonome

Sur le plan physiologique, le SS et le SPS présentent des différences essentielles, dont les conséquences sur le plan pharmacologique et thérapeutique sont très importantes.

Ainsi, si les neurones pré-ganglionnaires des deux systèmes utilisent l'acétylcholine (**Ach**), les neurones post-ganglionnaires sympathiques libèrent de la *NA ou de l'A*, alors que les neurones post-ganglionnaires parasympathiques libèrent de l'**Ach**.

2. LE SYSTEME SYMPATHIQUE

2.1. Les sympathomimétiques

C'est un ensemble de substances capables de reproduire (mimer) les effets engendrés par la stimulation (excitation) du système sympathique. Ces effets peuvent être obtenus de deux manières différentes. Le premier cas consiste en la stimulation directe des récepteurs adrénergiques (α ou β), on parle alors de substances *sympathomimétiques directes*.

Dans le deuxième cas, les substances n'agissant pas directement au niveau des récepteurs adrénergiques mais sur les mécanismes neuronaux responsables de la synthèse et la libération des catécholamines et on parle de *sympathomimétiques indirects*.

Cette action indirecte peut se faire en:

- augmentant la synthèse du médiateur
- augmentant sa libération
- diminuant son inactivation

2.1.1. Les sympathomimétiques directs

ORGANE	Effets obtenus par la stimulation des récepteurs :			
	ALPHA 1	ALPHA 2	BETA 1	BETA 2
COEUR			Inotrope (+) Chronotrope (+) Dromotrope (+) Bathmotrope (+)	
ARTÈRES	<i>Constriction</i> (Coronaires, cutanés, rénaux, pulmonaires, SNC)	<i>Constriction</i> (Coronaires, cutanés, pulmonaires)		<i>Dilatation</i> (Coronaires, rénaux, pulmonaires)
VEINES	Constriction			Dilatation
Pression Artérielle	Augmentée			Diminuée
BRONCHES				Dilatation
INTESTIN Motilité Sphincter	Diminution Contraction	Diminution	Diminution	Diminution
ESTOMAC Motilité Sphincter	Diminution Contraction	Diminution		Diminution
UTÉRUS	Contraction (femme enceinte)			Relaxation (femme enceinte)
OEIL	Mydriase			Vision lointaine
GLANDES SALIVAIRES	Salive épaisse			
MÉTABOLISME Foie Adipocyte Pancréas	Glycogénolyse Lipolyse	Glycogénolyse Lipolyse Diminution sécrétion (+++)	Lipolyse (β3)	Glycogénolyse Néoglucogénèse Augmentation sécrétion (+)

Tableau I : Effets de la stimulation directe des différents récepteurs adrénergiques.

2.1.1.1. Les Sympathomimétiques Alpha

a- La phényléphrine (Néosynéphrine[®]) : Alpha+++ , Bêta+

Effets :

- Cœur :	Pas d'effet (absence de récepteurs Alpha).
- Vaisseaux :	VASOCONSTRICTION.
- Pression Artérielle :	Hypertension artérielle.
- Bronches :	BRONCHODILATATION , cet effet est dû à l'action de la phényléphrine sur les récepteurs β bronchiques, très prédominants par rapport au récepteur α .
- Œil :	Mydriase.
- Intestin :	Diminution du péristaltisme.
- Métabolisme :	Pas d'effet.

Utilisation :

- Mydriatique : pour l'examen du fond de l'œil.
- Décongestionnant rhinopharyngé.

b- Autres Substances

- Méthoxamine (Vasoxyl[®]) NC
- Naphalozine (Privine[®]) NC

c- La Noradrénaline (Levophed[®]) NC: Alpha +++ , Bêta++

Effets:

- Cardiovasculaires :

Injection unique :	poussée tensionnelle brève (inactivation rapide).
Perfusion IV :	{ action alpha vasculaire avec augmentation de la PA systolique et diastolique. { réflexes barorécepteurs { Bradycardie vagale. { Action Bêta : Vasodilatation coronaire { Augmentation du retour veineux, du débit cardiaque, du travail cardiaque et de la consommation en O ₂ du myocarde.

- Extra cardiaques :

- Bronches :	Bronchodilatation (Bêta).
- Œil :	Mydriase (Alpha).
- Intestin :	Relaxation (Alpha).
- Métabolisme :	Glycogénolyse hépatique et hyperglycémie (Alpha).

Utilisation

- Dans l'hypotension.
- Les effets cardiovasculaires sont plus marqués qu'avec la phényléphrine.

- Inutile dans le choc cardiogénique (infarctus du myocarde) à cause de l'augmentation de la consommation d'O₂.

d- Le Métaraminol (Aramine[®])^{NC} : Alpha +++

(HTA et vasoconstriction.

e- La Naphazoline (+Framécytine = Frazoline[®])^{NC}

(Vasoconstricteur/muqueuse (décongestionnant nasal

2.1.1.2. Les sympathomimétiques Bêta

a- L'Isoprénaline (Isuprel®)^{NC} : β +++ , α + - Action β 1 et β 2 (pur)

Utilisation

Rythmologie :	- Bloc auriculo-ventriculaire (BAV) - Bradycardie sinusale (après échec atropine)
Pneumologie :	- BRONCHODILATATEUR dans l'asthme (effet II = tachycardie).
Obstétrique:	- TOCOLYTIQUE
Pathologie Vasculaire :	- VASODILATATEUR dans les artérites.

Contre Indications

-Angine de poitrine : car elle augmente l'augmentation la consommation d'O₂ par le myocarde.

Effets indésirables

- Tachycardie.
- Tremblements musculaires.

b- Le Salbutamol (Ventoline®) : β 2++++

Utilisation

Pneumologie:	- BRONCHODILATATEUR +++ traitement de la crise d'asthme, prévention de l'asthme d'effort.
Obstétrique:	- TOCOLYTIQUE +

Le salbutamol possède peu d'effets cardiaques car il possède une grande spécificité vis à vis des Bêta-2 pulmonaires, vasculaires, utérins etc.

Contre-Indications

- Allergie au Salbutamol.

Effets indésirables

- Tremblements des extrémités.
- Palpitations, tachycardie.

2.1.2. Les Sympathomimétiques directs non spécifiques (α + β)

2.1.2.1. L'Adrénaline

Effets

- Cœur:
 - Inotrope (+)
 - Chronotrope (+)
 - Dromotrope (+)
 - Bathmotrope (+)} Augmentation du Débit Cardiaque
- Vaisseaux:
 - **Vasoconstriction** (α) : territoire cutané et rein induisant une augmentation de la résistance périphérique.
 - **Vasodilatation** (β) : muscle squelettique, cœur, territoire mésentérique d'où une tendance à la baisse de la résistance périphérique
- Pression Artérielle: L'effet se passe en 5 phases
 - 1- Augmentation de la PA : α .
 - 2- STEP : β : diminution de la PA (supprimée par les β -bloquants).

- 3- Augmentation de la PA : action cardiaque.
- 4- Bradycardie réflexe vagale: bloquée par l'atropine
- 5- Hypotension de retour: action centrale de l'A (?).
- Bronches: - Dilatation ($\beta \gg \alpha$).
- Muscles lisses: - Relâchement.
- Œil: - Mydriase.
- Métabolisme: - Glycogénolyse, lipolyse.

Utilisation : dans le choc anaphylactique.

2.1.2.2. La Dopamine

Les effets périphériques de la dopamine sont basés sur trois actions différentes de cette substance, qui font d'elle une substance utile dans le *traitement des états de choc*.

- Action α : - vasoconstriction modérée au niveau vasculaire,
- Action β : - augmentation du débit cardiaque par action myocardique,
- Action DA: - vasodilatation rénale et splanchnique avec augmentation de la natriurèse

2.1.3. Les Sympathomimétiques Indirects

Les sympathomimétiques indirectes sont des substances qui activent le système sympathique (catécholaminergique) en agissant sur différents mécanismes neuronaux. Trois mécanismes sont particulièrement mis en action dans ce cas.

- Augmentation de la synthèse

Celle se fait principalement par l'apport du précurseur, ce qui entraîne une activation de la machinerie enzymatique neuronale en vue de la synthèse du neurotransmetteur. C'est le cas de la *L-Dopa* dont l'usage est actuellement réservé à la maladie de Parkinson (voir chapitre *les anti-parkinsoniens*).

- Augmentation de la libération

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à la libération du neurotransmetteur et conduire à une action sympathomimétique indirecte.

Le cas le plus simple est celui de la *libération pharmacologique du médiateur* à partir du stock neuronal. On peut recourir à des molécules comme l'amphétamine, l'éphédrine ou la tyramine. Toutefois, l'action de ces substances n'a d'importance que si les stocks catécholaminergiques sont importants, d'où le rôle très peu probable dans des pathologies dont l'étiologie est basée sur une baisse importante du contenu neuronal en monoamines (voir *les antidépresseurs*).

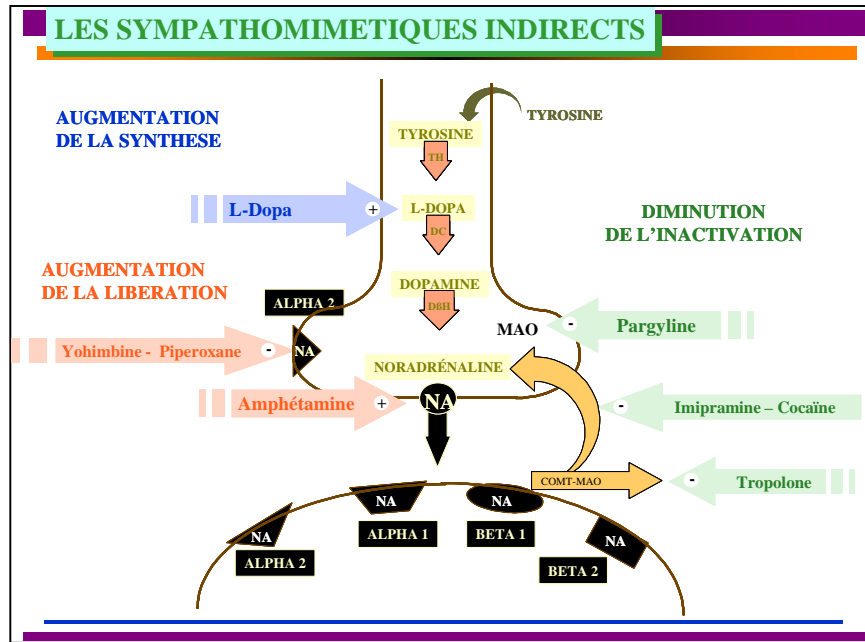
Une autre possibilité réside dans l'inhibition du rétrocontrôle négatif, normalement induit par les catécholamines sur leur propre neurone. En effet, un des mécanismes permettant au neurone de réduire sa propre synthèse et la libération de son médiateur est la stimulation des *neurones pré-synaptiques α_2* par le médiateur une fois libéré. Dans ce contexte, le *blocage* de ces mêmes *récepteurs α_2* par des substances comme *la yohimbine ou la phentolamine* a pour résultat de s'opposer à la stimulation des récepteurs α_2 -pré-synaptiques et d'entraîner une augmentation de la synthèse et la libération des catécholamines.

- Diminution de l'inactivation

La diminution de l'inactivation catécholaminergique a pour objectif d'augmenter l'activité du médiateur au niveau des récepteurs post-synaptiques et donc de l'activité biologique de tout le système. Elle peut être obtenue de différentes manières et en particulier par:

-*l'inhibition du recaptage*, avec des molécules type imipramine (voir *les antidépresseurs*).

-*l'inhibition de la dégradation enzymatique* qui consiste à protéger le médiateur catécholaminergique du catabolisme par les enzymes situées dans la terminaison synaptique (la monoamine oxydase ou **MAO**) ou dans le cellule post-synaptique (Cathécol-O-Methyl-Transférase, **COMT**). Sur le plan thérapeutique, les inhibiteurs de la MAO (**IMAO**) sont les plus utilisés (voir *les antidépresseurs*)



2.2. Les Sympatholytiques

Ce sont des substances capables de diminuer ou de supprimer les effets des catécholamines. Comme dans le cas des sympathomimétiques, on distingue:

- Les **sympatholytiques directs** qui agissent par occupation des récepteurs post-synaptiques adrénergiques. Ils s'opposent donc à l'action des catécholamines sur leurs récepteurs et réduisent ou abolissent leurs effets biologiques.
- Les **sympatholytiques indirects** exercent leurs effets par l'action sur les mécanismes internes du fonctionnement neuronal et donc la diminution de la quantité de CA au niveau des récepteurs.

2.2.1. Les Sympatholytiques directs

a- Les Alpha Bloquants Post-Synaptiques

Le blocage des récepteurs post-synaptiques de type α_1 ou α_2 par les substances **α -adrénoLytiques** entraîne une vasodilatation résultant en une diminution de la pression artérielle, du retour veineux, et débit cardiaque. On connaît différentes substances qui peuvent être des antagonistes des récepteurs α_1 ou α_2 ou les deux à la fois. Il en découle des effets pharmacologiques et donc des applications thérapeutiques différentes.

- **Prazosine** (Minipress[®]): ses effets α_1 sont nettement **plus importants** que ses effets α_2 (rapport de 10.000). Son utilisation en tant qu'**antihypertenseur** est justifiée par ses effets vasodilatateurs très puissants. Une **hypotension orthostatique** relativement importante est observée, particulièrement après la première prise. C'est **l'effet de premier passage hépatique** ou effet de première dose. Une tachycardie réflexe, due à l'activation du système vagale est alors observée.
- **Urapidil** (Eupressyl[®], Mediatensyl[®]): ses effets sont comparables à ceux de la prazosine, avec, en plus, des effets sérotoninergiques 5-HT_{1A}.
- **Phénoxybenzamine** (Dibenzylamine[®]) ou **Phentolamine** (Régitine[®]): leurs effets sont aussi importants sur les récepteurs α_1 et α_2 . Leur usage thérapeutique en tant qu'antihypertenseurs est très limité à cause de leur action sur les récepteurs α_2 . En effet, ceci se traduit par un **blocage** des récepteurs α_2 **pré-synaptiques** et par conséquent une activation catécholaminergique très importante, responsable de **tachycardie**.
- **Dihydroergotamine** (Hydergine[®]): c'est un dérivé de l'ergot de seigle, qui possède une activité α -bloquante non sélective vis à vis des deux sous types de récepteurs α .
- **Labétolol** (Trandate[®]): il s'agit plutôt d'un β -bloquant qui possède également des propriétés α -bloquante (voir les **β -bloquants**).

2.2.1.2. Les Bêta-Bloquants

Les β -bloquants sont des **antagonistes compétitifs** spécifiques des récepteurs β_1 et/ou β_2 . Leurs effets sont, en théorie, à l'opposé des effets des Bêta-stimulants (voir *Tableau I*).

Effets

Cœur :	Chronotrope (-)	
	Inotrope (-)	Diminution du travail cardiaque et de la consommation d'O ₂ \ Diminution du DC et de la PA
	Dromotrope (-)	
	Bathmotrope (-)	
Vaisseaux :	Effet biphasique :	

- Augmentation des résistances périphériques et de la pression artérielle, consécutive au blocage des récepteurs β_2 vasculaires et à la **vasoconstriction** qui en découle.
- Diminution des résistances périphériques et de la pression artérielle. Celle-ci serait due aux effets des β -bloquants sur la synthèse de la rénine et au blocage des récepteurs β pré-synaptiques (voir les β -bloquants).

Bronches :	- Bronchoconstriction justifiant la contre-indication de certaines molécules dans l'asthme.
Reins :	- Diminution de la sécrétion de rénine.
Métabolisme :	- Diminution de la lipolyse (β_1) et de glycogénolyse musculaire (β_2).
Œil:	- Diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse et utilisation dans le glaucome

Produits :	Bêta-1 et Bêta- 2 Propranolol (Avlocardyl [®]) Pindolol (Visken [®])
	Bêta - 1 Sélectifs Acébutolol (sectral [®]) Aténolol (Ténormine [®])

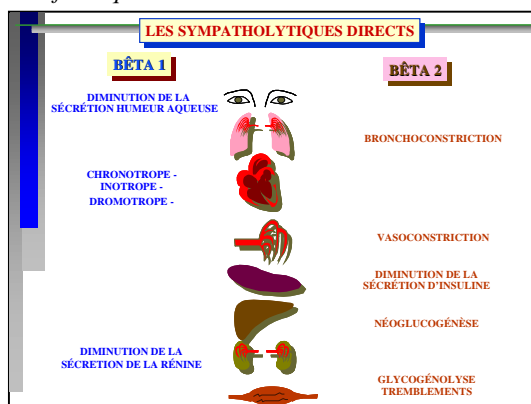
Pour plus de détails, voir cours magistral « les β -bloquant »

Indications

- Angor.
- Hypertension artérielle (HTA).
- Troubles du rythme.

Contre-Indications

- Insuffisance cardiaque.
- Asthme.
- Troubles de la conduction (BAV).
- Hypoglycémie.



2.2.2. Les Sympatholytiques indirects

Comme dans le cas des sympathomimétiques indirects, l'action indirecte des sympatholytiques passe par l'action sur les mécanismes internes du neurone, responsables de la synthèse, de la libération et du stockage du médiateur.

- Diminution de la synthèse :

* **α -méthyl para-tyrosine** (α -MPT): elle exerce son action inhibitrice sur l'enzyme tyrosine hydroxylase qui est responsable de l'étape clé de la synthèse des monoamines. Il en découle une diminution de la libération du neurotransmetteur partant de la relation étroite qui existe entre les taux de synthèse et de libération d'un médiateur quel qu'il soit.

* **α -méthyl dopa** (Aldomet[®]): captée par le neurone grâce au même mécanisme actif que la tyrosine, l' α -méthyl dopa va se transformer en précurseur d'un faux neurotransmetteur l' α -méthyl-NA. Celui-ci ne peut exercer aucune activité biologique car il n'est pas reconnu par les récepteurs adrénergiques. Les effets pharmacologiques de cette substance sont d'autant plus importants que l'activité neuronale est élevée.

- Inhibition du stockage :

* **Réserpine** (Serpasil[®])^{NC} : Cette substance exerce des effets très puissants de destruction des stocks monoaminergiques du neurone. En effet, son action passe par la destruction des parois des vésicules synaptiques. Résultat, le médiateur se trouve exposé aux enzymes de dégradation comme la MAO du réticulum endoplasmique. La puissance de l'action de cette substance, actuellement abandonnée comme antihypertenseur, entraîne des effets dépressifs et est contre indiquée dans la dépression nerveuse. Elle est par ailleurs contre-indiquée dans l'ulcère gastroduodénal à cause de l'hypersecretion acide d'origine centrale qu'elle provoque.

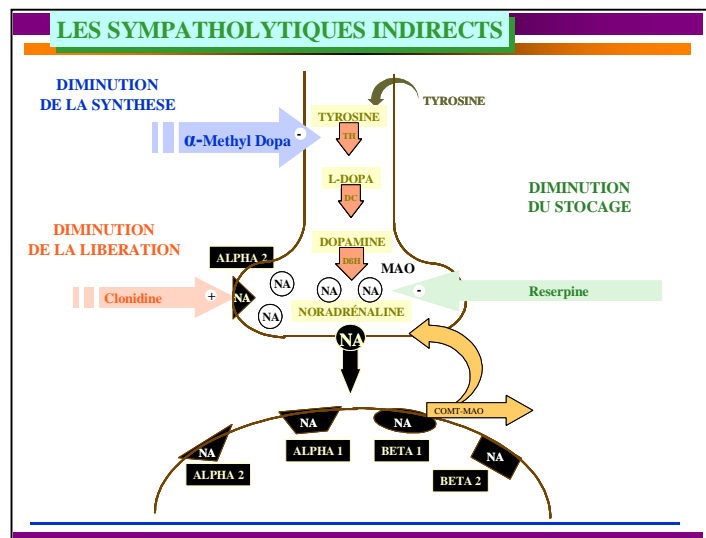
* **Guanéthidine** (Ismeline[®])^{NC} : elle est stockée dans les vésicules synaptiques à la place de la NA, qui est pourchassée à l'extérieur des vésicules et dégradée par les enzymes. Le résultat est le blocage de la libération de la noradrénaline. C'est pour cela que dans certaines situations d'hyperactivité anormale des catécholamines (traitement aux IMAO ou phéochromocytome), on peut assister à des poussées hypertensives brève mais importante. Cette molécule a tendance à disparaître de la gamme des antihypertenseurs actuellement utilisés.

- Inhibition de la libération :

* **Bréthylum** : il agit par une action directe sur les vésicules de stockage, via des effets électrophysiologiques.

* **Clonidine** (Catapressan[®]) : ses effets découlent de la stimulation des récepteurs α -2 présynaptiques. Par conséquent, il s'ensuit une inhibition de l'activité de la tyrosine hydroxylase et donc une inhibition de la synthèse et la libération de NA.

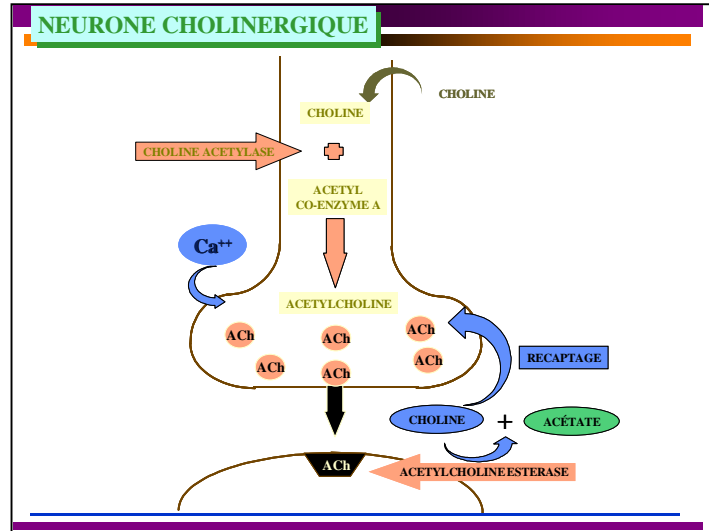
Pour toutes les informations relatives aux propriétés pharmacologiques de cette classe, voir chapitre pharmacologie Cardio-vasculaire.



3. LE SYSTEME PARASYMPATHIQUE

Le système parasympathique se caractérise par le fait que la transmission se fait grâce à l'Acétylcholine (ACh) aussi bien au niveau des neurones pré que post-ganglionnaires.

3.1. Métabolisme et libération:



Comme dans les autres systèmes de neurotransmission, la synthèse de l'ACh se fait le long de la fibre cholinergique à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme A et d'une enzyme, la choline acétyltransférase. L'ACh synthétisée est ensuite stockée dans des vésicules au niveau de la terminaison synaptique. On distingue deux pools d'ACh, l'un est directement libérable en présence d'un potentiel d'action et l'autre, de réserve.

3.2. Récepteurs:

Une fois libérée, l'ACh peut se fixer sur de nombreux récepteurs cholinergiques, répartis sur les effecteurs du système. Leur répartition n'est pas comparable et on peut les dissocier en:

- **Récepteurs muscariniques** : ils se situent au niveau des terminaisons nerveuses parasympathiques.

- *Stimulants: Ach, Muscarine.*

- *Antagoniste: Atropine.*

Par ailleurs, on distingue plusieurs sous types de récepteurs muscariniques:

- * **M1**: Cortex, Hippocampe, Ganglions sympathiques et parasympathiques
- * **M2**: Mésencéphale, Tronc cérébral
- * **M3**: Tronc cérébral
- * **M4**: Striatum

- **Récepteurs nicotiniques** : ils se trouvent au niveau des ganglions sympathiques et parasympathiques.

- *Stimulants: Ach, nicotine.*

- *Antagonistes: Ganglioplégiques.*

Les récepteurs nicotiques sont répartis en deux catégories:

- * N1: Système Nerveux Central (SNC) (en plus des ganglions)
- * N2: Jonction neuromusculaire.

3.3. Propriétés de L'Ach

La localisation de l'Ach dans l'organisme présage d'effets très complexes. En effet, l'Ach possède des effets sur les terminaisons parasympathiques, sur les ganglions sympathiques et parasympathiques, sur la plaque motrice et sur le SNC. Par ailleurs, en fonction des doses, on peut obtenir des effets muscariniques et des effets nicotiques.

3.4.1. Effets muscariniques

- Cœur :	Inotrope (-), Chronotrope (-)
- Bronches :	Constriction
- Intestin :	Augmentation du tonus et du péristaltisme.
- Vessie :	Contraction du muscle vésical et relâchement du sphincter.
- Vaisseaux :	Vasodilatation + hypotension
<i>Absence de tonus P à au niveau des vaisseaux mais présence de récepteurs muscariniques</i>	
- Oeil :	Myosis.
- Secrétions :	Augmentation de toutes les sécrétions : bronchiques, sudorales, lacrymales, salivaires et gastriques.

3.4.2. Effets nicotiques

Ils sont obtenus après augmentation des doses d'Ach (50 à 100 fois) plus que pour les effets muscariniques ou après traitement par un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques, l'atropine. Ces effets résultent de la stimulation de la transmission ganglionnaire et donc de la transmission catécholaminergique.

- Inotrope et chronotrope (+)
- Hypertension artérielle (HTA)
- Mydriase

3.4.3. Effet sur la plaque motrice

Il s'agit d'une contraction musculaire, antagonisée par les curares.

3.4.4. Effet sur le SNC

L'Ach ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, l'injection intracébroventriculaire d'Ach entraîne des tremblements, une rigidité etc., effets qui sont abolis par les anticholinergiques de la famille des antiparkinsoniens.

3.5. Les Parasympathomimétiques:

3.5.1. Les Parasympathomimétiques directs

Il s'agit des substances ayant une action directe sur les récepteurs cholinergiques (muscariniques, nicotiniques). Il faut rappeler que l'Ach est très peu utilisée à cause de sa dégradation rapide par l'acétylcholine estérase. On fait appel alors à des esters de la choline qui présentent une plus grande stabilité *in vivo*.

3.5.1.1. Dérivés de la Choline

Ce sont des esters ou éthers de la choline dont les différences par rapport à l'Ach sont:

- Prédominance des effets muscariniques (L'acétyl-β-méthyl-choline: mécholyl).
- Prédominance des effets nicotiniques (phénoxycholine).
- Résistance aux cholinestérases.
- Durée d'action longue.
- Substances: **Métacholine**
Carbacholine (Carbachol^â)^{NC}

3.5.1.2. La Muscarine

Elle est extraite du champignon *Amanita muscaria*. Elle peut provoquer une intoxication à la suite de la consommation du champignon, d'où l'apparition d'un syndrome parasympathomimétique typique.

C'est un agoniste muscarinique pur et on fait appel à l'Atropine en cas d'intoxication par ce produit.

3.5.1.3. Trémorine - Oxotrémorine

Ce sont des substances qui passent la Barrière Hématoencéphalique (BHE) d'où l'apparition d'une **intoxication** qui peut être soit:

***périphérique:**

- Hypersalivation
- Larmolement
- Myosis
- Bradycardie
- Diarrhée

*** centrale:**

- Tremblement.
- Rigidité etc.

3.5.1.4. Pilocarpine - Arécoline

Ces substances possèdent une action plus prolongée que celle de l'Ach.

3.5.2. Les Parasympathomimétiques indirects

Ce sont des substances qui font partie de la famille des *Inhibiteurs de la cholinestérase* ou Anticholinestérasiques. On distingue les formes irréversibles et les formes réversibles.

3.5.2.1. Les Parasympathomimétiques irréversibles

Ils sont le plus souvent utilisés comme insecticides (Parathion^â), ou comme toxiques de guerre. Ce sont le plus souvent des organophosphorés. **L'intoxication** provoquée par ces substances est très sévère et se caractérise par :

- **Effets muscariniques** : Bradycardie - hypotension - myosis - bronchospasme - bronchoscécration - sueurs profuses - diarrhée.
- **Effets nicotiniqnes** : contractions musculaires.
- **Effets centraux** : tremblements - ataxie - rigidité - paralysie respiratoire.

Le traitement de cette intoxication repose sur un certain nombre d'actions vitales qui sont:

- Utilisation de P Σ (-) = Atropine.
- Respiration assistée et aspiration bronchique.
- Curare contre les contractures musculaires.
- Antiparkinsoniens contre les effets centraux: Artane^â
- Réactivateur des cholinestérases: Contrathion^â

3.5.2.2. Les Parasympathomimétiques réversibles

-Utilisés en thérapeutique

- **Esérine** :

- Action modérée sur le tube digestif, les voies urinaires, les glandes salivaires et sudoripares.
- Bonne action sur la plaque motrice (usage dans la myasthénie.
- Traverse la BHE.

- **Sels d'Ammonium Quaternaire** :

Edrophonium (Tensilon^â)_{NC}

Néostigmine (Prostigmine^â)

- Ne traversent pas la BHE et n'ont donc pas d'effets secondaires centraux.

3.5.3. Usage Clinique des parasympathomimétiques

- **Myasthénie** :

Anomalie de la conduction au niveau de la plaque motrice, secondaire à un déficit en acétylcholine.

- **Glaucome** :

- C'est une résistance à l'écoulement normal de l'humeur aqueuse par l'angle iridocornéen. Cette résistance entraîne une augmentation de la pression intra oculaire et une rétraction de l'iris.
- Les P Σ + ont un effet favorable car ils entraînent un myosis (tension de l'iris) et débloquent l'angle iridocornéen, ce qui facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse et une diminution de la pression intraoculaire.

- **Antagonisme du surdosage ou l'intoxication** aux anticholinergiques (Atropine)

3.6. Les parasympatholytiques:

Ce sont des substances qui s'opposent aux actions de l'Ach et de la stimulation des nerfs parasympathiques.

Le blocage de l'innervation parasympathique implique une prédominance de l'action de l'innervation sympathique au niveau des organes recevant la double innervation.

3.6.1. Les parasympatholytiques directs

Bloqueurs des récepteurs muscariniques = Atropine/Scopolamine/Hyocynamine = alcaloïdes extraits de la belladone (ex : CHDOUK JMEL).

- Les effets observés sont :

Cœur :	Tachycardie.
Vaisseaux :	Pas d'effet.
Bronches :	Bronchodilatation.
Intestin :	Ralentissement du tonus et du péristaltisme = constipation.
Vessie :	Relâchement = rétention urinaire.
Œil :	Mydriase (risque de glaucome aigu).
Sécrétions :	Diminution de toutes les sécrétions.
SNC :	Propriétés antiparkinsoniennes et effet bénéfique dans le mal des transports.

3.6.1.1. Atropine

- Substance capable de provoquer des intoxications relativement graves, dont les signes les plus observés sont:

Mydriase - dyspnée - sécheresse de la bouche et des muqueuses - délire - paralysie - coma

- Traitement de l'intoxication :

Lavage estomac.

Administration d'un vomitif central, ex: Apomorphine.

Pilocarpine à fortes doses.

3.6.1.2. Scopolamine (ou Hyocine)

-Propriétés antimuscariniques identiques à celles de l'atropine mais elle provoque des effets centraux différents, sous forme de sédation, hallucinations, ataxie.

3.6.2. Les parasympatholytiques de synthèse

- Action prédominante au niveau des fibres lisses ==> spasmolytiques

Ex : **Scopolamine** (Buscopan^â)

Propyromazine bromure (Dispasmyl^â)^{NC}

Diphémanil (Prantal^â)^{NC}

Proparéthéline (Probanthine^â)^{NC}

N.B : De nombreuses substances appartenant à diverses classes thérapeutiques ont des propriétés anticholinergiques, c'est le cas de certains antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques etc... (cf chapitres correspondants).

3.6.3. Usage clinique des parasympatholytiques

Facilement déductibles de leurs propriétés pharmacologiques :

- **Cœur**: en anesthésie pour isoler le cœur du tonus vagal inhibiteur, évitant ainsi tout d'arrêt cardiaque réflexe.
- **Bronches**: en anesthésie, pour réduire les sécrétions bronchiques et les encombrements qui s'en suivent.
- **Sécrétions**: diminution des sécrétions acides gastriques et effet bénéfique dans l'**ulcère** gastroduodéal.

3.6.4. Contre indications

- Glaucome à angle fermé.
- Adénome prostatique.
- Bronchite chronique.