

ANNEE: 2011

THESE N°: 90

**EFFET DU PHENOBARBITAL A FAIBLE DOSE  
SUR LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME :  
INTERET DE L'EXPLORATION DU SYSTÈME NEUROVEGETATIF  
AVANT ET APRES TRAITEMENT**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

Mme. Fatima Zahra HAJOUI

*Née le 20 Septembre 1981 à Médiouna (Casablanca)*

*Pharmacienne interne du C H U Ibn Sina de Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES:** Phénobarbital – Système nerveux autonome – Signes fonctionnels – Hyperactivité vagale –  
Hyperactivité sympathique.

JURY

**Mr. Y. CHERRAH**

Professeur de Pharmacologie

**Mme. H. BENJELLOUN**

Professeur de Cardiologie

**Mr. Y. BENSOUDA**

Professeur de Pharmacie Galénique

**Mme. J. ZARZUR**

Professeur de Cardiologie

**Mme. N. DOGHMI**

Professeur de Cardiologie

**Mme. S. ABOUDRAR**

Professeur Habilité de Physiologie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْعَطْفِ

﴿سورة البقرة: من الآية: 31﴾



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique
11. Mai et Novembre 1982
12. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie
13. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
14. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
15. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie
- Novembre 1983
17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-ptisiologie
18. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
19. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie
- Décembre 1984
22. Pr. BOUCETTA Mohamed\* Neurochirurgie
23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
26. Pr. NAJI M'Barek \* Immuno-Hématologie
27. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie
- Novembre et Décembre 1985
28. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
29. Pr. BENS Aid Younes Pathologie Chirurgicale
30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
31. Pr. IHRAI Hssain \* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
32. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-ptisiologie
33. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie
- Janvier, Février et Décembre 1987
34. Pr. AJANA Ali Radiologie
35. Pr. AMMAR Fanid Pathologie Chirurgicale
36. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE Gastro-Entérologie
37. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq Pneumo-ptisiologie
38. Pr. EL HAITEM Naïma Cardiologie
39. Pr. EL MANSOURI Abdellah\* Chimie-Toxicologie Expertise
40. Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie
41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-Entérologie
42. Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
43. Pr. OHAYON Victor\* Médecine Interne

44. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

45. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

46. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

47. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

48. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

49. Pr. TOLOUNE Farida\*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

52. Pr. BENAMEUR Mohamed\*

Radiologie

53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

54. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

56. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrique

57. Pr. HACHIM Mohammed\*

Médecine-Interne

58. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

59. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

60. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

61. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

62. Pr. SEDRATI Omar\*

Dermatologie

63. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

64. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

65. Pr. ATMANI Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

66. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

67. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

68. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

69. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

70. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

71. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

72. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

73. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

74. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

75. Pr. CHANA El Houssaine\*

Ophtalmologie

76. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

77. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

78. Pr. FAJRI Ahmed\*

Psychiatrie

79. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*

Chirurgie Générale

80. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

- |  |  |
|--|--|
| 81. Pr. NEJMI Maati                      | Anesthésie-Réanimation                         |
| 82. Pr. OUAALINE Mohammed*               | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 83. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |
| 84. Pr. TAOUFIK Jamal                    | Chimie thérapeutique                           |

Décembre 1992

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| 85. Pr. AHALLAT Mohamed                  | Chirurgie Générale      |
| 86. Pr. BENOUDA Amina                    | Microbiologie           |
| 87. Pr. BENSOUA Adil                     | Anesthésie Réanimation  |
| 88. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib            | Radiologie              |
| 89. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza          | Gastro-Entérologie      |
| 90. Pr. CHRAIBI Chafiq                   | Gynécologie Obstétrique |
| 91. Pr. DAOUDI Rajae                     | Ophtalmologie           |
| 92. Pr. DEHAYNI Mohamed*                 | Gynécologie Obstétrique |
| 93. Pr. EL HADDOURY Mohamed              | Anesthésie Réanimation  |
| 94. Pr. EL OUAHABI Abdessamad            | Neurochirurgie          |
| 95. Pr. FELLAT Rokaya                    | Cardiologie             |
| 96. Pr. GHAFIR Driss*                    | Médecine Interne        |
| 97. Pr. JIDDANE Mohamed                  | Anatomie                |
| 98. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 99. Pr. TAGHY Ahmed                      | Chirurgie Générale      |
| 100. Pr. ZOUHDI Mimoun                   | Microbiologie           |

Mars 1994

- |  |   |
|--|---|
| 101. Pr. AGNAOU Lahcen                   | Ophtalmologie                           |
| 102. Pr. AL BAROUDI Saad                 | Chirurgie Générale                      |
| 103. Pr. BENCHERIFA Fatiha               | Ophtalmologie                           |
| 104. Pr. BENJAAFAR Nouredine             | Radiothérapie                           |
| 105. Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 106. Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 107. Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 108. Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 109. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 110. Pr. EL AOUAD Rajae                  | Immunologie                             |
| 111. Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 112. Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 113. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 114. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*            | Chirurgie Cardio- Vasculaire            |
| 115. Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 116. Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 117. Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 118. Pr. HADRI Larbi*                    | Médecine Interne                        |
| 119. Pr. HASSAM Badredine                | Dermatologie                            |
| 120. Pr. IFRINE Lahssan                  | Chirurgie Générale                      |

121. Pr. JELTHI Ahmed
122. Pr. MAHFOUD Mustapha
123. Pr. MOUDENE Ahmed\*
124. Pr. OULBACHA Saïd
125. Pr. RHRAB Brahim
126. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
127. Pr. SLAOUI Anas

Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### Mars 1994

128. Pr. ABBAR Mohamed\*
129. Pr. ABDELHAK M'barek
130. Pr. BELAIDI Halima
131. Pr. BRAHMI Rida Slimane
132. Pr. BENTAHILA Abdelali
133. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
134. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
135. Pr. CHAMI Ilham
136. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
137. Pr. EL ABBADI Najia
138. Pr. HANINE Ahmed\*
139. Pr. JALIL Abdelouahed
140. Pr. LAKHDAR Amina
141. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie – Obstétrique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

#### Mars 1995

142. Pr. ABOUQUAL Redouane
143. Pr. AMRAOUI Mohamed
144. Pr. BAIDADA Abdelaziz
145. Pr. BARGACH Samir
146. Pr. BEDDOUCHE Amocrane\*
147. Pr. BENZAOUZ Mustapha
148. Pr. CHAARI Jilali\*
149. Pr. DIMOU M'barek\*
150. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
151. Pr. EL MESNAOUI Abbas
152. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
153. Pr. FERHATI Driss
154. Pr. HASSOUNI Fadil

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et

#### Hygiène

155. Pr. HDA Abdelhamid\*
156. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
157. Pr. IBRAHIMY Wafaa
158. Pr. MANSOURI Aziz
159. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
160. Pr. RZIN Abdelkader\*

Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

161. Pr. SEFIANI Abdelaziz Génétique  
 162. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation Médicale
163. Décembre 1996  
 164. Pr. AMIL Touriya\* Radiologie  
 165. Pr. BELKACEM Rachid Chirurgie Pédiatrie  
 166. Pr. BELMAHI Amin Chirurgie réparatrice et plastique  
 167. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim Ophtalmologie  
 168. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan Chirurgie Générale  
 169. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\* Parasitologie  
 170. Pr. GAOUZI Ahmed Pédiatrie  
 171. Pr. MAHFOUDI M'barek\* Radiologie  
 172. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid Chirurgie Générale  
 173. Pr. MOHAMMADI Mohamed Médecine Interne  
 174. Pr. MOULINE Soumaya Pneumo-ptisiologie  
 175. Pr. OUADGHIRI Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
 176. Pr. OUZEDDOUN Naima Néphrologie  
 177. Pr. ZBIR EL Mehdi\* Cardiologie

Novembre 1997

178. Pr. ALAMI Mohamed Hassan Gynécologie-Obstétrique  
 179. Pr. BEN AMAR Abdesselem Chirurgie Générale  
 180. Pr. BEN SLIMANE Lounis Urologie  
 181. Pr. BIROUK Nazha Neurologie  
 182. Pr. BOULAICH Mohamed O.RL.  
 183. Pr. CHAOUIR Souad\* Radiologie  
 184. Pr. DERRAZ Said Neurochirurgie  
 185. Pr. ERREIMI Naima Pédiatrie  
 186. Pr. FELLAT Nadia Cardiologie  
 187. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra Radiologie  
 188. Pr. HAIMEUR Charki\* Anesthésie Réanimation  
 189. Pr. KANOUNI NAWAL Physiologie  
 190. Pr. KOUTANI Abdellatif Urologie  
 191. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid Chirurgie Générale  
 192. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ Pédiatrie  
 193. Pr. NAZI M'barek\* Cardiologie  
 194. Pr. OUAHABI Hamid\* Neurologie  
 195. Pr. SAFI Lahcen\* Anesthésie Réanimation  
 196. Pr. TAOUFIQ Jallal Psychiatrie  
 197. Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

198. Pr. AFIFI RAJAA Gastro-Entérologie  
 199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\* Pneumo-ptisiologie

200. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
201. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
202. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
203. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
204. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
205. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
206. Pr. LAZRAK Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie

#### Novembre 1998

207. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
208. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
209. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

#### Janvier 2000

210. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
211. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
212. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
213. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
214. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-ptisiologie
215. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
216. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
217. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
218. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-ptisiologie
219. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
220. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
221. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
222. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
223. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
225. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
226. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
227. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

#### Novembre 2000

229. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
231. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
232. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
233. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
234. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
236. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
237. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
238. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie

239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 241. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 242. Pr. LACHKAR Azzouz  
 243. Pr. LAHLOU Abdou  
 244. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
 245. Pr. MAHASSINI Najat  
 246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 247. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 248. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurochirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Neurologie

#### Décembre 2001

249. Pr. ABABOU Adil  
 250. Pr. AOUAD Aicha  
 251. Pr. BALKHI Hicham\*  
 252. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 253. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 254. Pr. BENAMAR Loubna  
 255. Pr. BENAMOR Jouda  
 256. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 257. Pr. BENNANI Rajae  
 258. Pr. BENOUACHANE Thami  
 259. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 260. Pr. BERRADA Rachid  
 261. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 263. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 264. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 265. Pr. CHAT Latifa  
 266. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 267. Pr. DAALI Mustapha\*  
 268. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 269. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 270. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 272. Pr. EL MADHI Tarik  
 273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 274. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 276. Pr. ETTAIR Said  
 277. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 278. Pr. GOURINDA Hassan  
 279. Pr. HRORA Abdelmalek  
 280. Pr. KABBAJ Saad  
 281. Pr. KABIRI EL Hassane\*

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique

282. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
283. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
284. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
285. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
286. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
287. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
288. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
289. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
290. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
291. Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
292. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
294. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

### Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
296. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
297. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
298. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
301. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
302. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
304. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
305. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
306. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
307. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
310. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
312. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
315. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
316. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
317. Pr. IKEN Ali	Urologie
318. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
320. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
321. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
322. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie

325. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 326. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 327. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 328. Pr. RACHID Khalid \*  
 329. Pr. RAISS Mohamed  
 330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 331. Pr. RHOU Hakima  
 332. Pr. SIAH Samir \*  
 333. Pr. THIMOU Amal  
 334. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 335. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 337. Pr. AMRANI Mariam  
 338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 339. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 340. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 341. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 342. Pr. BOULAADAS Malik  
 343. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 344. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 345. Pr. CHERRADI Nadia  
 346. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 347. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 350. Pr. HACHI Hafid  
 351. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 352. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 353. Pr. KHABOUZE Samira  
 354. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 355. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 356. Pr. MOUGHIL Said  
 357. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 358. Pr. SAADI Nozha  
 359. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 360. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 361. Pr. TIJAMI Fouad  
 362. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

#### Janvier 2005

363. Pr. ABBASSI Abdellah

Chirurgie Réparatrice et Plastique

364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
366. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
367. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
368. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
369. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
370. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
371. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
372. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
373. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
376. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
380. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
381. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
382. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
383. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
384. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
385. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
386. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
387. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
388. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
389. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
391. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie

436. Pr. FELLAT Ibtissam  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq \*  
 473. Pr. GHARIB Nouredine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie

476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale

Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha  
 Pr. ZOUHAIR Said\*  
 Pr. L'kassimi Hachemi\*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. BASSOU Driss \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. KADI Said \*

Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-physiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Rhumatologie  
 Traumatologie orthopédique  
 Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. CHERRADI Ghizlan  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. KANOUNI Lamya  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Médecine interne  
 Gastro entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Radiothérapie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Médecine aérologique  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Chirurgie pédiatrique  
 Urologie

Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS**

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie                              |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                          |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie                              |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie                            |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha            | Chimie Analytique                      |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen         | Pharmacognosie                         |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader          | Zootecnie                              |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes     | Pharmacologie                          |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed          | Chimie Organique                       |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine          |  |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae              | Biochimie                              |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine       | Biologie                               |
| 19. Pr. REDHA Ahlam                | Biochimie                              |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique                       |
| 21. Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                         |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                          |
| 23. Pr. ZELLOU Amina               | Chimie Organique                       |

\* *Enseignants Militaires*

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

# *DEDICACES*

*A mes parents :*

*Mr Mehdi Hajoui et Madame Khadija Hachim*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ma profonde reconnaissance pour tous les sacrifices que vous m'avez généreusement consentis, et les efforts que vous avez fourni pour mon éducation et mon institution.*

*L'amour dont vous m'avez entouré et vos tendres encouragements m'ont été d'un grand soutien.*

*Je vous dois tout et je ne vous en remercierais jamais assez.*

*Que ce modeste travail soit pour vous le gage de ma reconnaissance et de mon affection.*

*Que Dieu vous prête santé et longue vie.*

*A mon fils Abderrahmane*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer les sentiments que j'éprouve à ton égard. Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie et bonne santé.*

*A mon Mari Noureddine*

*Que ce travail soit pour vous le témoignage de ma profonde estime et de mon respect*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*A mon frère Omar, sa femme Ghizlane  
et son fils Mohammed*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de toute l'affection*

*Et le respect que je porte pour vous*

*Ton amour fraternel, ton soutien resteront gravés*

*dans ma mémoire.*

*Que Dieu vous protège, vous assure une bonne santé et*

*heureuse et longue vie à toi, à ta femme et à votre fils*

*A mes sœurs :*

*Halima Saadia et Asmaa*

*Qui ont toujours été près de moi, et toujours offert beaucoup de  
tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours  
Estudiantin.*

*Merci, adorable sœurs, d'avoir montré tant de complaisance et de  
serviabilité à mon égard.*

*Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder  
une vie heureuse et un avenir prospère*

*A mon petit frère Ibrahim*

*L'amour que je te porte est sans égal, Tu es toujours pour moi un frère bien aimé que j'apprécie énormément.*

*Merci, adorable frère, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard.*

*Puisse Allah, le Très-Haut, t'accorder une vie heureuse et un avenir prospère.*

*A toute ma famille*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*Que Dieu tout puissant vous protège.*



*A tous les amis (es), et collègues*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et  
mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de  
bonheur et de bonne santé.*

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

*REMERCIEMENT*



*A Nôtre Maître et Président de Jury de Thèse*

*Monsieur le Professeur Yahia CHERRAH*

*Professeur de Pharmacologie*

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider ce travail.  
Veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et notre  
grande reconnaissance.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame le Professeur Halima BENJELLOUN*

*Professeur de Cardiologie*

*Chère maître, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre encadrement.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation de ce travail.*

*Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Veillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre gratitude et notre grande estime.*

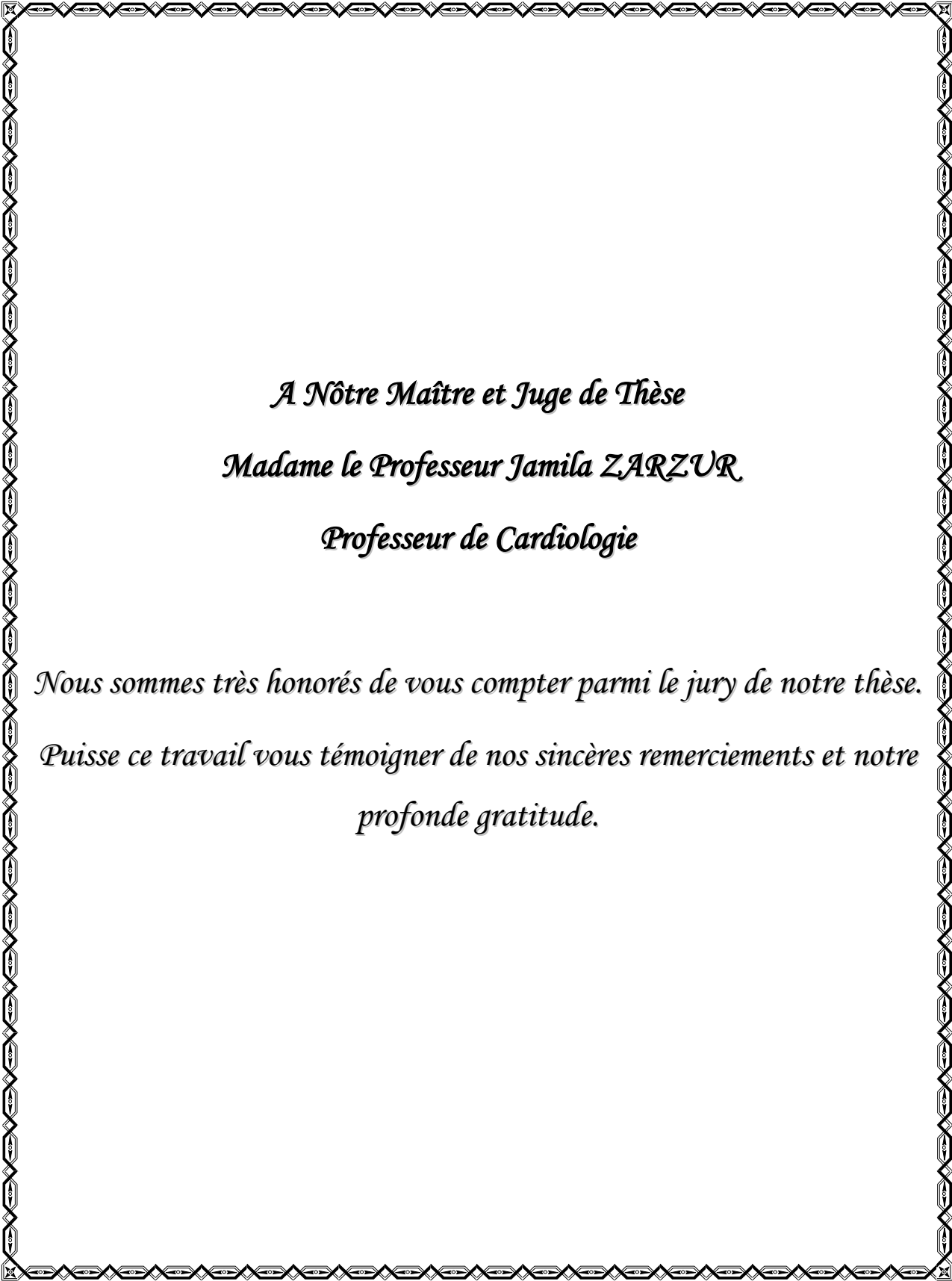
*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur Yahya .BENSOUDA*

*Professeur de Pharmacie Galénique*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les  
membres de notre jury.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profond respect.*



*A Nôtre Maître et Juge de Thèse*  
*Madame le Professeur Jamila ZARZUR*  
*Professeur de Cardiologie*

*Nous sommes très honorés de vous compter parmi le jury de notre thèse.*  
*Puisse ce travail vous témoigner de nos sincères remerciements et notre*  
*profonde gratitude.*

*A Nôtre Maître et Juge de Thèse*

*Madame le Professeur Nawal DOGHMI*

*Professeur de Cardiologie*

*Vous avez accepté avec une grande amabilité de juger cette thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos  
sincères remerciements et notre respect.*

*A Nôtre Maître et Juge de Thèse*

*Madame le Professeur Souad ABOUDRAR*

*Professeur de Physiologie*

*Vous nous avez fait l'honneur de nous encadrer et vous nous avez  
toujours guidée par vos précieux conseils.*

*Nous avons trouvé auprès de vous un accueil bienveillant et bénéficié  
de votre grande expérience.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre dévouement et notre  
profond respect*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Ach</b>	: Acétylcholine
<b>Bpm</b>	: Battements par minute
<b>BZD</b>	: Benzodiazepine
<b>DB</b>	: Deep-breathing
<b>ES</b>	: Echo de stress
<b>ECG</b>	: Eléctrocardiogramme
<b>FC</b>	: Fréquence cardiaque
<b>GABA</b>	: Acide gamma-aminobutyrique
<b>HAV</b>	: Hyperactivité vagale
<b>HAS</b>	: Hyperactivité sympathique
<b>HG</b>	: Hand-grip
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>PHP</b>	: Phénobarbital
<b>Gg</b>	: Ganglionnaire
<b>POTS</b>	: Postural orthostatic tachycardia syndrome
<b>Para <math>\Sigma</math></b>	: Système nerveux parasympathique
<b>SCV</b>	: Système cardiovasculaire
<b>SF</b>	: Signes fonctionnels
<b>SNA</b>	: Système nerveux autonome
<b>SNC</b>	: Système nerveux central
<b><math>\Sigma</math></b>	: Système nerveux sympathique
<b>PA</b>	: Pression artérielle
<b>TO</b>	: Test de l'orthostatisme
<b>X</b>	: Nerf vague

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	1
I.1 Rappel anatomophysiologique sur le système nerveux autonome (SNA) ..	4
I.1.1 Généralités .....	4
I.1.2 Données anatomiques .....	5
I.1.3 Données physiologiques .....	13
I.2 Pathologies du SNA : Les Dysautonomies .....	20
I.2.1 Dysautonomies aiguës et subaiguës.....	20
I.2.2 Dysautonomies chroniques .....	23
I.3 Pharmacologie du SNA.....	27
I.3.1 Agents pharmacologiques et toxines augmentant l'activité végétative: .....	27
I.3.2 Agents pharmacologiques et toxines diminuant l'activité végétative : .....	28
I.3.4 Le Phénobarbital (PHP).....	29
I.4 Objectifs du travail.....	35
<b>II. PATIENTS ET METHODES</b> .....	36
II.1 Patients.....	37
II.1.1 Critères d'inclusion.....	39
II.1.2 Critères d'exclusion.....	39
II.1.3 Critères de jugement.....	39
II.2 Méthodes.....	40
II.2.1 Equipement du laboratoire d'exploration du SNA.....	40
II.2.2 Déroulement des différents tests d'exploration du SNA.....	43
<b>III. RESULTATS</b> .....	50

III.1 Analyse des signes fonctionnels de la dysautonomie avant et après traitement.....	51
III.2 Etude de la réponse autonome aux différents tests de stimulation avant et après traitement .....	53
III.2.1 L'analyse de la réponse autonome chez le groupe avec HAV avant et après traitement .....	55
III.2.1.1 La réponse vagale.....	55
III.2.1.2 La FC de base et la FC maximale enregistrées au cours du test orthostatique .....	57
III.2.2 L'analyse de la réponse autonome chez le groupe avec HAS avant et après traitement .....	57
III.2.2.1 les réponses sympathiques $\alpha$ périphérique, $\alpha$ centrale et $\beta$ centrale .....	57
III.2.2.2 la PA de base et la PA maximale enregistrées au cours du test orthostatique .....	59
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	60
<b>V. CONCLUSION</b> .....	65
<b>RESUMES</b> .....	68
<b>TRAVAUX COMMUNIQUES</b> .....	72
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	74

# *I. INTRODUCTION*

Le système nerveux autonome contrôle toutes les fonctions de l'organisme. Son dérèglement, appelé dysautonomie, est une affection fréquente, souvent méconnue, très désagréable pour le patient et qui s'accompagne de manifestations fonctionnelles polymorphes [1]. La symptomatologie fonctionnelle cardio-vasculaire conduit à un ensemble d'examen cliniques et paracliniques le plus souvent sans anomalies, et parfois en rapport avec une dysrégulation du système nerveux autonome (SNA).

L'exploration du SNA a connu un regain d'intérêt au cours de ces dernières années, du fait de la mise en évidence du rôle majeur de ses altérations dans le pronostic des maladies neurologiques [2]. Elle peut révéler les anomalies responsables du tableau clinique observé.

Les anomalies majeures rencontrées peuvent être une exagération ou une déficience des systèmes sympathique ( $\Sigma$ ) et/ou parasympathique (para  $\Sigma$ ) centraux ou Périphériques [3, 4, 5].

Réputée difficile, l'appréciation de l'activité du SNA a été grandement facilitée par le développement des systèmes permettant une exploration clinique non invasive basée principalement sur l'enregistrement continu de la pression artérielle (PA) et de la fréquence cardiaque (FC) [6,7].

La prise en charge de ces dysrégulations est basée sur des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques telles que les mesures hygiéno-diététiques [5].

Le phénobarbital (PHP) est un médicament barbiturique qui selon la dose utilisée aura des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques [8,9,10]. Il est décrit comme un amortisseur des centres autonomiques en réduisant le

reflexe spinal et supraspinal qui constituent la réponse sympathique [11,12] et comme un sédatif cardiovasculaire en diminuant la décharge postganglionnaire sympathique au niveau cardiaque mais altère de façon non significative la décharge vagale à ce niveau [13]. Il exerce ces deux fonctions à une dose de 30 à 120mg /j en 2 à 3 prises pendant 3 mois, nécessaire à l'amortissement des centres corticaux [15] ou au traitement de certaines formes de dysautonomies hyperadrénergiques telles que le Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) [14].

Pour la dépendance psychique au phénobarbital, il a été rapporté qu'elle ne se développe que lorsque le sujet atteint une dose seuil de 120 à 200 mg/jour pendant 90 à 300 jours [9].

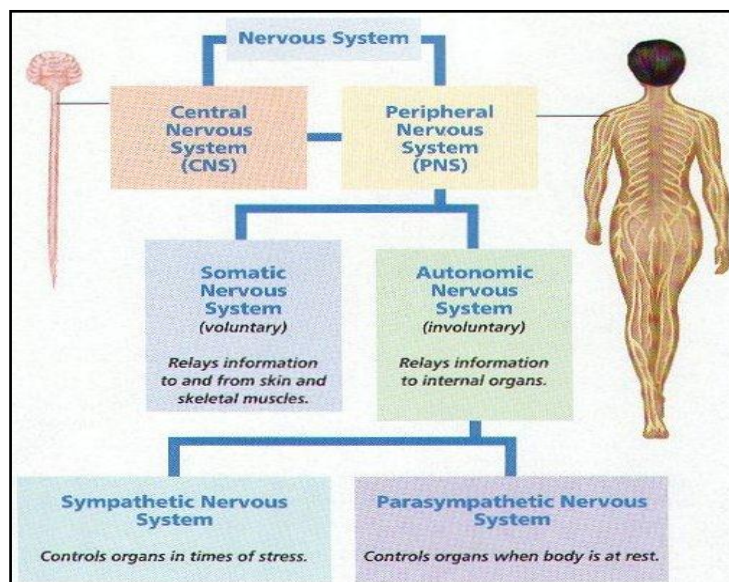
Le travail présent vise à évaluer l'effet du PHP dans le traitement des dysrégulations autonomiques chez 76 patients présentant des signes fonctionnels multiples dominés par les troubles neurologiques.

Le déroulement des tests d'exploration du SNA s'est effectué au sein de l'unité d'exploration du SNA au service de cardiologie A du CHU Ibn SINA à Rabat.

## I.1 Rappel anatomophysiologique sur le système nerveux autonome (SNA)

### I.1.1 Généralités

Le système nerveux est constitué, du système nerveux périphérique et du système nerveux central (névraxe). Le système nerveux périphérique est divisé en système nerveux somatique qui commande des organes sous la commande volontaire (principalement muscles) et le SNA qui règle la fonction et l'homéostasie individuelles d'organe, et n'est pas sujet pour la plupart à la commande volontaire. On le connaît également comme système viscéral ou automatique. (*Fig. 1*) [14,16].

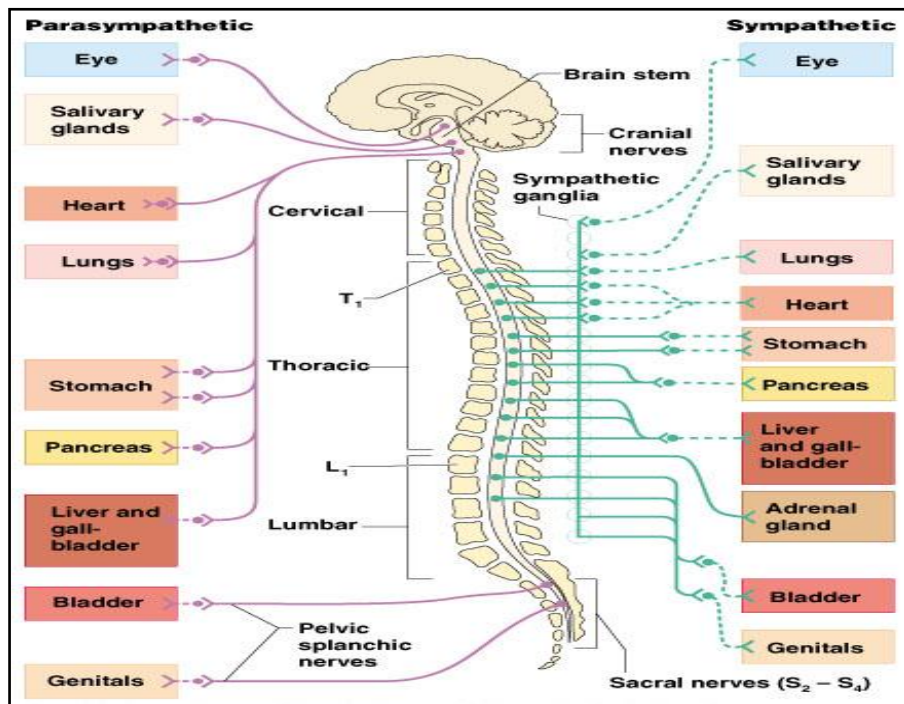


**Fig.1 : Schéma montrant l'arborisation du système nerveux**

## I.1.2 Données anatomiques

### I.1.2.1 Structure anatomique générale du SNA

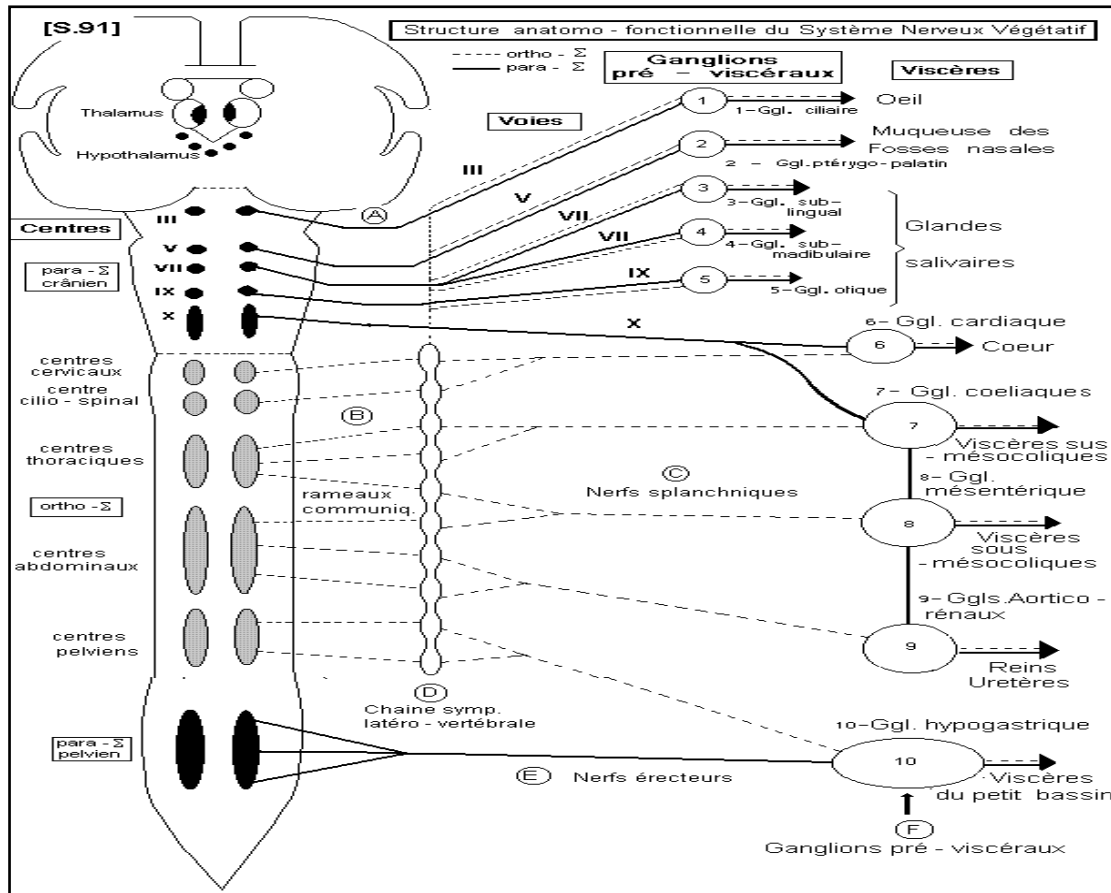
Le SNA se compose de deux grandes divisions : Sortie thoracolombaire  $\Sigma$ , et Sortie craniosacrée para $\Sigma$ . Les deux divisions sont définies par leur origine anatomique plutôt que par leurs caractéristiques physiologiques (**Fig.2**) [17,18,19].



**Fig.2:** Schéma montrant la distribution ubiquitaire des 2 branches du système nerveux autonome, le sympathique et le parasympathique.

#### I.1.2.1.1 Centres végétatifs

Chacune des parties de ce système possède des centres, des voies et des ganglions nerveux. Les centres végétatifs sont des noyaux gris situés dans la partie la plus profonde du névraxe (**Fig.3**) [20,21,22,23].



**Fig. 3 : Schéma montrant l'organisation anatomique du système nerveux autonome en centres, voies et ganglions.**

a) Centres cérébraux :

L'hypothalamus est le cerveau végétatif. Il est en relation avec les parties profondes du cerveau (noyau dorso-médian du thalamus, lobe limbique, aires pré - frontales) et avec les noyaux paraΣ du tronc cérébral, par le faisceau médian du télencéphale. Il est aussi en relation neuro-endocrinienne avec les deux lobes de la glande hypophyse [20,21,22,23].

b) Centres dans le tronc cérébral :

Dans la substance réticulée du tronc cérébral, se trouvent les noyaux étagés du para $\Sigma$  crânien, dont le très important est le noyau cardio - pneumo - entérique qui est à l'origine du nerf vague (X) [20,21,22,23].

c) Centres médullaires cervico - thoraco - lombaires :

Dans la région centrale de la moelle se trouvent les noyaux étagés de la partie  $\Sigma$ , disposés en deux colonnes parallèles : colonne intermedio - médiale et intermedio - latérale [20,21,22,23].

d) Centres du renflement lombaire :

A ce niveau se trouve le noyau du para $\Sigma$  pelvien.

*1.1.2.1.2 Les voies végétatifs*

a) Partie para - sympathique

Au niveau du tronc cérébral, les fibres des noyaux du para $\Sigma$  crânien voyagent dans les nerfs crâniens pour atteindre les ganglions pré - viscéraux de la tête et du cou. Au niveau du renflement lombaire, les fibres des noyaux du para $\Sigma$  pelvien se rendent, par les troncs du plexus sacré, au ganglion pré- viscéral du bassin [20,21,22,23].

b) Partie sympathique

Au niveau de la moelle épinière, les fibres des noyaux  $\Sigma$  se rendent aux ganglions de la chaîne  $\Sigma$  latéro - vertébrale, ce sont les rameaux communicants blancs. Les ganglions de la chaîne sympathique latéro - vertébrale donnent aux viscères et glandes de la tête, du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis des rameaux  $\Sigma$  appelés nerfs splanchniques. Ils donnent en plus les rameaux

communicants gris, qui retournent aux nerfs spinaux, pour être distribués dans les régions somatiques du corps [20,21,22,23].

### 1.1.2.1.3 Ganglions végétatifs

#### a) la chaîne sympathique latéro - vertébrale

Située sur les flancs de la colonne vertébrale, elle est formée d'une série de ganglions étagés et connectés entre eux ( $\Sigma$  cervical, thoracique, lombaire et sacré). C'est le lieu de transit obligé des fibres  $\Sigma$  vers les viscères et glandes de la tête et du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis, ainsi que des fibres sympathiques vers les régions somatiques périphériques (*Fig.4*) [20,21,22,23].

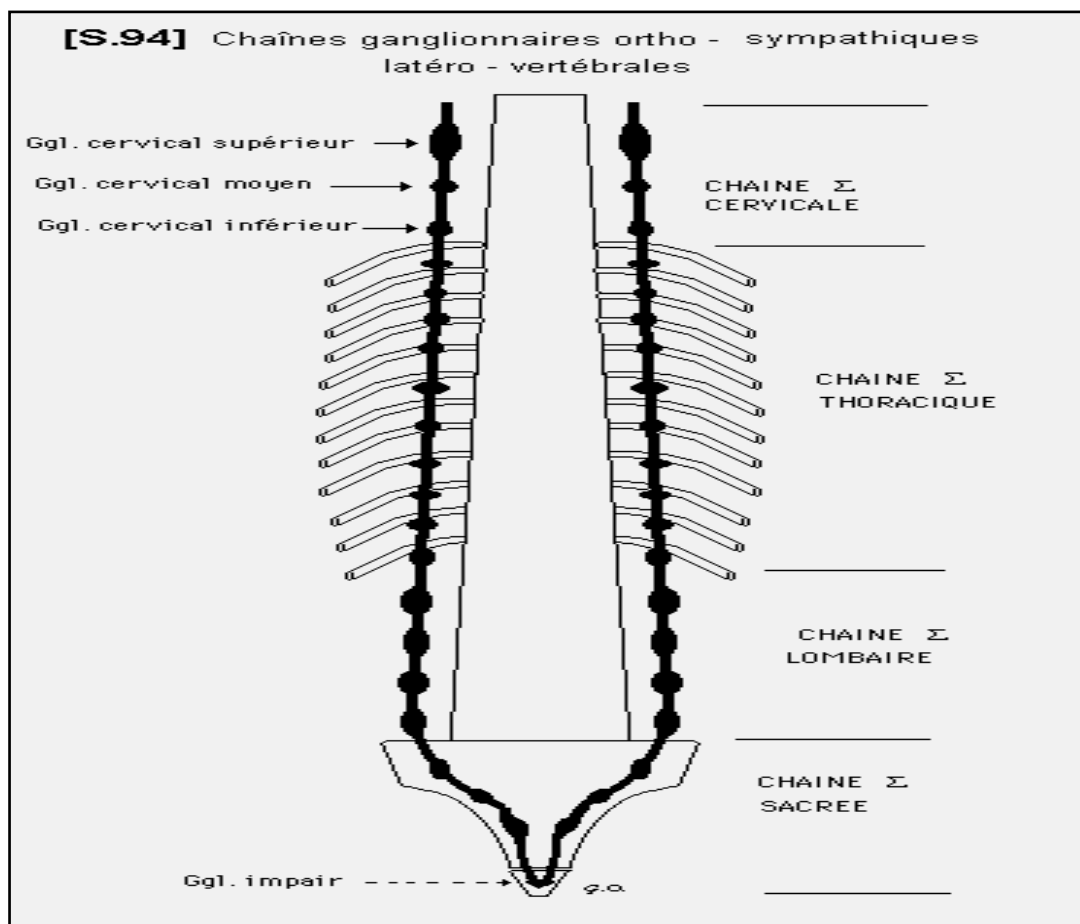


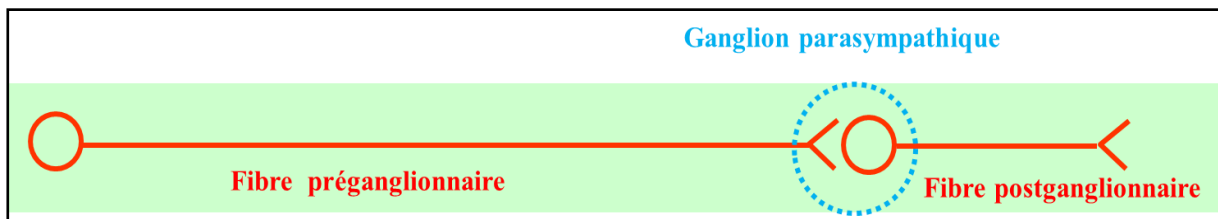
Fig. 4 : Chaîne ganglionnaire orthosympathique latéro –vertébrale

## b) Les ganglions pré - viscéraux

Ils sont situés près des viscères. Leur rôle est de rassembler les fibres nerveuses  $\Sigma$  et para  $\Sigma$  pour les distribuer conjointement aux viscères de proximité [20,21,22,23].

### 1.1.2.2 Systématisation du SNA

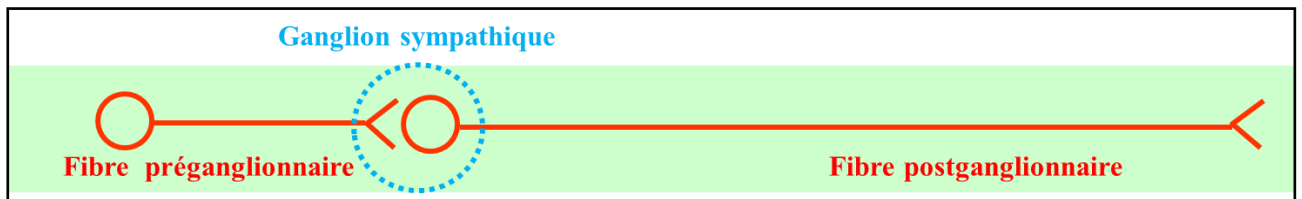
#### 1.1.2.2.1 Partie parasympathique (fig.5).



**Fig.5: ganglion parasympathique**

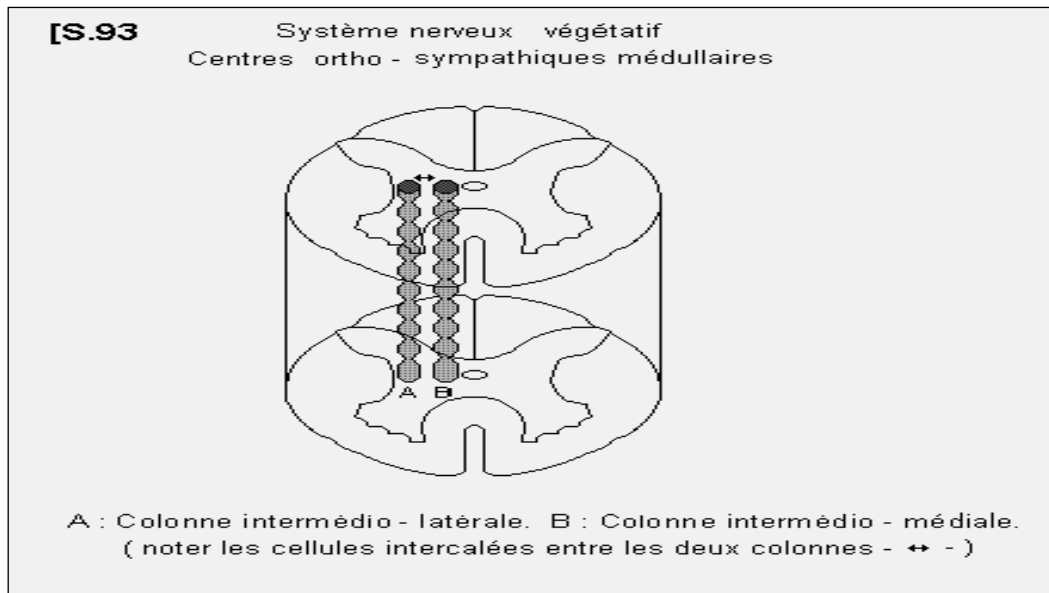
Les centres para $\Sigma$  existent au niveau du tronc cérébral et du cône médullaire terminal, il forme la voie efférente caranio -sacré. Il comporte les ganglions terminaux, les ganglions relais sont loin du SNC et à proximité des effecteurs viscéraux. Les fibres préganglionnaires sont longues et les fibres postganglionnaires sont courtes. L'organisation est transmétamérique, avec une projection régionale et spécifique : chaque fibre préganglionnaire fait synapse avec quelques neurones postganglionnaires qui se projettent à un seul effecteur viscéral. Il se distribue à la tête et aux viscères thoraco-abdomino -pelviens [20,21,22,23].

#### 1.1.2.2.2 La partie sympathique (Fig . 6).



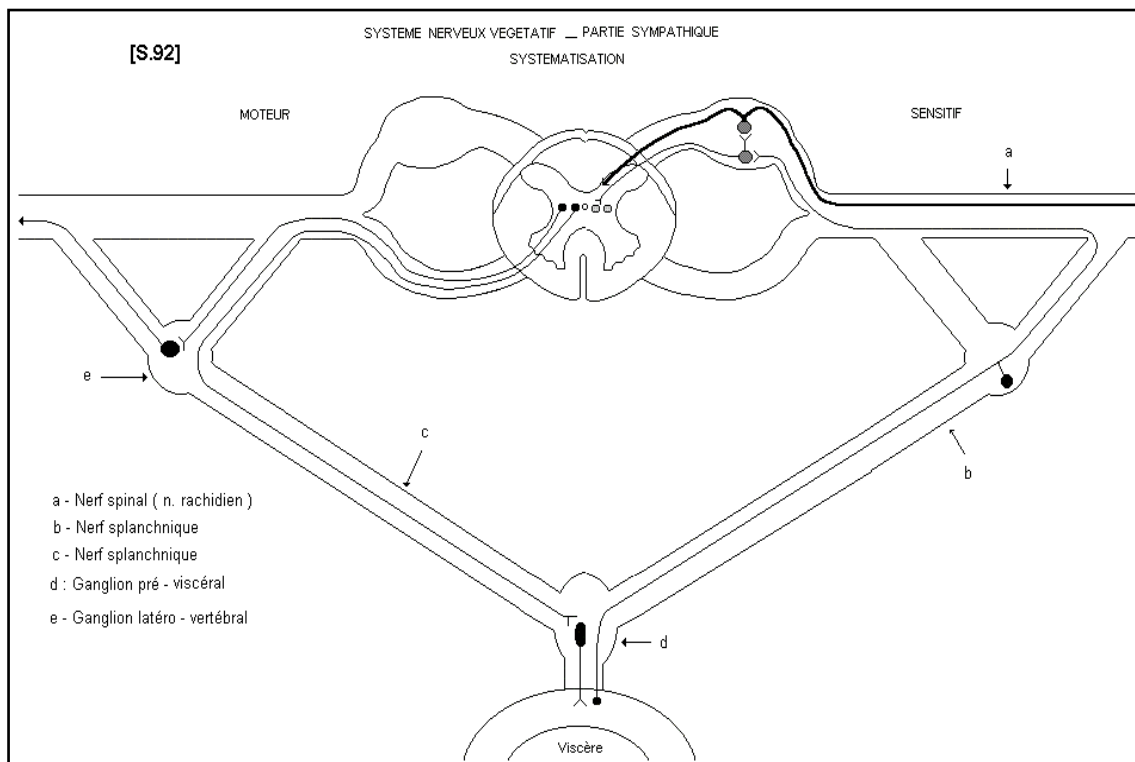
**Fig.6: ganglion sympathique**

Les centres  $\Sigma$  existent au niveau de la moelle thoracique et lombaire (cervicale basse). Il forme la voie efférente cervico-thoraco lombaire, Il comporte les ganglions de la chaîne  $\Sigma$  latérovertébrale et les ganglions prévertébraux. Les ganglions relais sont près du SNC et loin des effecteurs viscéraux. Les fibres préganglionnaires sont courtes et les fibres post ganglionnaires sont longues. L'organisation est segmentaire métamériques pour le contingent somatique alors qu'elle existe une projection diffuse et divergente pour le contingent viscérale (chaque fibre préganglionnaire fait synapse avec de nombreux neurones post ganglionnaires qui se projettent sur de nombreux effecteurs viscéraux). Ils se distribuent dans tout l'organisme, y compris la peau pour le contingent somatique (*Fig.7*) [20,21,22,23].



**Fig.7 : Les centres orthosympathiques**

a) fibres sympathiques motrices : (Fig. 8)



**Fig. 8 : Systématisation du système nerveux orthosympathique**

Les fibres qui naissent de la colonne intermédiaire - latérale gagnent la chaîne  $\Sigma$  latéro - vertébrale, où elles font synapse, puis retournent au nerf spinal par le rameau communicant gris. Elles sont responsables de la vaso - motricité des membres et des parois du tronc. Ainsi, on peut considérer que les ganglions de la chaîne latéro - vertébrale, sont les ganglions pré - viscéraux des artères des membres et du tronc [20,21,22,23].

b) fibres sympathiques sensibles :

Elles montent dans les nerfs splanchniques. Leur corps cellulaire est dans la chaîne latéro - vertébrale. Elles pénètrent dans le nerf spinal et sa racine dorsale. Dans le ganglion spinal, elles s'articulent avec un interneurone, lui même connecté avec les voies sensibles cérébro - spinales. Il y a là, un point de convergence entre les sensibilités végétatives et cérébro - spinales. Le neurone suivant atteint la colonne sensitive végétative dans la moelle [20,21,22,23].

### I.1.3 Données physiologiques

#### I.1.3.1 Unité fonctionnel du SNA : (Fig.9) [20,21]

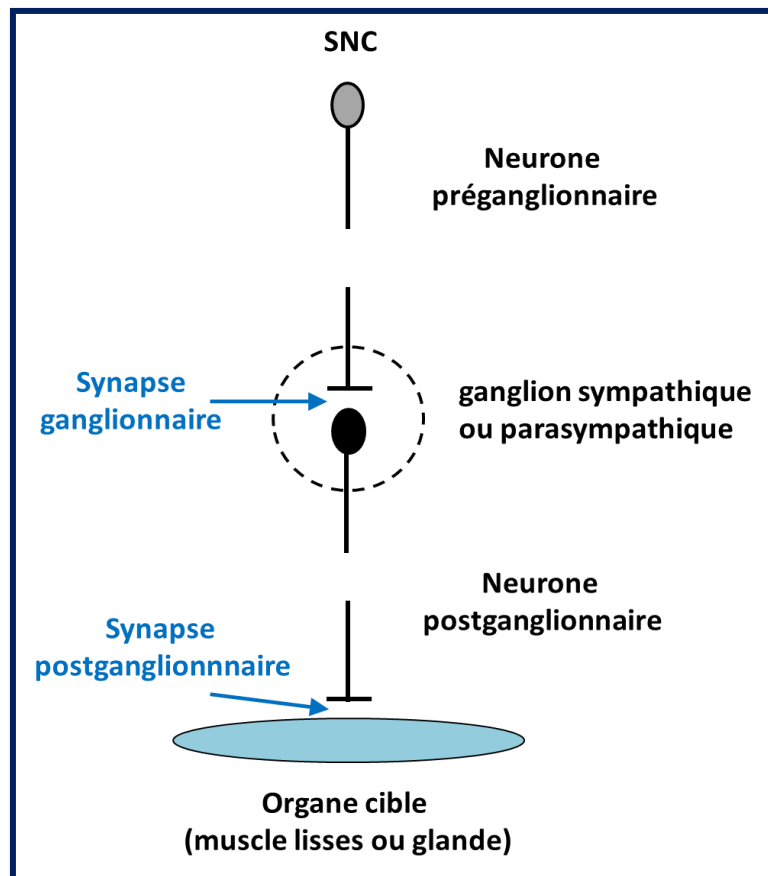


Fig. 9 : L'unité fonctionnelle du SNA : Le neurone

#### I.1.3.2 La physiologie du système nerveux parasympathique : (Fig.10)

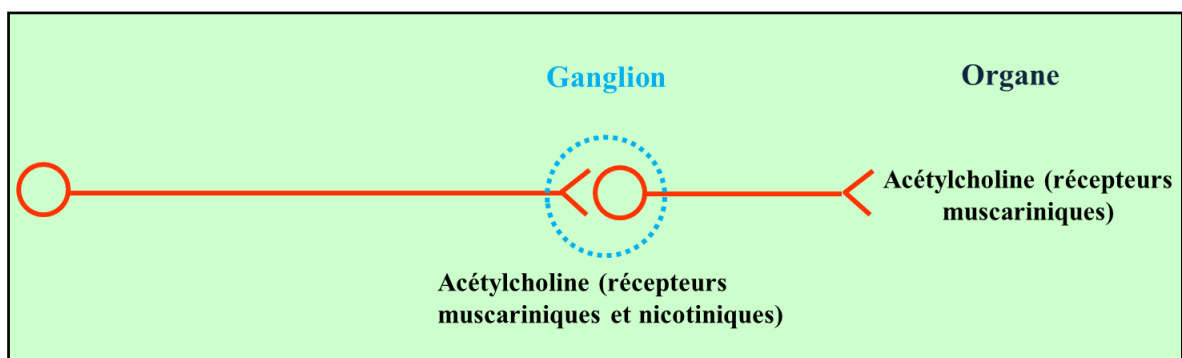
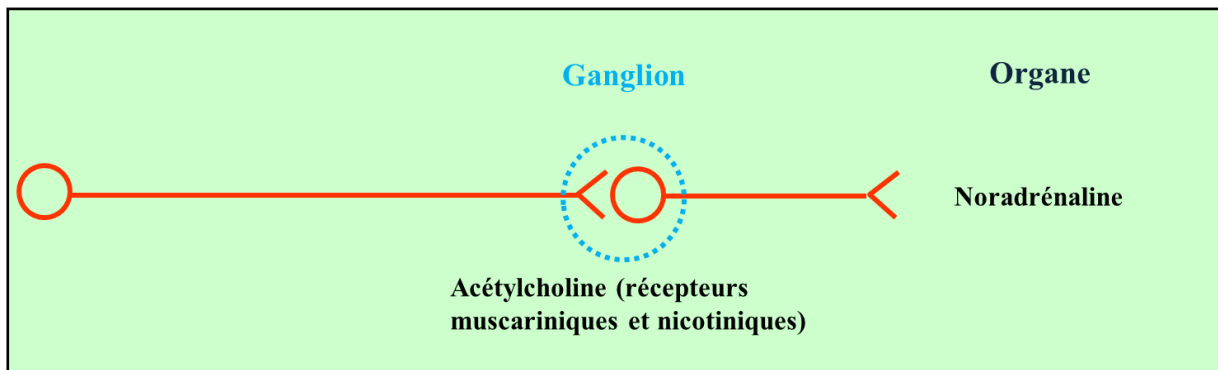


Fig. 10 : Système parasympathique

Le neurotransmetteur est toujours l'acétylcholine (Ach) avec un effet nicotinique au niveau préganglionnaire (prégg) et muscarinique au niveau postganglionnaire (postgg) . Les récepteurs cholinergiques nicotiniques (N) sont localisés au niveau de toutes les synapses ganglionnaires para  $\Sigma$ , Ils ont un effet excitateur. Les récepteurs cholinergiques muscariniques (M) sont localisés au niveau de tous les organes cibles des fibres postgg para  $\Sigma$ , ils peuvent avoir un effet inhibiteur (cardiomodérateur, relaxation des sphincters du tractus digestif) ou excitateur (musculature intrinsèque de l'œil, augmentation du péristaltisme et des sécrétions glandulaires, bronchoconstriction..) [22,23].

### 1.1.3.3 La physiologie du Système nerveux sympathique ( $\Sigma$ ) : (Fig.11)



**Fig. 11 : Système sympathique**

Le neurotransmetteur prégg est l'Ach avec un effet nicotinique, alors que le postgg est la noradrénaline pour le contingent viscéral et l'Ach d'effet muscarinique pour le contingent somatique. Les récepteurs adrénergiques sont localisés au niveau des effecteurs du contingent viscéral  $\Sigma$  :

- ( $\alpha_1$ ) ont un effet excitateur (vasoconstriction et contraction) sauf au niveau de la motricité digestive (relaxation).

- ( $\alpha_2$ ) ont un effet inhibiteur (rétroaction négative sur les récepteurs présynaptiques).
- ( $\beta_1$ ) ont un effet excitateur au niveau du cœur (cardioaccélérateur).
- ( $\beta_2$ ) ont un effet inhibiteur avec vasodilatation e, bronchodilatation et relaxation de la musculature lisse sauf au niveau hépatique (activation de la glycogénolyse).
- ( $\beta_3$ ) ont un effet excitateur sur le tissu adipeux (activation de la lipolyse) et les médullosurrénales.

Les récepteurs cholinergiques sont localisés au niveau de toutes les synapses gg  $\Sigma$  (N), la synapse entre neurone effecteur  $\Sigma$  et glandes médullosurrénales (N) et des structures cibles des fibres postgg du contingent somatique  $\Sigma$  (M) [24,25].

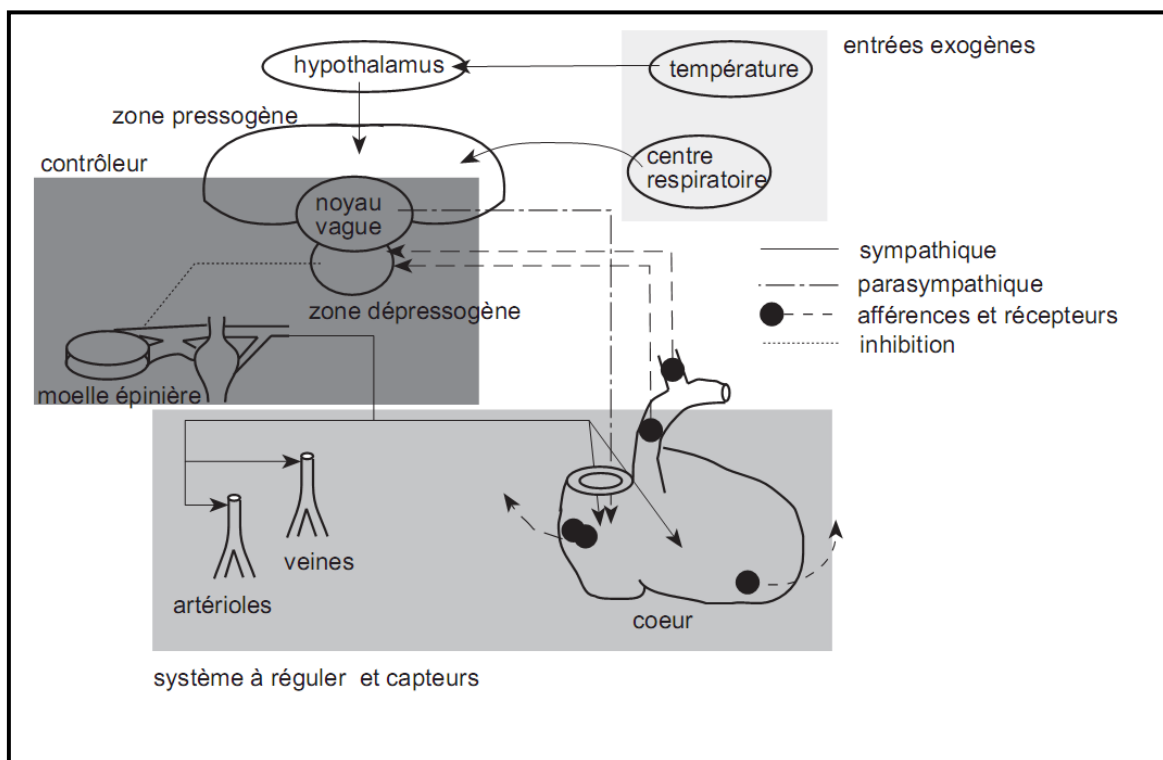
#### 1.1.3.4 Fonctions du système nerveux autonome (**Tableau 1**) [16,20].

**Tableau 1 : Fonctions du système nerveux autonome**

Effets	Système sympathique	Système parasympathique
Peau, muscles (vaisseaux, glandes sudoripares)	Vasoconstriction, sudation,	Aucun
Iris	Mydriase	Myosis
Glandes lacrymales	Peu d'effets	Sécrétion
Glandes salivaires	Salive peu abondante, visqueuse	Salive abondante, fluide
Cœur	Tachycardie	Bradycardie
Bronches	Bronchodilatation	Bronchoconstriction
Tube digestif	Inhibition du péristaltisme et des sécrétions	Augmentation du péristaltisme et des sécrétions
Vessie	Contraction du sphincter Relâchement de la paroi	Contraction de la paroi Relâchement de sphincter
Sexuel	Contraction de sphincter Ejaculation	Relâchement des sphincters Erection

### 1.1.3.5 Régulation autonome du Système cardiovasculaire

Les composantes qui interagissent par le biais du SNA à court terme sont le cœur (FC et contractilité), la respiration et le système circulatoire. Chacune de ces composantes possède des capteurs qui enregistrent des variations et envoient ces informations vers les centres cérébraux qui constituent les centres de traitement. Après l'intégration des données dans ces centres, une réponse est envoyée aux composantes par les deux branches du SNA: le para $\Sigma$  et le  $\Sigma$  (Fig.12) [26,27].



**Fig.12 : Contrôle autonome du rythme cardiaque et de la circulation**

Cette boucle de régulation qui est donc constituée d'un contrôleur (centres cérébraux), du système (capteurs, cœur et système vasculaire) et des entrées exogènes (respiration, température,...) est décrite dans les paragraphes suivants.

### *1.1.3.5.1 Les capteurs*

Chaque composant du système possède son propre ensemble de capteurs. Les capteurs les plus importants pour le système circulatoire sont les barorécepteurs.

- Barorécepteurs : les barorécepteurs se situent principalement sur l'aorte près du cœur et sur le sinus Carotidien dans le cou. Les barorécepteurs cardio-pulmonaires sont de moindre importance et leur fonctionnement est moins connu. Quand un changement de pression se manifeste, le capteur est dilaté ou contracté.
- Chimiorécepteurs : ces récepteurs analysent les gaz du sang (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sup>+</sup>) et transmettent au centre Respiratoire les informations correspondantes. Si, par exemple une baisse de la pression Partielle de O<sub>2</sub> est constatée, la fréquence et le volume respiratoire seront augmentés. Ils Agissent également sur le système circulatoire afin de dilater ou contracter les vaisseaux. Le délai dans cette boucle est de l'ordre d'une minute.
- Thermorécepteurs : les thermorécepteurs se trouvent à l'intérieur du corps et sur la peau. Ils transmettent leurs informations sur la température à l'hypothalamus qui, à son tour, envoie des stimuli au système circulatoire par le biais du SNA. Si la température est trop élevée, une dilatation des vaisseaux favorisera l'échange de chaleur. Comme pour les chimiorécepteurs, le délai est supérieur à une minute.
- Mécanorécepteurs : Il existe des récepteurs sensibles à l'étirement de la cage thoracique. On ne reconnaît cependant pas précisément leur mode d'interaction avec les centres cérébraux [26,27].

#### *1.1.3.5.2 Les transmetteurs d'informations*

La transmission de l'information des capteurs vers les centres de traitement se fait par les nerfs afférents qui sont des nerfs myélinisés ou non myélinisés. La réponse vers les composants du système se fait par deux types de fibres nerveuses: des fibres myélinisées pour la voie para $\Sigma$  (réponse à court terme) et des fibres non myélinisées pour la voie  $\Sigma$  (changements à long terme) [26,27].

#### *1.1.3.5.3 Les centres cérébraux de commande et d'intégration, le contrôleur.*

C'est le centre de traitement et d'intégration des informations des capteurs et des entrées exogènes et l'endroit d'où les commandes vers le SCV sont envoyées. Les Interactions entre les divers stimuli sont peu connues. On sait seulement qu'à partir de ce centre une réponse X ou  $\Sigma$  est envoyée afin d'adapter le système à la nouvelle situation [26,27].

#### *1.1.3.5.4 Le cœur, actionneur du SCV*

On peut considérer le cœur comme une pompe qui s'adapte selon les besoins du corps. L'influence du SNA est multiple sur la régulation du cœur. On distingue en particulier trois effets: chronotropisme, dromotropisme et inotropisme.

- Chronotropisme : l'effet chronotrope influence la FC au niveau du nœud sinusal. La fréquence propre de battement de ce nœud est de 120 (b/mn) pour l'homme. Une augmentation de l'activité du para  $\Sigma$  diminue la FC tandis qu'une activité  $\Sigma$  a pour effet de l'augmenter. L'effet produit (ralentissement ou accélération du rythme) dépend de la balance vago-sympathique, mais en général l'effet du para  $\Sigma$  est prépondérant, la

fréquence cardiaque au repos (65 b/mn) est moins élevée que la fréquence propre du nœud sinusal.

- Dromotropisme : cet effet se traduit par une modification de la vitesse de conduction entre le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire. De ce dernier nœud part l'onde de dépolarisation des ventricules (contraction des ventricules et donc éjection du sang). Le para  $\Sigma$  diminue la vitesse de conduction, tandis que le sympathique augmente cette vitesse.
- Inotropisme : l'inotropisme est l'effet sur la contractilité du cœur. Le  $\Sigma$  a une influence sur les oreillettes et les ventricules. L'effet du para  $\Sigma$  sur les oreillettes est plus prononcé que sur les ventricules parce que l'innervation vagale des ventricules est moindre. Selon l'activité nerveuse, les oreillettes et les ventricules seront plus ou moins contractés [26,27].

#### *1.1.3.5.5 Le système circulatoire, système à réguler*

Le système circulatoire comporte deux circuits: haute (artères, artérioles, ...) et basse (veines) pression. L'élasticité des artères est modulée par le SNA et seule la branche  $\Sigma$  à un effet vasoconstricteur sur les artères. Cette élasticité détermine la résistance des artères, variable très importante pour le maintien d'une pression constante dont on rappelle que c'est, par hypothèse, la variable à réguler [26,27].

## **I.2 Pathologies du SNA : Les Dysautonomies**

Les manifestations fonctionnelles sont très polymorphes en raison de la distribution ubiquitaire du SNA, Cardiovasculaires, gastro-intestinales génito-urinaires.... [28,29].

### I.2.1 Dysautonomies aiguës et subaiguës

La pandysautonomie aiguë pure ou syndrome de Young et Adams : Le début se fait en une ou quelques semaines chez un adulte ou un enfant précédé d'un épisode fébrile ou viral. Une vision trouble est souvent le premier symptôme. Les signes d'un dysfonctionnement  $\Sigma$  sont : hypotension orthostatique, perte de sudation, absence de dilatation pupillaire dans l'obscurité, absence d'éjaculation, perte de la pilo érection. Les signes d'un dysfonctionnement para  $\Sigma$  sont : absence de sécrétions lacrymale, salivaire, nasale, oropharyngée, absence de constriction pupillaire à la lumière, diminution d'acidité et de motilité gastro-intestinale faisant parfois disparaître un ulcère gastrique, atonie vésicale, perte de l'érection [28,29]. Les fonctions motrices et sensitives sont normales. La régression se fait en quelques semaines, mais la guérison demande plusieurs mois. La lésion est supposée surtout postgg. On admet la nature auto-immune de la maladie, proche de celle du syndrome de Guillain-Barré ou des dysautonomies paranéoplasiques avec anticorps anti-Hu. L'origine auto-immune est d'autant plus probable que le début est aigu, les antécédents viraux fréquents, l'évolution monophasique, l'atteinte du SNA sélective. Mais surtout dans 50% des cas, les anticorps antirécepteurs nicotiques gg d'Ach sont très élevés et leur élévation est en corrélation avec la gravité clinique. Le diagnostic se pose avec certains cas de neuropathies amyloïdes primaires, ou avec certaines dysautonomies paranéoplasiques [28,29,30].

### *1.2.1.1 Dysautonomies aiguës*

#### a) Dysautonomies cholinergiques pures

Elle est fréquente chez l'enfant, elle se caractérise par une absence d'atteinte  $\Sigma$ , absence d'hypotension orthostatique, présence de signes de dysfonctionnement para  $\Sigma$ : anomalies gastro-intestinales, hypersécrétion lacrymale, diminution du tonus vésical, perte de l'érection et de la constriction pupillaire à la lumière [31, 32, 33].

#### b) Hypotension orthostatique sympathicotonique.

Cette forme est caractérisée, à l'inverse de l'hypotension orthostatique habituelle, par une tachycardie survenant en position debout en même temps que l'hypotension, ce qui indique une innervation autonome cardiaque normale. Les réflexes vasomoteurs de la paume et le taux de la norépinephrine sont normaux, ce qui oriente vers une atteinte des neurones  $\Sigma$  lombaires et thoraciques inférieurs [31, 32, 33].

### *1.2.1.2 Neuropathie autonome paranéoplasique*

Cette forme aiguë ou subaiguë est souvent liée à un cancer bronchique à petites cellules. Elle se présente sous deux formes : une neuropathie autonome subaiguë et une paralysie gastrique ou une pseudo obstruction intestinale grave. Dans ce cas l'estomac ne se vide pas, une anorexie totale se développe pendant des semaines. Les radiographies montrent une stase digestive complète. Elle se caractérise par la présence d'anticorps antirécepteurs d'Ach gg [31, 32, 33].

### *1.2.1.3 Dysautonomie du syndrome de Guillain-Barré*

Dans deux tiers des cas une participation du SNA, parfois très sévère, apparaît sous forme de troubles cardiovasculaires et gastro-intestinaux portant à la fois

sur le  $\Sigma$  et le para  $\Sigma$  : hypotension avec tachycardie mais parfois bradycardie, arrêt cardiaque, fluctuation de la PA sont fréquentes de même que des troubles de la motilité gastro-intestinale. Ces troubles peuvent être une cause de décès lors de la ventilation artificielle. Sinon ils régressent lors de la régression des signes moteurs [31, 32, 33].

#### *1.2.1.4 Porphyries aiguës*

La porphyrie aiguë intermittente et la porphyrie variegata sont à l'origine d'accès associant typiquement douleurs abdominales, dysesthésies sans troubles sensitifs objectifs, déficit moteur avec aréflexie et survenue rapide d'une amyotrophie, crises convulsives et troubles psychiatriques. Les signes neurovégétatifs sont fréquents : anomalies gastro-intestinales, cardiovasculaires à type de tachycardie, d'hypotension ou d'hypertension artérielle labile et de troubles de la sudation [31, 32, 33].

#### *1.2.1.5 Botulisme*

Quelques heures après ingestion d'aliment contaminé par *Clostridium botulinum* s'installent les troubles visuels et la faiblesse musculaire caractéristique du botulisme. L'atteinte du SNA est essentiellement cholinergique : anhidrose, sécheresse oculaire et buccale. L'hypotension orthostatique et les anomalies cardiovagales sont fréquentes [31, 32, 33].

### *1.2.1.6 Atteintes aiguës et subaiguës du système nerveux autonome d'origine toxique*

Parmi les causes médicamenteuses à signaler : le cisplatine, la vincristine, l'amiodarone, le maléate de perhexiline. Les toxiques industriels sont également en cause : métaux lourds (thallium, arsenic, mercure), hexacarbène, acrylamide [31, 32, 33].

## I.2.2 Dysautonomies chroniques

### *1.2.2.1 Dysautonomies pures*

#### a) Hypotension orthostatique idiopathique

Cette forme dite type Bradbury-Eggleston correspond à une dégénérescence des neurones pré-ganglionnaires  $\Sigma$  dans le tractus intermediolateralis thoracolombaire avec dénervation des muscles lisses et des glandes, respectant le reste du système nerveux. Elle survient chez l'adulte jeune. Des troubles visuels, sensations vertigineuses, pertes de connaissance avec chutes sont fréquents. L'électrocardiogramme (ECG) est normal. La récupération est complète après la syncope. Il ne se produit, contrairement aux syncopes vagales, ni hypersudation ni bradycardie. L'évolution est progressive pendant plusieurs années, avant de devenir invalidante. Les terminaisons  $\Sigma$  contiennent peu de catécholamines. Les catécholamines plasmatiques sont également abaissées. La microneurographie et l'histopathologie objectivent l'atteinte du système  $\Sigma$ . Ces éléments caractérisent l'hypotension orthostatique pure [34, 35].

### b) Atrophie multisystémique

Ce terme regroupe un ensemble de signes (extrapyramidaux, pyramidaux, cérébelleux, autonomes) plus ou moins combinés et sous-tendus par une dépopulation neuronale et une gliose étendue à de multiples formations, notamment extrapyramidales, cérébelleuses, autonomes : atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, syndrome de Shy et Drager), dégénérescence striatonigrique, maladie de Parkinson. Actuellement on distingue les atrophies multisystémiques en deux types : MSA – P et MSA – C : type Parkinson, type cérébelleux, selon la prédominance des signes [34, 35].

### c) Déficit en dopamine bêta-hydroxylase

Cette forme est rapportée à une anomalie du chromosome 9. Elle débute dans l'enfance et se traduit par des épisodes d'hypotension orthostatique et des épisodes hypoglycémiques récidivants. Une insuffisance surrénalienne est à l'origine d'un défaut de synthèse noradrénergique. Un ptosis s'associe à une hypotonie musculaire [34, 35].

### d) Syndrome de tachycardie orthostatique «POTS»

Le syndrome de tachycardie orthostatique est une sorte d'intolérance posturale survenant entre 15 et 50 ans plutôt dans le sexe féminin. Le début, parfois aigu ou subaigu après une infection virale, rapproche dans une certaine mesure ce syndrome de la pandysautonomie aiguë mais l'évolution en est chronique. La sémiologie autonome associe sécheresse oculaire et buccale, nausées et vomissements, cyanose périphérique. Les tests d'orthostatisme montrent une tachycardie importante. Les tests sudoromoteurs sont en faveur d'une origine postgg. Le Valsalva montre une atteinte de la vasoconstriction baroréflexe. Le

taux de norépinéphrine plasmatique, normal au repos, s'élève en orthostatisme [34, 35].

e) Neuropathies à petites fibres

Les neuropathies distales « à petites fibres » idiopathiques comportent une atteinte du SNA : troubles vasomoteurs avec alternance de pâleur et de rougeur, cyanose, troubles de la sudation. La densité des petites fibres épidermiques est diminuée [34, 35].

*1.2.2.2 Neuropathies héréditaires sensibles et autonomes*

Ce titre recouvre des formes hétérogènes pour lesquelles l'atteinte du SNA est plus ou moins intriquée Avec l'atteinte des nerfs sensitifs [34, 35].

a) Dysautonomie familiale ou syndrome de Riley-Day

Le syndrome de Riley-Day est une maladie familiale en relation avec une altération du SNA périphérique, éventuellement sensitif et moteur. La noradrénaline entraîne une élévation exagérée de la PA en relation avec la dénervation  $\Sigma$  et aussi une tachycardie. La réponse à l'hypercapnie et à l'hypoxie est diminuée [34, 35].

b) Autres neuropathies héréditaires sensibles et autonomes

La maladie de Thévenard neuropathie sensitive congénitale, maladie de Swanson [34, 35].

c) Neuropathies amyloïdes avec altération du système nerveux autonome

Pathologie liée à une anomalie de la transthyrétine (TTR) [34, 35].

### *1.2.2.3 Neuropathie diabétique autonome*

Une neuropathie autonome est fréquente au cours du diabète. Sa survenue au cours d'un diabète est un facteur de pronostic défavorable. Un dépistage précoce évite des associations médicamenteuses nuisibles (produits interférant sur le SNA). L'atteinte digestive est souvent silencieuse (diminution du péristaltisme, évacuation ralentie, gastroparésie, etc.). Les troubles urinaires (neurovessie) sont responsables d'une perte de sensation puis d'une diminution de la capacité de vidange vésicale. Une impuissance sexuelle avec perte de l'érection est fréquente chez l'homme. Dans le cadre d'une dysautonomie, elle s'installe progressivement en quelques mois et est souvent associée à une neurovessie. La pupille est anormale dans près d'un quart des cas. Le déficit  $\Sigma$  paraît le signe le plus précoce. La neuropathie autonome cardiaque est la manifestation dysautonomique la plus étudiée. Les manifestations sont variées : tachycardie, hypotension orthostatique surtout postprandiale, infarctus du myocarde indolore des troubles du rythme cardiaque, des œdèmes des membres inférieurs. La mort subite serait plus fréquente chez le diabétique, secondaire à un infarctus du myocarde, à un trouble du rythme ou à une défaillance respiratoire. La neuropathie autonome cardiaque est souvent latente, nécessitant la pratique de tests complémentaires [34, 35].

## I.3 Pharmacologie du SNA

### I.3.1 Agents pharmacologiques et toxines augmentant l'activité végétative:

Tableau 2 [14, 36].

**Tableau 2 : Agents pharmacologiques et toxines augmentant l'activité végétative**

<b>Ganglions Σ et paraΣ (Acétylcholine, effet nicotinique)</b>	<b>-Agoniste</b> : nicotine à faible dose  <b>-inhibiteur de l'acétylcholinestérase</b> →augmentation du taux de l'acétylcholine : néostigmine →utilisé dans le traitement de la myasthénie
<b>Récepteurs cholinergiques muscariniques</b>	<b>-Agoniste</b> : muscarine  <b>-inhibiteur de l'acétylcholinestérase</b> : néostigmine →utilisé dans le traitement de la myasthénie
<b>Récepteurs noradrenergiques α</b>	<b>-Les agonistes α 2 mimétique</b> : clonidine →utilisée dans le traitement de HTA  <b>-inhibiteur de la monoaminoxydase IMAO</b> → élévation du taux du neurotransmetteur →utilisé dans le traitement de la dépression
<b>Récepteurs noradrénergiques β</b>	<b>-Agonistes β2 mimétiques</b> :Salbutamol  <b>-inhibiteur de la monoaminoxydase IMAO</b> → utilisé dans le traitement de la dépression

### I.3.2 Agents pharmacologiques et toxines diminuant l'activité végétative :

Tableau 3 [37, 38].

Tableau 3 : Agents pharmacologiques et toxines diminuant l'activité végétative

<b>Ganglions <math>\Sigma</math> et para<math>\Sigma</math></b> (Acétylcholine, effet nicotinique)	- <b>Antagoniste</b> : nicotine à forte dose, curare
<b>Récepteurs cholinergiques muscariniques</b>	- <b>Antagoniste</b> : atropine (anticholinergique ) - <b>diminution du taux du neurotransmetteur</b> : toxine botulique
<b>Récepteurs noradrenergiques <math>\alpha</math></b>	- <b>Les antagonistes <math>\alpha</math> 1</b> : prazosine $\alpha$ 1 bloquants → utilisée dans le traitement de HTA - <b>diminution du taux du neurotransmetteur</b> : réserpine → utilisé dans le traitement de HTA
<b>Récepteurs noradrénergiques <math>\beta</math></b>	- <b>Antagonistes <math>\beta</math> 1 et <math>\beta</math> 2</b> : propranolol → utilisé dans le traitement des troubles du rythme cardiaque - <b>diminution du taux du neurotransmetteur</b> : réserpine → utilisé dans le traitement de HTA

### I.3.3 Interactions pharmacologiques avec le SNA : Tableau 4 [39,40].

Tableau 4 : Interactions pharmacologiques avec le SNA

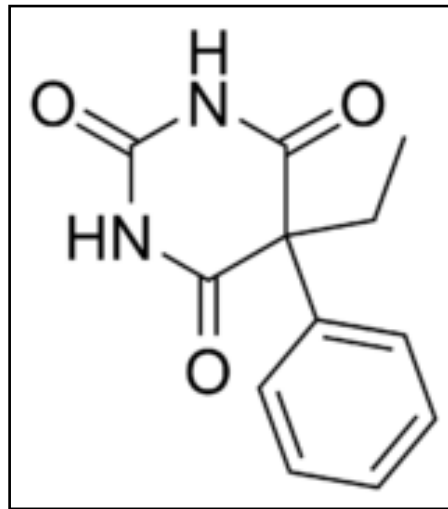
	<b>Effet agoniste</b> =effet identique au neurotransmetteur physiologique	<b>Effet antagoniste</b> =effet opposé au neurotransmetteur physiologique
<b>Ganglion végétatif</b>	<b>Ganglioplégiques</b>	
<b>Système para<math>\Sigma</math></b>	<b>Parasympathomimétique</b>	<b>Parasympatholytiques</b>
<b>Système <math>\Sigma</math></b>	<b>Sympathomimétiques :</b> - $\alpha$ 1 mimétiques - $\alpha$ 2 mimétiques - $\beta$ mimétiques	<b>Sympatholytiques :</b> - $\alpha$ 1 bloquants - $\alpha$ 2 bloquants - $\beta$ bloquants

### I.3.4 Le Phénobarbital (PHP).

#### *I.3.4.1 Définition :*

Le Phénobarbital est un médicament appartenant à la famille des barbituriques, qui selon la dose utilisée, aura des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques [8,10]. C'est le premier médicament qui s'est révélé efficace dans le traitement des épilepsies et qui est encore très largement utilisé dans le traitement du Grand mal [41,42].

#### *I.3.4.2 Structure chimique du phénobarbital (Fig. 13) [43, 44,45].*



**Fig. 13: Schéma montrant la structure chimique du phénobarbital**

#### *I.3.4.3 Propriétés pharmacocinétiques .*

- Absorption : Le PHP est un acide faible. Il est donc bien absorbé par le tube digestif, sa biodisponibilité orale est de 88 à 95% [46, 47,48]. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 8 heures environ chez l'adulte et en 4 heures environ chez l'enfant.

- Distribution : Il est fixé de 40% à 60% sur les protéines plasmatiques et dans la même proportion aux tissus y compris au tissu cérébral [43,47,48,49]. Le volume de distribution est de  $744 \pm 70$  ml/kg [50]. Il diffuse dans tout l'organisme, notamment dans le cerveau en raison de sa liposolubilité, il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel [10].
- Biotransformation : Il est transformé de manière importante par les enzymes microsomales hépatiques. Les principales transformations sont : une hydroxylation aromatique donnant le p-hydroxy-phénobarbital par action d'une isoenzyme du cytochrome P450. Cette molécule a une faible activité anticonvulsivante. Ce métabolite est en parti conjugué en glucuronyl-p-hydroxyphénobarbital. Il est inactif. Le phénobarbital glucoside est obtenu par une N-glucosidation de la molécule mère de manière importante chez l'homme [43,51].
- Elimination : Environ 25% de la molécule mère est éliminée par le rein. L'alcalinisation des urines diminue sa réabsorption tubulaire par ionisation de la molécule et donc augmente son excrétion urinaire [43, 47, 48]. Le p-hydroxy-phénobarbital est excrété dans les urines après transformation en glucuronyl-p-hydroxy-phénobarbital. L'alcalinisation des urines augmente l'élimination urinaire de ce métabolite [47,48,50]. La grande variabilité dans le taux d'élimination du PHP est due aux différences inter-individuelles ainsi qu'aux variations intra-individuelles au cours du temps. Le temps de demi-vie est en moyenne de  $53 \pm 15$  heures après l'administration orale de 3 doses par jour (2 mg/kg/jour) pendant 5 jours [49,50,52].

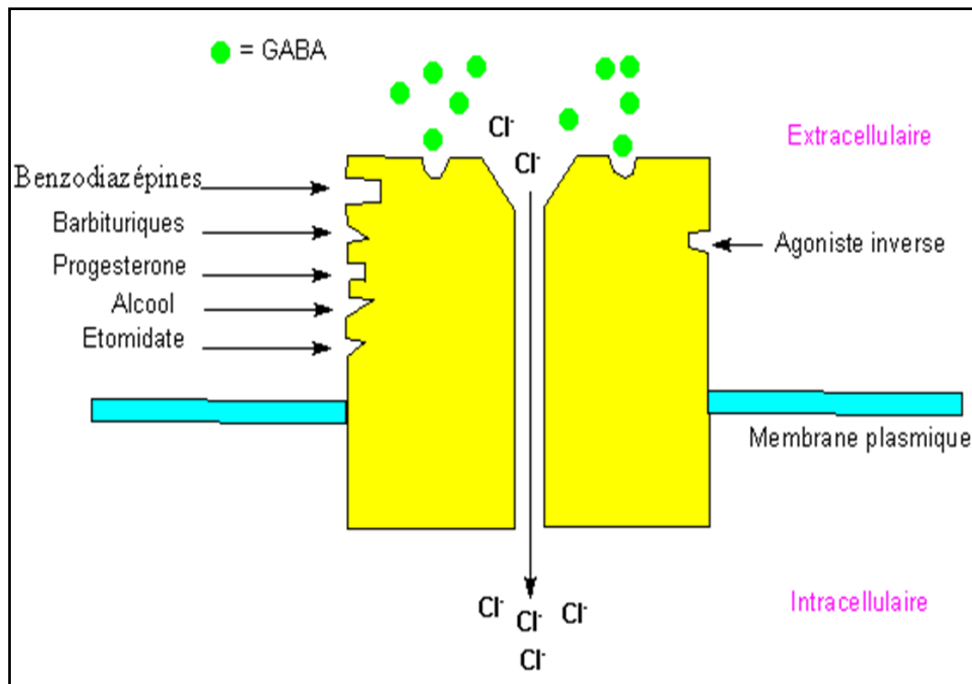
#### *1.3.4.4 Mécanismes d'action.*

##### a) Mécanisme principal

L'activité dépressive centrale du PHP découle de son effet agoniste des récepteurs allostériques du complexe GABAergique (**Fig.14**). C'est ainsi qu'il augmente la durée d'ouverture du canal Cl<sup>-</sup> en sensibilisant le récepteur GABA-A, ce qui provoque une augmentation intracellulaire de la concentration en chlore et une hyperpolarisation membranaire. À doses élevées, il pourrait augmenter la durée d'ouverture des canaux Cl<sup>-</sup> même en absence de GABA [9,43,53,54,55]. Le PHP stabilise la membrane nerveuse en bloquant la transmission nerveuse au niveau des synapses, il inhibe la phosphatase des cellules nerveuses et ainsi la synthèse des nucléoprotéines, des phospholipides cérébraux, de la phosphate coenzyme A et de l'acétylphosphate qui précèdent la synthèse de l'Ach. Il Exerce aussi une activité inhibitrice sur la transmission excitatrice glutamatergique [43].

##### b) Mécanisme Secondaire

Le phénobarbital provoque une augmentation des enzymes microsomales, dont les P450, ce qui a un effet sur sa propre métabolisation mais aussi sur la métabolisation d'autres Médicaments. Il a une activité antivitamines K. À dose toxique le phénobarbital provoque la diminution de la consommation en oxygène cérébral [51].



**Fig. 14: Schéma montrant le mécanisme d'action du phénobarbital**

#### *1.3.4.5 Indications*

- Les épilepsies généralisées
- Les épilepsies partielles
- Anxiété
- Insomnies (rare)
- Sevrage des barbituriques [9,10].

#### *1.3.4.6 Posologie*

- Comme sédatif, un adulte peut prendre de 15 à 30 mg deux ou trois fois par jour et un enfant 2 mg/kg trois fois par jour.
- Comme anticonvulsivant, la dose pour les adultes est de 50 à 100 mg deux ou trois fois par jour ou encore de 100 à 200 mg en une

seule prise au coucher; pour les enfants, la dose appropriée est de 15 à 50 mg deux ou trois fois par jour [9,10].

#### *1.3.4.7 Contre-indications*

- Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques
- Porphyries.
- Insuffisance respiratoire sévère
- Traitement par le saquinavir, l'ifosfamide et par le voriconazole.
- Association avec le millepertuis
- Grossesse et allaitement [10, 56,57].

#### *1.3.4.8 Effets indésirables.*

- Arthralgie
- Troubles hépatobiliaires
- Troubles rénaux et génitourinaires
- Troubles du système nerveux (sédation, somnolence, ataxie )
- Syndrome de dépendance [9,10,55,58,59].

#### *1.3.4.9 Interactions médicamenteuses*

- Le PHP est un puissant inducteur enzymatique, Il augmente donc le métabolisme d'autres médicaments (les anticoagulants, antidépresseurs, contraceptifs oraux,...) [10,51,55].
- Le chloramphénicol, l'acide valproïque, la cimétidine diminuent son élimination [60,61].

- Le PHP augmente au cours du temps son propre métabolisme. Des molécules ayant un pouvoir inducteur enzymatique (la phénytoïne, rifampicine) augmentent aussi son métabolisme [51].
- Le PHP augmente l'effet sédatif des tranquillisants, somnifères et antihistaminiques [10].

#### 1.3.4.11 Les formes pharmaceutiques

Le PHP est commercialisé sous une forme orale et sous une forme injectable. (Tableau 5) [62].

**Tableau 5 : Produits disponibles contenant du phénobarbital**

Spécialités	DCI et dosage	Formes et présentation	Prix Public Maroc (*PPM)
<b>GARDENAL</b>	Phénobarbital 140mg	Poudre pour solution injectable /1flacon de 2ml	13.30
<b>GARDENAL</b>	Phénobarbital 50mg	Comprimé/1boite de 30 CP	12.10
<b>GARDENAL</b>	Phénobarbital 10mg	Comprimé/1boite de 80 CP	13.00

## **I.4 Objectifs du travail**

L'objectif de notre travail est de rechercher :

- Un effet bénéfique éventuel du phénobarbital à des doses de 30mg/j sur l'activité vagale et sympathique : Réduction de l'activité vagale et sympathique.
- L'impact sur le plan fonctionnel, au point de vue fréquences des signes.
- Un effet dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) uniquement après test de stimulation orthostatique.

## *II. PATIENTS ET METHODES*

## **II.1 Patients**

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et préliminaire, ayant porté sur 76 cas et qui s'est déroulée pendant 3 ans (de septembre 2007 à juin 2010). Tous les patients sont adressés par des médecins spécialistes : neurologues, gastro-entérologues, endocrinologues, cardiologues pour suspicion d'une dysautonomie.

Le groupe d'étude comprenait au départ 76 patients chez qui on a procédé à l'étude des signes fonctionnels (SF) et ayant bénéficié du premier test d'exploration du SNA.

Cependant, après traitement, et par faute de moyens, seuls 24 patients se sont présentés pour un deuxième test d'exploration du SNA.

C'est sur ce dernier groupe que nous focaliserons notre étude du comportement du SNA avant et après traitement. Le groupe de départ sera exploité uniquement pour les signes fonctionnels (voir tableau 6).

**Tableau 6 : questionnaire destiné à l'appréciation des signes fonctionnels de la dysautonomie**

<b>1/Intolérance orthostatique</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Troubles neurologiques		
Pâleur		
Malaise au lever le matin		
Malaise suite à une atmosphère chaude		
Douleur cervicale		
Sensation de tête vide		
<b>2/Troubles cardiovasculaires</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Dyspnée		
Palpitations		
Douleur thoracique atypique		
Inconfort thoracique		
Fatigue excessive		
Intolérance à l'effort		
<b>3/Troubles neurologiques</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Céphalées		
Troubles visuels		
Tremblement		
Paresthésie		
Faiblesse surtout au niveau des jambes		
Troubles de la cohérence		
Nervosité extrême		
Anxiété		
Trouble de la parole		
<b>4/Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Nausées		
Vomissements		
Douleurs épigastriques		
Malaise post-prandial		
Constipation		
<b>5/Troubles sudoro-moteurs et vaso-moteurs</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Sueurs profuses		
Extrémités chaudes		
Moiteur des mains		
Bouffées de chaleurs		
<b>6/Troubles sexuels</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>7 /Troubles génito-urinaires</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>

### II.1.1 Critères d'inclusion

A l'issue des tests de stimulation du SNA, les patients présentant les dysrégulations suivantes : l'hyperactivité vagale pure (HAV), l'hyperactivité sympathique pure (HAS), L'hyperactivité mixte vagale et sympathique vont recevoir un traitement par le phénobarbital à une dose de 10 mg toutes les 8 heures pendant 3 mois. Un consentement éclairé, écrit et verbal a été demandé aux patients ainsi qu'un avis favorable du comité d'éthique a été accordé.

### II.1.2 Critères d'exclusion

Seront exclus de l'étude les patients suivants :

- Sous antihypertenseurs
- Sous minéralocorticoïdes
- Traités pour dysautonomie par une autre molécule
- Toute contre indication à l'utilisation de ce médicament (insuffisance respiratoire chronique, l'hypersensibilité aux barbituriques l'allaitement, grossesse.....)

### II.1.3 Critères de jugement

L'efficacité thérapeutique chez ces patients sera jugée par une 2ème exploration du SNA après les 3 mois de traitement.

Les critères de jugement sont la réponse vagale (X) et la réponse sympathique.

Au plan fonctionnel, l'efficacité du traitement sera évaluée de façon subjective par un questionnaire présenté au patient.

Ce dernier juge le degré d'amélioration de ses signes fonctionnels selon les grades suivants (tableau 7) :

**Tableau 7 : grades d'amélioration des signes fonctionnels appréciés par le patient**

	Degré d'amélioration des signes fonctionnels
<b>0</b>	Absence d'amélioration
<b>1</b>	Faible amélioration
<b>2</b>	Légère amélioration
<b>3</b>	Forte amélioration

L'emploi d'un autre traitement, placebo ou autre drogue s'avère impossible dans ce travail, donc il n'y aura pas de groupe témoin et l'étude sera uniquement descriptive.

## **II.2 Méthodes**

### II.2.1 Equipement du laboratoire d'exploration du SNA (Fig. 15)

La Salle des explorations fonctionnelles du SNA est équipée de :

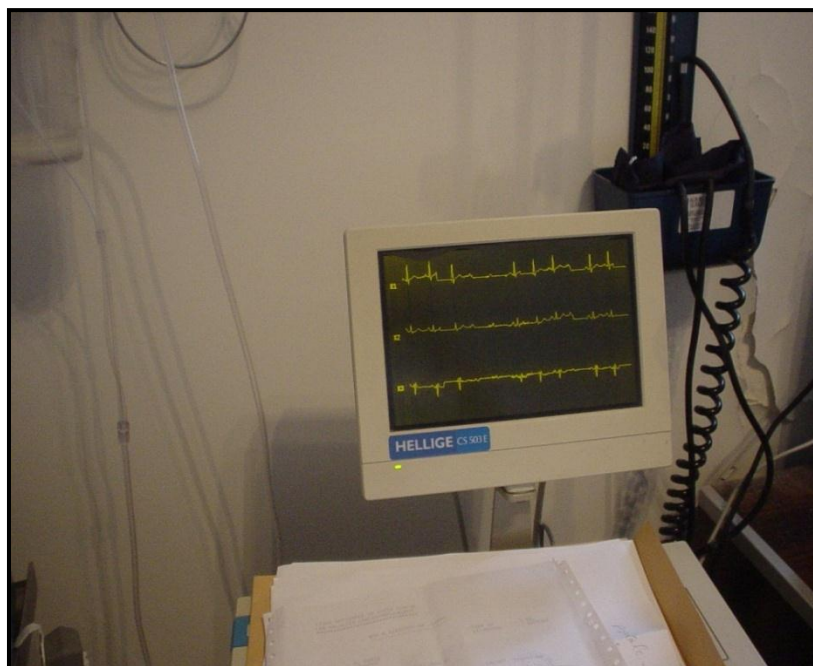
- Une table d'inclinaison pour réaliser le test orthostatique (**Fig. 16**)
- Un électrocardiographe (ECG) (**Fig. 17**)
- Un dynamomètre (**Fig. 18**)
- Un ordinateur
- Un petit matériel pour le test de la contraction isométrique



**Fig. 15 : Salle des explorations fonctionnelles du SNA**



**Fig. 16 : Table d'inclinaison pour réaliser le test orthostatique**



**Fig. 17 : Electrocardiogramme :**



**Fig. 18 : Dynamomètre : Appareil permettant de relever les valeurs de tension artérielle systolique, diastolique et moyenne ainsi que la fréquence cardiaque.**

## II.2.2 Déroutement des différents tests d'exploration du SNA

Réputée difficile, l'appréciation de l'activité du SNA a été grandement facilitée par le développement de systèmes permettant une exploration clinique non invasive basée principalement sur l'enregistrement continu de la PA et de la FC.

### *II.2.2.1 Conditions techniques*

Pour assurer un enregistrement fiable de ces différents paramètres, il sera indispensable de respecter les conditions suivantes :

Le sujet doit être installé au calme avec un repos d'au moins 15 minutes avant le début de chaque test; il doit s'abstenir d'un effort intense, de prise d'excitants au moins deux heures avant le début du test et de prise de médicament pouvant interférer avec le SNA : les  $\beta$  bloquants,  $\beta$  mimétiques,  $\alpha 1$  bloquant,  $\alpha 2$  mimétiques, anticholinergiques, antidépresseur tricyclique et les cholinomimétique [35,63].

### II.2.2.2 Déroulement des tests

#### a) Préparation du patient (Fig. 19).



**Fig. 19 : Mise en place des électrodes de mesure d'ECGp et du tensiomètre**

On procède ensuite aux différentes manœuvres entrecoupées de périodes de repos dont quatre principales proposées par Ewing [64,65] encore détaillées par Philip Low [66] :

#### b) Test de Deep Breathing (DB) ou respiration profonde:

Il permet en général de tester le vague, Il existe une arythmie sinusale au décours du cycle respiratoire. Sous la dépendance du nerf vague, la FC s'accélère en début d'inspiration et diminue au cours de l'expiration. Cette variation de la FC est modifiée avec l'âge et en cas d'altération du SNA par  $\Sigma$ . Ce test évalue la fonction autonome en mesurant les modifications de FC

en réponse à une respiration contrôlée. Le résultat est exprimé en pourcentage :  $RR_{\text{maximal}} - RR_{\text{minimal}} / RR_{\text{minimal}}$ . Le résultat normal varie entre 25 et 50% suivant l'âge du sujet, il est généralement plus élevé chez le jeune [64,65]. Au cours du test, on demande au sujet de respirer à la fréquence de six respirations par minute (chaque inspiration et expiration = 5 secondes) (*Fig. 20*). L'examineur soulevait la main pour indiquer au patient le début de l'inspiration et la baissait pour l'expiration (*Fig. 21*). L'ECG était enregistré en continu pendant toute la durée du test à la vitesse de 25mm/s [67,68].

- Phase d'inspiration profonde (*Fig. 20*)



**Fig. 20 : Phase d'inspiration profonde du Test de Deep Breathing**

- Phase d'expiration profonde (*Fig. 21*)

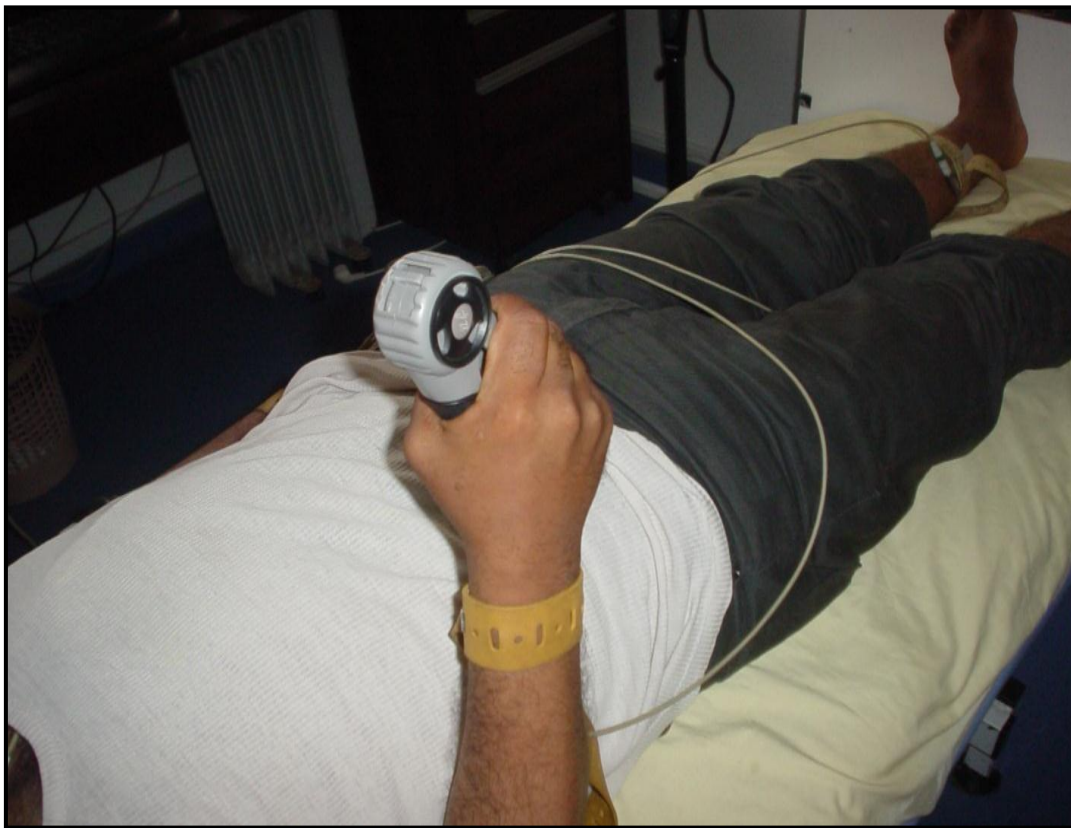


**Fig. 21 : Phase d'expiration profonde du Test de Deep Breathing**

c) Test de Hand Grip ou contraction isométrique de l'avant bras  
(Fig. 22)

Ce test permet d'explorer les fibres de petit calibre de la voie efférente de l'arc réflexe  $\Sigma$ . La contraction isométrique soutenue d'un groupe musculaire entraîne une augmentation de la PA. Après avoir mesuré la tension artérielle chez un sujet au repos, on lui demande d'effectuer un effort bref de préhension maximale d'un dynamomètre. On note la valeur indiquée sur le cadran du dynamomètre lors de cet effort maximal. Puis, on demande au sujet de serrer le dynamomètre à 30% de cette valeur maximale, mais en maintenant cet effort

pendant cinq minutes. La PA est mesurée à l'issue. La réponse physiologique est une élévation de la PA, notamment diastolique d'au moins 15 mmHg. L'absence d'augmentation de la PA diastolique est pathologique [66]. Le test recherche une réponse de la FC à 15 secondes pour la réponse vagale (X). La pression moyenne de la main à 50% de la pression maximale dure trois minutes et correspond à la réponse sympathique ( $\Sigma$ ) mesurée par la variation de la PA. Une réponse de 10% est considérée normale, au-dessus de 10% on parle d'hyperactivité, au-dessous de 10% on parle de déficience  $\Sigma$ .



**Fig. 22 : Le patient exerce une pression sur une pince au cours du Test de Hand Grip**

d) L'écho de stress (ES) :

Le patient lit en écoutant sa propre voix déjà enregistrée mais déphasée. Nous pouvons de ce fait mesurer l'activité  $\Sigma$  centrale  $\alpha$  et  $\beta$  selon la formule suivante en mesurant la variation de la PA (PA après stimulation – PA avant stimulation)/PA avant stimulation, de même pour la FC. Une réponse de 10% est considérée normale, au-dessus de 10% on parle d'hyperactivité, en dessous de 10% on parle de déficience  $\Sigma$ .

e) Test orthostatique (TO) (Fig. 16)

Il existe une variation physiologique de la PA lors du passage en orthostatisme. En position debout, la diminution de la pression sanguine systolique est compensée par une augmentation de la (FC), grâce au baroréflexe sinocarotidien. Ce test permet l'étude des paramètres (PA et FC) en orthostatisme prolongé comparés aux valeurs de décubitus, et peut durer de cinq à 45 minutes. Une baisse de la PA systolique de 20 mmHg et de PA diastolique de 10 mmHg et une PA systolique au-dessous de 94 mmHg, maintenue pendant au moins cinq minutes est considérée comme une hypotension orthostatique. Une augmentation de la FC de 30 battements ou plus pendant trois minutes est considérée comme un (POTS) selon Low [20,69]. Toute fluctuation de PA au-delà de 30 mmHg, ou de FC au-delà de 15 bat/min au repos (décubitus dorsal) ou en orthostatisme est considérée comme anomalie des barorécepteurs. La Société nord-américaine d'étude du système nerveux autonome (AAS) définit l'hypotension orthostatique comme la chute de 20 mmHg de la systole et/ou de 10 mmHg de la diastole trois minutes après le lever du patient. L'absence de majoration de la FC d'au moins 15 bat/min traduit dès lors une absence de

régulation para $\Sigma$ . Une hypotension orthostatique sans tachycardie compensatrice suffit d'emblée à définir une dysautonomie selon l'AAS [70].

### *II.2.2.3 Analyse statistique*

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écarts types, les variables qualitatives en effectifs et en pourcentages. La comparaison des variations quantitatives avant et après traitement est réalisée au moyen du test de Student. Une valeur de  $p \leq 0,05$  a été considérée comme significative. L'analyse a été réalisée par le logiciel SPSS version 13.

### *III. RESULTATS*

### **III.1 Analyse des signes fonctionnels de la dysautonomie avant et après traitement**

L'effet du phénobarbital sur les signes fonctionnels (SF) de la dysautonomie a été étudié sur N = 76 patients présentant une hyperactivité vagale (HAV) et ou hyperactivité sympathique (HAS). La moyenne d'âge était de  $41,7 \pm 13,9$  ans et le sex-ratio est égal à deux femmes pour un homme. Ces patients présentent des SF multiples et variés dominés par des troubles neurologiques (88,1%), l'intolérance orthostatique (84,7%), et les signes cardiovasculaires (79,6%).

Après traitement par le phénobarbital, on note une amélioration des SF de type grade 3 (Cf. tableau 7) chez plus de 50% des patients pour la plupart des signes : Intolérance orthostatique, troubles cardiovasculaires, troubles sudorovasomoteurs et une amélioration des troubles gastro-intestinaux chez plus de 70% des patients (tableau 8).

**Tableau 8 : Appréciation des Signes fonctionnels de la dysautonomie avant et après traitement**

<b>Signes fonctionnels</b>	<b>Fréquence des SF avant traitement (en%)</b>	<b>Fréquence d'amélioration des SF au grade 3, après traitement (en%)</b>
<b>A /Troubles neurologiques :</b>		
• Anxiété	88,1	52
• Nervosité extrême	79,6	46,1
• Céphalées	79,6	53,8
• Troubles visuels	71,1	50
• Faiblesse surtout au niveau des jambes	71,1	44,1
• Paresthésie	66,1	50
• Troubles de la cohérence	60,3	57,5
• Tremblement	55,9	43,7
<b>B/ Intolérance orthostatique :</b>		
• Troubles neurologiques (vertige, tremblement)	84,7	47,5
• Malaise au lever le matin	72,8	45,7
• Douleur cervicale	71,1	54
• Pâleur	66,1	50
• Malaise suite à une atmosphère chaude	64,4	52,2
• Sensation de tête vide	56,8	56,2
<b>C/ Troubles cardiovasculaires :</b>		
• Intolérance à l'effort	79,6	43,5
• Palpitation	76,2	44,4
• Fatigue excessive	67,7	50
• Dyspnée	67,2	41,6
• Inconfort thoracique	59,3	52,9
• Douleur thoracique atypique	59,3	47
<b>D/ Troubles gastro-intestinaux :</b>		
• Nausées	55,9	<b>70,3</b>
• Malaise post-prandial	52,5	<b>68,7</b>
<b>E/ Troubles sudoro-moteurs et troubles vaso-moteurs</b>		
• Bouffées de chaleurs	50,8	63,3

### **III.2 Etude de la réponse autonome aux différents tests de stimulation avant et après traitement**

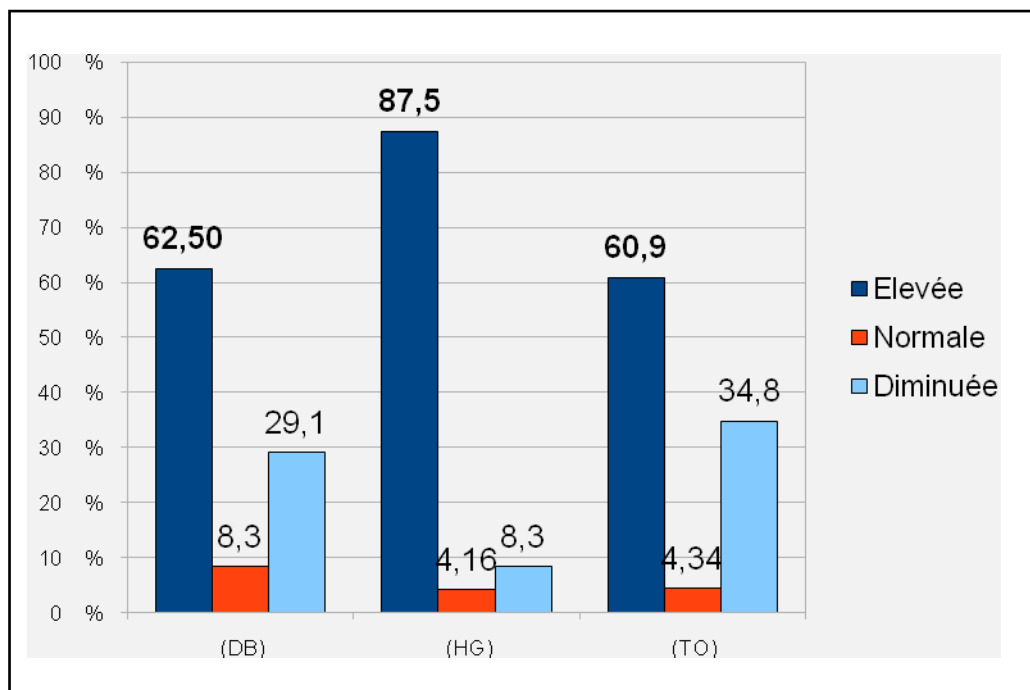
Avant Traitement, l'hyperactivité vagale est largement retrouvée chez 87,5% des patients lors du test du HG, chez 62,5% de patients lors du test de DB et chez 60,9% de patients lors du TO.

La réponse concernant les stimulations sympathiques  $\Sigma$ , montre que 70.8% de patients ont une hyperactivité sympathique  $\alpha$  périphérique ( $\alpha\Sigma p$ ) mesurée par le test du HG. L'activité sympathique  $\alpha$  centrale ( $\alpha\Sigma c$ ) mesurée à l'ES est augmentée dans 83,3% des cas. L'activité sympathique  $\beta$  centrale ( $\beta\Sigma c$ ) mesurée par le même test est augmentée dans 54,1% des cas (Tableau 9) (*Fig.23;24*). A l'issue de ces résultats, on distingue alors deux groupes de patients :

- Un groupe de patients présentant une hyperactivité vagale dominante, comprenant la majorité des patients (N=16) et chez lequel on a comparé, avant et après traitement, la réponse vagale et la FC de base et la FC maximale enregistrées au cours du TO.
- Un groupe de patients présentant une hyperactivité sympathique dominante (N=13) et chez qui on a comparé, avant et après traitement, les réponses sympathiques  $\alpha\Sigma p$ ,  $\alpha\Sigma c$  et  $\beta\Sigma c$  et la PA de base et la PA maximale enregistrées au cours du TO.

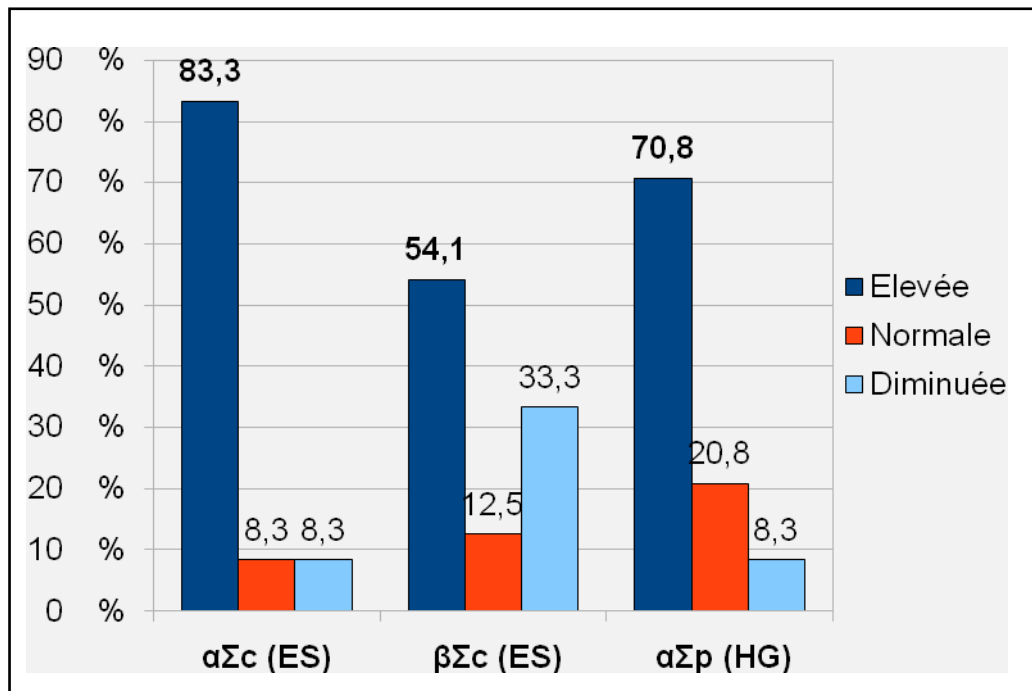
**Tableau 9 : Appréciation (en%), élevée, normale, diminuée de la réponse vagale, sympathique  $\alpha$  périphérique ( $\alpha\Sigma p$ ), sympathique  $\alpha$  centrale ( $\alpha\Sigma c$ ) et sympathique  $\beta$  centrale ( $\beta\Sigma c$ ) chez nos patients avant traitement**

Activités	Tests	Élevée (%)	Normale (%)	Diminuée (%)
Vagale	Test de respiration profonde	62,5	8,3	29,1
	Test de pression manuelle	87,5	4,1	8,3
	Test orthostatique	60,9	4,3	34,8
$\alpha \Sigma$ périphérique	Test de pression manuelle	70,8	20,8	8,3
$\alpha \Sigma$ centrale	Echo de stress	83,3	8,3	8,3
$\beta \Sigma$ centrale	Echo de stress	54,1	12,5	33,3



**Fig. 23 : Réponse vagale lors des différents tests de stimulation chez nos patients avant traitement.**

**DB: test de Deep Breathing; HG : test de Hand- grip; TO: test orthostatique**



**Fig. 24 : Réponses sympathiques :  $\alpha$  centrale ( $\alpha\Sigma c$ ),  $\beta$  centrale ( $\beta\Sigma c$ ) et  $\alpha$  périphérique ( $\alpha\Sigma p$ ) lors des différents tests de stimulation chez nos patients avant traitement**

**ES : Test de l'écho de stress; HG: test de Hand-grip**

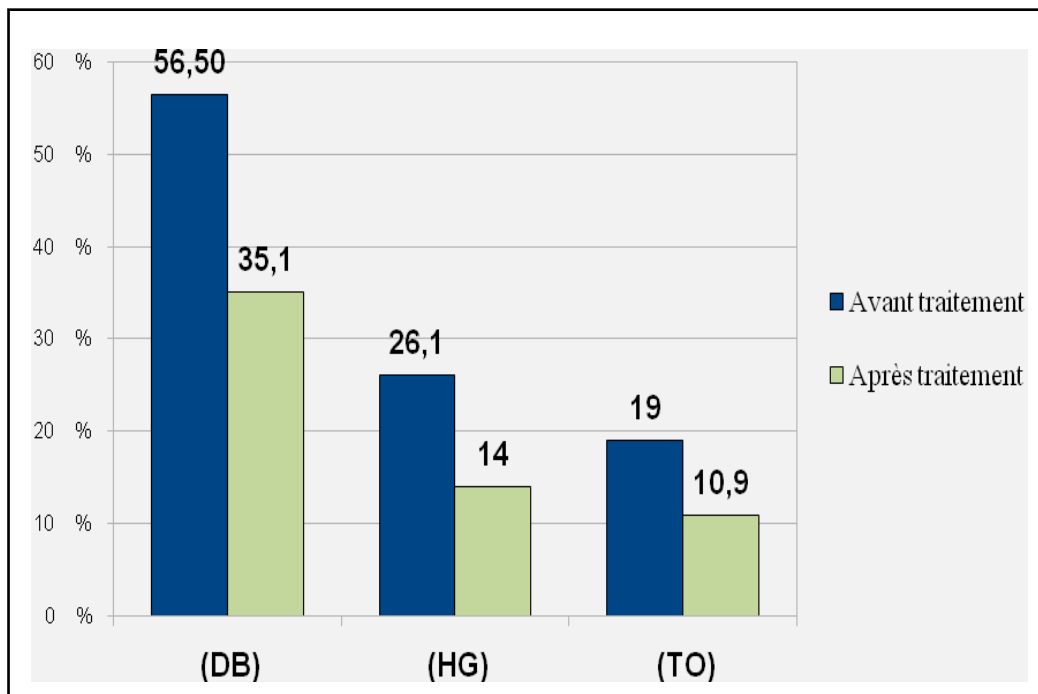
### III.2.1 L'analyse de la réponse autonome chez le groupe avec HAV avant et après traitement

#### III.2.1.1 La réponse vagale

La comparaison de l'activité vagale chez le groupe avec hyperactivité vagale, avant et après traitement, est exposée dans (le tableau 10) (**Fig.25**). Après traitement, la réponse vagale a significativement diminuée ( $p < 0.05$ ) pour se situer aux alentours de la normale (30% au DB, 10% au HG et à l'ES) et ceci aux différents tests de stimulation.

**Tab.10 : Comparaison de la réponse vagale (en%) obtenue au test de la respiration profonde (DB), au test de la contraction isométrique (HG) et au test d'orthostatisme (TO) avant et après traitement au phénobarbital. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ;  $p < 0.05$  est considéré comme significatif**

N=16	DB (%)	HG (%)	T0 (%)
Avant traitement	56,5 $\pm$ 31	26,1 $\pm$ 11,6	19 $\pm$ 12,7
Après traitement	35,1 $\pm$ 10,7	14 $\pm$ 6,7	10,9 $\pm$ 7
p	0,02	0,01	0,04



**Fig. 25 : Comparaison de la réponse vagale (en%) obtenue au test de la respiration profonde (DB), au test de la contraction isométrique (HG) et au test d'orthostatisme (TO) avant et après traitement au phénobarbital.**

III.1.2.2 La FC de base et la FC maximale enregistrées au cours du test orthostatique

Après traitement, il n'y avait pas de variation significative de la FC de base et la FC maximale enregistrées au cours du TO.  $P = 0.4$  et  $p = 0.2$  respectivement (tableau 11).

**Tab.11: Comparaison de la fréquence cardiaque de base (FC) et la (FC) maximale (en bat/min) obtenues au test d'orthostatisme avant et après traitement au phénobarbital.**

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ;  $p < 0.05$  est considéré comme significatif

N=16	FC de base (bat/min)	FC maximale (bat/min)
Avant traitement	65 $\pm$ 10	87,2 $\pm$ 13,4
Après traitement	62,6 $\pm$ 8,2	81,4 $\pm$ 9,4
p	0,4	0,2

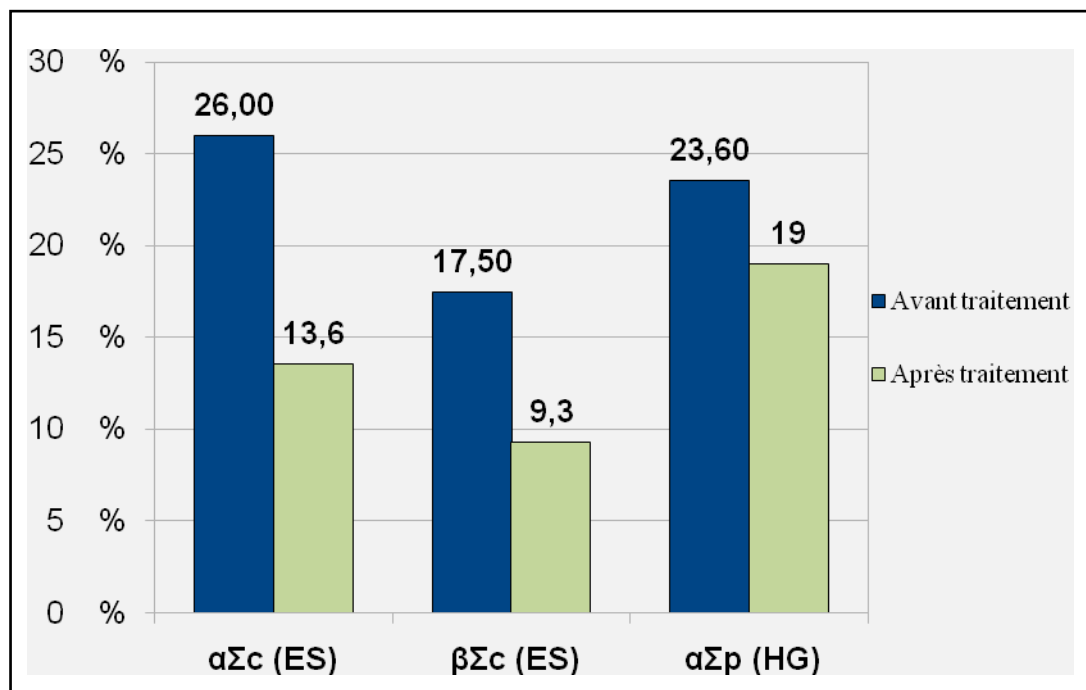
III.2.2 L'analyse de la réponse autonome chez le groupe avec HAS avant et après traitement

III.2.2.1 les réponses sympathiques  $\alpha$  périphérique,  $\alpha$  centrale et  $\beta$  centrale

La comparaison des activités  $\Sigma \alpha$  périphérique,  $\alpha$  centrale et  $\beta$  centrale avant et après traitement est exposée dans (le tableau 12) (*Fig. 26*). Après traitement, les réponses sympathiques centrales  $\alpha\Sigma c$  et  $\beta\Sigma c$  ont significativement diminuées  $p < 0.05$  au test de l'ES pour se situer aux alentours de la normale (10% à l'ES). Cependant pour la réponse sympathique  $\alpha$  périphérique  $\alpha\Sigma p$ , il n'y avait pas de variation significative,  $p = 0.2$ .

**Tab.12 : Comparaison des Réponses sympathiques (en%) : alpha sympathique périphérique ( $\alpha\Sigma p$ ) obtenue auHG, alpha sympathique centrale ( $\alpha\Sigma c$ ) et béta sympathique centrale ( $\beta\Sigma c$ ) obtenues à l'écho de stress avant et après traitement au phénobarbital. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ;  $p < 0.05$  est considéré comme significatif**

N=13	$\alpha\Sigma p$ (%)	$\alpha\Sigma c$ (%)	$\beta\Sigma c$ (%)
Avant traitement	23,6 $\pm$ 11,4	26 $\pm$ 3,8	17,5 $\pm$ 7,3
Après traitement	19 $\pm$ 8,6	13,6 $\pm$ 3,7	9,3 $\pm$ 5,7
P	0, 2	0,00	0,05



**Fig. 26 : Comparaison des Réponses sympathiques (en%) : alpha sympathique centrale ( $\alpha\Sigma c$ ), béta sympathique centrale ( $\beta\Sigma c$ ) obtenues à l'écho de stress et alpha sympathique périphérique ( $\alpha\Sigma p$ ) obtenue au HG avant et après traitement au phénobarbital.**

III.2.2.2 la PA de base et la PA maximale enregistrées au cours du test orthostatique

Après traitement, il n'y avait pas de variation significative de la PA de base et maximale enregistrées au cours du TO.  $P = 0.1$  et  $p = 0.17$  respectivement (tableau 13).

**Tab.13: Comparaison de la pression artérielle de base (PA) et (PA) maximale (en mmHg) obtenues au test d'orthostatisme avant et après traitement au phénobarbital.**

**Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart type ;  $p < 0.05$  est considéré comme significatif**

N=13	PA de base (mmHg)	PA maximale (mmHg)
Avant traitement	117,2 $\pm$ 7,3	130,2 $\pm$ 11,9
Après traitement	111,6 $\pm$ 9,3	122,7 $\pm$ 13,1
p	0,1	0,17

## *IV. DISCUSSION*

L'effet du PHP sur les SF de la dysautonomie a été étudié chez 76 patients présentant un dysfonctionnement du système nerveux autonome de type hyperactivité vagale et / ou hyperactivité sympathique ( $\alpha$ ), ( $\beta$ ) centrales ou périphérique diagnostiqué à l'aide des tests de la réactivité cardiovasculaire. La moyenne d'âge était de  $41,7 \pm 13,9$  ans et le sex-ratio était égal à deux femmes pour un homme.

Les signes fonctionnels de la dysautonomie observés chez les malades avant traitement ont été très variables. Les troubles cardiovasculaires de type palpitations et d'intolérance à l'effort, l'anxiété et les troubles neurologiques sont rapportés par la majorité de nos patients ( 85%), les troubles gastro-intestinaux et sudorovasomoteurs, ont été retrouvés chez la moitié des patients, mais les troubles génito-urinaires et sexuels ont été faiblement notés. Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par des études menées sur des patients avec syndromes dysautonomiques, où la symptomatologie fonctionnelle comprenait une variété de signes tels que : l'intolérance orthostatique, la dyspnée, l'intolérance à l'effort, les Palpitations et les céphalées [71,72]. L'évaluation de l'amélioration de la symptomatologie fonctionnelle chez nos patients après traitement est basée sur l'opinion du malade et sur son degré de satisfaction [73,74]. La littérature rapporte que les questionnaires centrés sur le patient jouent un rôle important dans la mesure des résultats en pratique médicale [75]. Cependant, la satisfaction est un indicateur imparfait de l'amélioration, sa sensibilité est forte mais sa spécificité est faible. En effet, plusieurs études ont observé que le degré de satisfaction des patients ne dépendait pas uniquement de l'intensité des symptômes ressenties par le malade [74,76,77,78,79, 80,81]. La communication, l'affichage par les soignants d'une

volonté de soulager le patient, la prise en charge des effets secondaires du traitement sont également des critères impliqués dans le degré de satisfaction. Celle-ci doit donc être utilisée en association avec d'autres critères d'évaluation du résultat pour le patient. Dans notre travail et suite à l'opinion des malades sur l'efficacité du traitement on a établi des grades d'amélioration. Les résultats après traitement par le PHP ont montré un effet bénéfique de ce médicament sur la symptomatologie fonctionnelle de la dysautonomie. Ainsi, on a rapporté une amélioration de type grade 3 (forte amélioration) chez plus de la moitié des patients pour la plupart des signes : troubles d'intolérance orthostatique, cardiovasculaires, sudoro-vasomoteurs ; et chez 70% des patients pour les troubles gastro-intestinaux. Ces résultats concordent avec les données de la littérature quant à l'effet du phénobarbital sur les troubles fonctionnels de la dysautonomie [15]. En effet il est rapporté que le phénobarbital corrige les désordres caractérisés par une tension nerveuse et une réponse autonome exagéré, les désordres ménopausiques (bouffées de chaleur, sueur, agitation, et insomnie), les désordres cardiovasculaire (palpitation, tachycardie), les perturbations vaso-motrices ainsi que les troubles gastro-intestinaux ( hypermotilité, hypersécrétion, estomac nerveux, diarrhée, constipation...)[15]. Grâce à l'exploration du SNA, on a pu diagnostiquer des dysrégulations autonomiques tel que l'hyperactivité vagale, l'hyperactivité sympathique ( $\alpha$ ), ( $\beta$ ) centrales ou périphérique. Dans ce travail, la réponse vagale a été appréciée à l'aide d'une série de tests : Test de la respiration profonde (DB), la pression manuelle (HG) et le test orthostatique (TO). Leur analyse a mis en évidence la présence d'une hyperactivité vagale chez 87,5% de patients au test du HG, chez 62,5% au test de DB et chez 60,9% au test de TO. Ces résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans une étude similaire du profil autonome où l'analyse

des différents tests avait montré une hyperactivité vagale chez 93% au HG, chez 63% des patients au DB, et chez 100% au TO [81]. Une hyperactivité sympathique  $\alpha$  périphérique a été observée chez 70.8% des patients au test de HG contre 63% pour l'étude antérieure [81]. L'activité sympathique  $\alpha$  centrale était augmentée dans 83,3% des cas et l'activité sympathique  $\beta$  centrale était élevée dans 54,1% des cas à l'ES. Des résultats proches de ceux-ci ont été rapportés par l'étude antérieure où l'activité sympathique  $\alpha$  centrale était augmentée dans 76% des cas et l'activité sympathique  $\beta$  centrale était élevée dans 83% des cas [81]. Cette hyperactivité mixte vagale et  $\Sigma$  s'explique par le fait que l'activité vagale augmenterait probablement pour compenser l'augmentation de l'activité  $\Sigma$ . Par ailleurs l'activité vagale élevée pourrait être à l'origine des symptômes neurosensoriels décrits par les patients [72].

Après traitement la réponse vagale a été significativement diminuée  $p < 0.05$  et ceci aux différents tests de stimulation. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par la littérature quant à l'effet du phénobarbital sur l'activité vagale. Ainsi le phénobarbital réduit cette activité en amortissant les centres corticaux [15, 82]. Cependant dans une autre étude, il a été rapporté que le phénobarbital altère de façon non significative la décharge vagale au niveau cardiaque [13]. L'amélioration des signes fonctionnels serait due à la réduction de l'activité vagale. En effet, des études sur les animaux de laboratoire ont prouvé que le phénobarbital cause la réduction de la tonalité et de la contractilité de l'utérus, des uretères, et du réservoir souple urinaire et réduit les vomissements [15,82,83].

Les réponses sympathiques  $\alpha$  et  $\beta$  centrales ont été significativement diminuées après traitement  $p < 0.05$ . Ces résultats concordent avec ceux de la littérature

quant à l'effet du phénobarbital dans la diminution de la décharge postganglionnaire sympathique au niveau cardiaque [13], la réduction de l'activité du nerf sympathique et le taux des catécholamines sanguines [84, 85, 86, 87], ainsi que la réduction du reflexe spinal et supraspinal qui constituent la réponse sympathique [11,12]. Cependant il n'y avait pas de variation significative pour la réponse sympathique  $\alpha$  périphérique ( $p = 0.2$ ), pour la FC de base et la FC maximale ( $p = 0.4$  et  $p = 0.2$ ) respectivement ni pour la PA de base et la PA maximale ( $p = 0.1$  et  $p = 0.17$ ) respectivement. Ces résultats sont différents de ceux décrits par la littérature rapportant que le phénobarbital déprimerait la FC et la PA [13], diminuerait le flux sanguin durant l'hypertension [91,92,93], supprimerait les crêtes hypertensives et atténuerait l'augmentation de la PA moyenne [91,94,95].

Pour le mécanisme d'action du phénobarbital proposé dans la réduction de l'activité sympathique, il a été décrit dans une étude qui a eu pour objectif d'examiner si l'action anxiolytique des drogues agissant sur le complexe GABA/BZD receptor chloride channel peut être liée au système noradrénergique du cerveau. Cette étude a établi que l'interaction des barbituriques avec le complexe GABA/BZD receptor chloride channel pourrait bloquer l'augmentation des métabolites de la noradrénaline et atténuerait ainsi le stress induit par le système noradrénergique [12]. Une autre étude a montré que le phénobarbital agit de façon sélective au niveau des synapses en reproduisant l'effet du GABA, il aurait une action GABA-LIKE [13, 88,89]. Il est rapporté également que le phénobarbital préviendrait le dysfonctionnement autonome [13], et corrigerait certaines formes hyperadrénergiques des dysautonomies telles que le postural tachycardia orthostatic syndrome (POTS) [14, 90].

## *V. CONCLUSION*

Au terme de notre travail, nous remarquons que grâce à l'exploration du SNA on a pu mettre en évidence des anomalies du profil autonome. Ces anomalies sont dominées par l'hyperactivité vagale. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration des signes fonctionnels chez plus de 50% des patients qui ont une dysrégulation autonome à l'issue des tests de stimulation et surtout une diminution significative aussi bien de la réponse vagale chez le groupe ayant une hyperactivité vagale que celle des réponses sympathiques centrales chez le groupe ayant une hyperactivité sympathique après traitement par le phénobarbital. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature quant à l'effet du phénobarbital sur le traitement des dysrégulations autonomiques avec un impact économique certain pour le patient ; le médicament ne coûte que 15 DH. Enfin il est important de rappeler que l'exploration du SNA est un domaine promis à un bel avenir puisqu'il intéresse un grand nombre de spécialités et de pathologies d'où la nécessité de la remise à niveau du laboratoire d'exploration du SNA au standard international lui permettant d'accompagner le progrès scientifique.

### **Limites de travail**

Nombreuses sont les difficultés qu'on a rencontré pour la mise en œuvre de ce travail. Certaines concernent les patients d'autres le déroulement des explorations du SNA. Le manque de coopération des patients dans le développement des travaux de recherche était l'obstacle majeur rencontré au cours de cette étude. En effet certains d'eux refusent la prise du traitement, d'autres d'accepter le contrôle après traitement.

Pour les tests d'exploration, le seul problème était le coût. En effet les tests d'exploration du SNA coûtent 1000 DH, donc on ne peut pas les faire à

l'ensemble des patients. De ce fait l'étude de l'impact thérapeutique après correction du profil autonome demande un budget conséquent.

## **Perspectives**

Cette étude mérite d'être menée avec un effectif plus important de patients pouvant tous bénéficier des tests d'exploration du SNA, aussi bien avant qu'après traitement . En effet, cela pourrait apprécier plus justement l'effet du phénobarbital sur le profil autonome. D'un point de vue scientifique, cette étude aurait un intérêt certain puisque pionnière du genre au niveau national et international et qu'elle pourrait faire l'objet de publications dans les revues nationales et internationales. D'autre part, l'impact économique certain de ces trouvailles souligne la nécessité d'une collaboration étroite entre le laboratoire d'exploration du SNA, la faculté, et le laboratoire pharmaceutique commercialisant le phénobarbital.

# *RESUMES*

## **RESUME**

**Titre :** Effet du phénobarbital à faible dose sur le système nerveux autonome (SNA) : Intérêt de l'exploration du système neurovégétatif avant et après traitement

**Auteur :** Fatima Zahra HAJOUI

**Mots-clés :** Phénobarbital – Système Nerveux Autonome – Signes fonctionnels – Hyperactivité vagale – Hyperactivité sympathique – Hypertension artérielle.

**Objectifs du travail :** Ce travail vise à rechercher un effet bénéfique éventuel du phénobarbital dans le traitement (TTT) de dysautonomies (DSA). À une dose de 30mg/j pendant 3mois.

**Patients et méthodes :** Le groupe (G) d'étude comprenait 76 patients d'âge moyen  $41,7 \pm 13,9$  ans avec une prédominance féminine de 70%, et chez qui on a procédé à l'étude des signes fonctionnels (SF) avant et après TTT, associée à l'exploration du SNA comprenant les tests suivantes : la respiration profonde (DB), le test de Hand Grip (HG), l'écho de stress (ES) et le test d'orthostatisme (TO). Le résultat des tests a permis de distinguer deux (G) : un avec hyperactivité vagale (HAV), l'autre avec hyperactivité sympathique (HAS). Ces patients (n:76) ont jugé le degré d'amélioration de leurs SF après TTT selon les grades suivants : amélioration absente : grade 0; faible : grade 1; modérée : grade 2 ; forte : grade 3. Le deuxième test d'exploration du SNA (n: 24)

**Résultats et discussion :** L'appréciation des SF de la DSA avant TTT a montré une symptomatologie polymorphe. Après TTT l'amélioration fonctionnelle était de grade 3 chez plus de 50% des patients. Les réponses des réflexes autonomiques cardiovasculaires avant et après TTT (n : 24) ont été les suivants : chez le (G) ayant une HAV et ceci aux différents tests de stimulation vagale (X) :  $56,5 \pm 31$  vs  $35,1 \pm 10,7$  ( $p < 0.02$ ) au test de DB,  $26,1 \pm 11,6$  vs  $14 \pm 6.7$  ( $p < 0.01$ ) au test de HG,  $19 \pm 12,7$  vs  $10,9 \pm 7$  ( $p < 0.04$ ) au test de TO. Chez le (G) ayant une HAS, les réponses au test de l'ES :  $\alpha \Sigma$  centrale :  $26 \pm 3,8$  vs  $13,6 \pm 3.7$  ( $p < 0.05$ ) et  $\beta \Sigma$  centrale  $17,5 \pm 7,3$  vs  $9,3 \pm 5,7$  ( $p < 0.05$ ). Cependant, il n'y avait pas de variation significative pour la réponse  $\alpha \Sigma$  périphérique ( $23,6 \pm 11,4$  vs  $19 \pm 8,6$ ).

**Conclusion :** Les résultats de cette étude ont montré une amélioration des SF chez plus de 50% des patients qui ont une DSA à l'issue des tests de stimulation et surtout une diminution significative aussi bien de la réponse X chez le (G) ayant une HAV que celle des réponses  $\Sigma$  centrales chez le (G) ayant une HAS.

## **SUMMARY**

**Title:** Effect of low-dose Phenobarbital on the autonomic nervous system: Interest in the exploration of the autonomic nervous system before and after treatment.

**Author:** Fatima Zahra HAJOUI

**Keywords:** Phenobarbital - autonomic nervous system - functional signs -vagal overactivity - sympathetic overactivity -arterial hypertension

**Aim of study:** This work aims to find a possible beneficial effect of phenobarbital in the treatment (TTT) of dysautonomia (DSA). At a dose of 30 mg/day for 3 months.

**Patients and methods:** The group (G) study included 76 patients of average age 41,  $7 \pm 13.9$  years with a female predominance of 70%, and in whom we conducted the study of functional signs (SF) before and after TTT, associated with the exploration of the SNA includes the following tests: deep breathing test (DB), Hand Grip (HG), a mental stress (ES) and the orthostatic test (TO). The test results allowed to distinguish two (G): one with a vagal overactivity (HAV), the other with sympathetic overactivity (HAS). These patients (n = 76) rated the degree of improvement in their SF after TTT according to the following grades: absent enhancement: grade 0, low: grade 1, moderate: grade 2; high: grade 3. The second exploration test of the SNA (n: 24).

**Results and discussion:** Assessment of the SF of the DSA before TTT showed polymorphic symptoms. Functional improvement after TTT was in grade 3 at more than 50% of patients. The responses of the autonomic cardiovascular reflexes before and after TTT (n = 24) were as follows: in the (G) with HAV and this for different vagal stimulation tests (X):  $56.5 \pm 31$  vs  $35.1 \pm 10.7$  (p <0.02) at DB test,  $26.1 \pm 11.6$  vs  $14 \pm 6.7$  (p <0.01) in HG test,  $19 \pm 12.7$  vs  $10.9 \pm 7$  (p <0.04) with the TO test. In the (G) with HAS, the answers to the (ES) test: Central  $\alpha \Sigma$ :  $26 \pm 3.8$  vs  $13.6 \pm 3.7$  (p <0.05) and  $\beta \Sigma$  Central vs  $17.5 \pm 7.3$  vs  $9.3 \pm 5.7$  (p <0.05). However, there was no significant variation in the response of peripheral activity  $\alpha \Sigma$  ( $23.6 \pm 11.4$  vs  $19 \pm 8.6$ ).

**Conclusion:** The results of this study showed an improvement of SF in more than 50% of patients who have a (DSA) at the end of stimulation tests, and especially a significant decrease both in the vagal response in the (G) with HAV than the central sympathetic responses in the (G) with HAS.

## ملخص

**العنوان:** تأثير الفينوباربيتال بجرعة منخفضة على الجهاز العصبي المستقل: الفائدة من استكشاف الجهاز العصبي المستقل قبل وبعد العلاج.

**من طرف:** فاطمة الزهراء حجوي

**الكلمات الأساسية:** الفينوباربيتال - الجهاز العصبي المستقل - العلامات الوظيفية - فرط النشاط الودي - فرط النشاط الودي - ارتفاع الضغط الدموي

**أهداف الدراسة:** يهدف هذا العمل إلى البحث عن فعالية محتملة للفنوباربيتال في علاج اختلال الجهاز العصبي المستقل وذلك باستعمال الجرعة التالية 30 ملغ/يوم لمدة 3 أشهر.

**مرضى وأساليب:** شملت مجموعة (م) الدراسة 76 مريضاً متوسط أعمارهم  $41,7 \pm 9,13$  عاماً مع غلبة الإناث بنسبة 70% والذين تمت دراسة العلامات الوظيفية (ع و) لاختلال الجهاز العصبي المستقل (أ ع م) عندهم قبل وبعد العلاج. مع إجراء اختبارات استكشاف الجهاز العصبي المستقل. الاختبارات المنجزة هي كتالي: التنفس العميق، الضغط الودي، الجهد الذهني واختبار القيام. مكنت نتائج الاختبارات من التمييز بين مجموعتين: (م) أظهرت فرط في نشاط الجهاز العصبي الودي (ف ن و) وأخرى فرط في نشاط الجهاز العصبي الودي (ف ن و) وقد قام هؤلاء المرضى بتقييم درجة التحسن في (ع و) لديهم بعد العلاج وفقاً للدرجات التالية: تحسن غائب: المرتبة 0، ضعيف المرتبة 1، متوسط: المرتبة 2، عالي: المرتبة 3. الإستكشاف الثاني للجهاز العصبي المستقل (م: 24) .

**نتائج ومناقشة:** أظهر تقييم للعلامات الوظيفية قبل العلاج أن هؤلاء المرضى قد اظهروا (ع و) متعددة. وكان التحسن الوظيفي (م: 76) بعد العلاج من المرتبة 3 عند أكثر من 50% من المرضى. وأظهر تحليل لمختلف الاختبارات قبل وبعد العلاج (م: 24) النتائج التالية: بالنسبة لمجموعة الفرط في نشاط الجهاز العصبي الودي، كانت إجابة النشاط الودي كالتالي:  $56,5 \pm 31$  مقابل  $35,1 \pm 10,7$  (پ)  $<0,02$  في اختبار التنفس العميق،  $26,1 \pm 11,6$  مقابل  $14 \pm 6,7$  (پ)  $>0,01$  في اختبار الضغط الودي و  $12,7 \pm 19$  مقابل  $7 \pm 10,9$  (پ)  $>0,04$  في اختبار القيام. أما بالنسبة لمجموعة الفرط في نشاط الجهاز العصبي الودي كانت إجابة النشاط الودي في اختبار الجهد الذهني كالتالي: نشاط الوحدة الودية المركزية (أ)  $26 \pm 3,8$  مقابل  $13,6 \pm 3,7$  (پ)  $>0,05$ ، الوحدة الودية المركزية (ب)  $17,5 \pm 7,3$  مقابل  $9,3 \pm 5,7$  (پ)  $>0,05$ . إلا أنه لم يسجل اختلاف كبير في نشاط الوحدة الودية المحيطية (أ)  $23,6 \pm 11,4$  مقابل  $19 \pm 8,6$ .

**خاتمة.** أظهرت نتائج هذه الدراسة تحسناً في (ع و) في أكثر من 50% من المرضى الذين لديهم (أ ع م)، وخاصة انخفاض ملحوظ في كل من الاستجابة الودية والودية المركزية.



*TRAVAUX  
COMMUNIQUES*

Ce travail a été déjà communiqué aux journées de la recherche et des sciences pharmaceutiques (SRPOO) d' Oujda et obtenant le 2ème prix. IL fera l'objet d'un article en cours de finalisation:

**Titre :** Effet du phénobarbital à faible dose sur le système nerveux autonome (SNA) : Intérêt de l'exploration du système neurovégétatif avant et après traitement

**Auteurs :** Hajoui FZ, Abouddrar S, Coghlan L, Jroundi I, Bouchara L, Cherrah Y, BenjellounH

*REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES*

- [1] **Low PA, Suarez GA, Benarroch EE.** Clinical autonomic disorders: classification and clinical evaluation. In: Low PA, ed. Clinical autonomic disorders. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p : 3-15
- [2] **Shy M, Drager GA.** A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinico-pathologic study. Arch Neurol 1960; 3: 511-27
- [3] **Grubb BP, Karas B.** Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System Associated with Orthostatic Intolerance: An Overview of Classification, Clinical Evaluation, and Management. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22(5):798-810.
- [4] **Bannister R, Mathias CJ.** Editors: Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. 3rd Edition. ISBN 0-19-2622196, Oxford University Press, Oxford, 1992.
- [5] **Généreau T, Wazières B, Lortholary O.** Ab. Médecine clinique. Edition 2006 EAN : 9782294835322. p : 112-116
- [6] **Low PA.** Laboratory evaluation of autonomic function. In: Low PA, ed. Clinical autonomic disorders. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. P : 179-208
- [7] **Assessment:** clinical autonomic testing report of the therapeutic and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. Neurology 1996; 46: 873-80
- [8] **Navarroa V, Mazoitb JX.** Drugs for status epilepticus treatment. Rev Neurol (Paris) 2009; 165(4) : 355-65.
- [9] **Faure S.** Les barbituriques. Actualités pharmaceutiques 2008 ; 47(475) : 43-45
- [10] La monographie du phénobarbital accessible sur le site : <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm> ?

- [11] **Schlosser W, Franco S, Sigg EB.** Differential attenuation of somatovisceral and viscerosomatic reflexes by diazepam, phenobarbital and diphenylhydantoin. *Neuropharmacology*1975; 14(7): 525-531
- [12] **Ida Y, Tsuda A, Tsujimaru S, Satoh M, Tanaka M.** Pentobarbital attenuates stress induced increases in noradrenaline release in specific brain regions of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 36(4): 953-6.
- [13] **Lathers C. M, Schraeder P. L, Carnel S. B.** Neural mechanisms in cardiac arrhythmias associated with epileptogenic activity: the effect of phenobarbital in the cat. *Life Sciences*1984; 34(20): 1919-1936
- [14] **Robertson D, Jordan J, Shannon JR, Black BK, Paranjape SY, Barwise J.** *Primer on the Autonomic Nervous System.* 2ème ed. NewYork : Academic Press 2004, p : 1-386
- [15] La monographie du luminal accessible sur drugs information online <http://www.drugs.com/monograph/luminal.html>
- [16] **Bakewell S.** The Autonomic Nervous System. Update in anaesthesia1995; 5(6): 1-2
- [17] **Robert W. Levenson** Autonomic Nervous System Differences Among Emotions .*Psychological Science* January 1992 ; 3(1) : 23-27
- [18] **R Robert.** Le système nerveux végétatif. Anatomie du métamère végétatif. *Réadaptation Méd Phys* 1995; 38 : 169-173
- [19] **Rouvière H, Delmas A.** Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. 5ème éd. Tome 4. Système nerveux centrale, voies et centres nerveux. Paris : Masson, P : 118-125
- [20] **Serratrice G, Verschueren A.** Système nerveux autonome .*EMC neurologie* 2005; 2(1) : 55-80

- [21] **Appenzeller O, Oribe E.** The Autonomic Nervous System: An Introduction to Basic and Clinical Concepts. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science 1997.
- [22] **Bannister R, Mathias CJ.** Introduction and classification of autonomic disorders. In: Mathias C, Bannister R, eds. Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. Oxford, UK: Oxford Press 1999: 17-22.
- [23] **Boutillier B, Outrequin G.** Système nerveux végétatif .Anatomie humaine accessible sur le site <http://www.anatomie-humaine.com/Systeme-nerveux-vegetatif.html>
- [24] **Mathias CJ.** Disorders of the autonomic nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors, Neurology in clinical practice, 3<sup>rd</sup> ed. Boston: Butterworth- Heinemann 2000, p: 2131-65.
- [25] **Spalding JM.** The autonomic nervous system. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors, Handbook of clinical neurology. Amsterdam: Elsevier 1969, p : 107-27.
- [26] **V. Le Rolle, A. Hernandez a, P.-Y. Richard b, J. Buisson b, G. Carrault.** A Modélisation Bond Graph du système cardiovasculaire pour l'étude du système nerveux autonome ITBM-RBM 2005 ; 26 :333-343
- [27] **Vermeiren C, Vey G, Médigue M.** Régulation du système cardiovasculaire par le système nerveux autonome à court terme : une revue des modèles. Programme 5 : traitement du signal, automatique et productique. Projet Sosso Rapport de recherche 1995 ; 2592 : 1-30
- [28] **Young RR, Asbury AK, Adams RD, Corbett IL.** Pure autonomic neuropathy. Neurology 1972;22:251-5.

- [29] **Serratrice G.** Pandysautonomie aiguë. Paris : Elsevier. Encycl Méd Chir, Neurologie 2000 ; 17-171-A-40, p.6
- [30] **Low PA, Dyck PJ, Lambert EH, Brimijoin WS, Trautmann JC, Malagelada JR, et al.** Acute pandysautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 1983;13:412-7.
- [31] **Goldstein DS, Holmes C, Cannon 3rd RO, Eisenhofer G, Kopin IJ.** Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997;336:696-702.
- [32] **Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K.** Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999; 246: 893-8.
- [33] **Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, et al.** The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1008-14.
- [34] **Ewing DJ, Clarke BF.** Diabetic autonomic neuropathy; a clinical view point. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AL, Porte D, editors, *Diabetic neuropathy Philadelphia: WB Saunders* 1987, p. 66-88.
- [35] **Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF.** The value of cardiovascular autonomic function tests: 10-years experience in diabetes. *Diabetes care* 1985; 8: 491-498
- [36] **Muszkat M, Sofowora GG, Wood AJJ, Stein CM.** Alpha-2 adrenergic receptor-induced vascular constriction in blacks and whites. *Hypertension* 2004; 43: 31-35.
- [37] **Shannon JR, Flattem NI, Jordan J et al (2000).** Orthostatic intolerance and orthostatic tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Eng J Med* 2000; 342: 541-549

- [38] **Boden G, Hoeldtke RD.** Nerves, fat, and insulin resistance. *N Eng J Med* 2003; 249:1966-1967.
- [39] **Greer CM, Pinkston JO, Baxter JH Jr, Brannon ES.** Nor-epinephrine - (3, 4-dihydroxyphenyl) - $\beta$ -hydroxyethylamine as a possible mediator in the sympathetic division of the autonomic nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 1938; 62:189- 227.
- [40] **Ertl AC, Diedrich A, Biaggioni I, Levine BD, Robertson RM, Cox JF, Zuckerman JH, Pawelczyk JA, Ray CA, Buckey JC Jr, Lane LD, Shiavi R, Gaffney FA, Costa F, Holt C, Blomqvist CG, Eckberg DL, Baisch FJ, Robertson D.** Human muscle Sympathetic nerve activity and plasma noradrenaline kinetics in space. *J.Physiology* 2002; 538:321-329.
- [41] **Simonson W.** Pharmacists role in recognizing and managing patients with insomnia. *Pharm Times*2004; 70(1): 1-8.
- [42] **Kevin T. Bain, PharmD, BCPS, CGP.** Management of Chronic Insomnia in Elderly Persons. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*2006; 4: 168-192
- [43] **Mc Namara, J. O:** Les antiépileptiques. In : Godman, Gilman, les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments, 9ième édition, Londre, McGraw-Hill international, 1996, 465-491.
- [44] **Bailey DN, Briggs JR.** The binding of selected therapeutic drugs to human serum alpha-1 acid glycoprotein and to human serum albumin in vitro. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 40-3.
- [45] **Burch PG, Stanski DR.** The role of metabolism and protein binding in thiopental anaesthesia. *Anesthesiology*1983; 58(2): 146-52.

- [46] **Boothe, D.M:** Anticonvulsivant drugs and analeptic agents. In : ADAMS, H. R, veterinary pharmacology and therapeutics, 7ième édition Ames, Iowa University Press, 1995, 372-394.
- [47] **Stanski DR, Maitre PO.** Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited. *Anesthesiology* 1990; 72: 412-22.
- [48] **Yukawa E, Higuchi S, Aoyama T.** Phenobarbitone population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44 : 755-60.
- [49] **Goto S, Seo T, Murata T, Nakada N, Ueda N, Ishitsu T, et al.** Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit* 2000; 29: 118-21.
- [50] **Ravis, W. R, Nachreiner, R. F, Pedersoli, W. M.** Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs after oral administration. *Am J Vet Res* 1984; **45**: 1283-1286.
- [51] **Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A.** Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996; **31** : 470-493.
- [52] **Anderson GD.** Pharmacogenetics and enzyme induction/ inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63(10) : 3-8.
- [53] Schéma du mécanisme d'action du phénobarbital accessible sur le site : [http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides\\_amines7.ph](http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_amines7.ph)
- [54] **Cavazos JE:** Pathogenesis of Epilepsy. Proceedings of the 19th ACVIM Forum, American College of Veterinary Internal Medicine 2001, p.423-426.

- [55] **Boothe, D.M.** Anticonvulsivant therapy in small animals. Clin North Am Small Anim Pract 1998; **28** : 411-448.
- [56] **Eadie MJ.** Therapeutic drug monitoring: antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol 2001; 52:11-20.
- [57] **Harden CL, Leppik I.** Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. Neurology 2006; 67(12) : 56-8.
- [58] **Jacobs G, Calvert C, Kaufman A.** Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsivants. J Am Vet Med Assoc 1998; 212 : 681-684.
- [59] **Henricks P. M.** Dermatitis associated with the use of primidone in a dog. J Am Vet Med Assoc 1987; 191 : 237-238.
- [60] **Campbell CL.** Primidone intoxication associated with concurrent use of chloramphenicol. J Am Vet Med Assoc 1983; 182(9) : 992-993.
- [61] **Parent JM.** Clinical management of canine seizures. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1988; **18**: 605-622.
- [62] Les formes pharmaceutiques du phénobarbital accessible sur le site : [www.assurancemaladie.ma](http://www.assurancemaladie.ma)
- [63] **Girard A, Meilhac B, Mounier-Vehier C, Elghozi JL.** Effects of beta-adrenergic blockade on short-term variability of blood pressure and heart rate in clinical hypertension. Clin Exp Hypertens 1995; 17:15-27
- [64] **Ewing DJ, Irving JB, Kerr F, Wildsmith JA, Clarke BF.** Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function. Clin Sci Mol Med 1974; 46: 295-306.

- [65] **Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF.** The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
- [66] **Low PA.** Laboratory Evaluation of Autonomic Function. 2nd ed. In: Low PA, editor. *Clinical Autonomic Disorders*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997, p: 179-208.
- [67] **Ewing DJ, Clarke BF (1986)** .Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab*1997; 15:855-888
- [68] **Low PA, Pfeifer MA.** Standardization of autonomicfunction. *Clinical Autonomic Disorders*, 2nd edition. Ed PA Low Lippincott-Raven 1997, p.287-295
- [69] **Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF (1980).** Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 92:308-311
- [70] The consensus committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Neurology*1996; 46:1470
- [71] **Honsali El, Benjelloun H, Coghlan C.L, Benomar M.** A Symptomatologie fonctionnelle cardiovasculaire : intérêt de l'étude du profil autonome *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2004; 53 :137-143
- [72] **Abouddrar S, Benjelloun H, Benazzouz A, Bendahmanne S, Coghlan L, Kanouni N, Abouqale R, Benomar M.** Evaluation de l'activité vagale par le test de la respiration profonde (Deep-Breathing). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 2007; 37 : 41-46

- [73] **Gossec L** .Critères de suivi d'activité ou de réponse thérapeutique. Définitions, principes, interprétation .Revue du rhumatisme monographies 2010 ; 77 :7-11
- [74] **Belbachir A, Fletcher D, Larue F**. Prise en charge de la douleur postopératoire : évaluation et amélioration de la qualité Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2009; 28 : 1-12
- [75] **Higginsa LD, Taylorb MK, Parkc D, Ghodadrac N, Marchantc M, Pietrobonc R, Cookd CE**. Fiabilité et validité du questionnaire d'évaluation subjective du genou de l'IKDC (Comité international de documentation du genou) Revue du Rhumatisme 2007; 74 : 1264-1269.
- [76] **Gordon DB, Dahl JL**. Quality improvement challenges in pain management. Pain 2004; 107: 1-4.
- [77] **Liu SS, Wu CL**. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia : a systematic review. Anesth Analg 2007; 105:789-808.
- [78] **Carlson J, Youngblood R, Dalton JA, Blau W, Lindley C**. Is patient satisfaction a legitimate outcome of pain management? J Pain Symptom Manage 2003;25:264-75.
- [79] **Ward SE, Gordon D**. Application of the American pain society quality assurance standards. Pain 1994;56:299-306.
- [80] **Jensen MP, Mendoza T, Hanna DB, Chen C, Cleeland CS**. The analgesic effects that underlie patient satisfaction with treatment. Pain 2004;110 : 480-7.

- [81] **Benjelloun Ho, Benjelloun Ha, Aboudrar S, Coghlan L, Benomar M.** Réflexes autonomiques cardiovasculaires dans le syndrome de tachycardie orthostatique idiopathique .Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 2009; 58 : 20-26
- [82] La monographie du Bellamine accessible sur drugs information online <http://www.drugs.com/ppa/belladonna-phenobarbital-ergotamine-tartrate.html>
- [83] **Gokhale R, Huttenlocher PR, Brady L, Kirschner BS.** Use of barbiturates in the treatment of cyclic vomiting during childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25(1): 64-7.
- [84] **Keim K.L, Sigg E.B.** Plasma corticosterone and brain catecholamines in stress: effect of psychotropic drugs .Pharmacology Biochemistry and Behavior 1977; 6(1) : 79-85
- [85] **Kreppel E. Zur Beeinflussung vegetativer Efferenzen durch Phenothiazine und ähnliche Stoffe.** in: Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology , ISSN 1432-1912, 1966 ; 253 (1) : 58-59
- [86] **Schmitt H.** Actions modératrices des antidépresseur groupe de l'imipramine sur les centres cardiovasculaires. Archs int. Pharmacodyn 1967; 165: 276-290
- [87] **Sigg E.B.** Hypothalamic stimulation of preganglionic autonomic activity and its modification by chlorpromazine, diazepam, and pentobarbital. Int. J. Neuropharmacology 1969; 8: 567-572.
- [88] **Pritchard J.W** , Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action, ed. G.H. Glaser, J.K. Penry, and D.M. Woodbury, Chapter 28, Raven Press, New York 1980, p: 473

- [89] **Polc P, Haefley W.** Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 1976; 294:124-131
- [90] **Grubb B. P, Kanjwal Y, Kosinski D. J.** The postural tachycardia syndrome: A concise guide to diagnosis and management. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 108-112.
- [91] **Burgess GH, Oh W, Brann BS 4th, Brubakk AM, Stonestreet BS.** Effects of Phenobarbital on Cerebral Blood Flow Velocity After Endotracheal Suctioning in Premature Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155(6): 723-727
- [92] **Goddard-Finegold J, Michael LH.** Vasoactive effects of phenobarbital during hypertension and hypoxia in newborn pigs. Ann Neurol 1990; 28:450-451.
- [93] **Yamashita Y, Goddard-Finegold J, Contant CF, Martin CG, Michael LH.** Phenobarbital and cerebral blood flow during hypotension in newborn pigs. Pediatr Res 1993; 33:598-602.
- [94] **Wimberley PD, Lou HC, Pedersen H, Hejl M, Lassen NA, Ems-Hansen B.** Hypertensive peaks in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in the newborn: abolition by phenobarbitone sedation. Acta Paediatr Scand 1982;71:537-542.
- [95] **Omar SY, Greisen G, Ibrahim MM, Youssef AM, Friis-Hansen B.** Blood pressure responses to care procedures in ventilated preterm infants. Acta Paediatr Scand 1985;74:920-924.

# Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- ❖ **D'**honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ **D'**exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
- ❖ **D'**être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ **D'** ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

- ❖ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

## قسم الصيدلي

### أقسم بالله

- ❖ أن أراقب الله في مهنتي العظيم
- ❖ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ❖ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ❖ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

❖ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

❖ لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم: 90

سنة : 2011

تأثير الفينوبريتال بجرعة منخفضة  
على الجهاز العصبي المستقل:

الفائدة من استكشاف الجهاز العصبي المستقل قبل وبعد العلاج

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

فاطمة الزهراء حجوي السيدة :

المزودة في: 20 شتنبر 1981 بمدينة (الدار البيضاء)

صيدلية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفينوبريتال - الجهاز العصبي المستقل - العلامات الوظيفية - فرط النشاط الودي - فرط النشاط اللاودي .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: يحي الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

مشرف

السيدة: حليلة بنجلون

أستاذة في أمراض القلب

السيد: يحي بنسودة

أستاذ في الصيدلة الجالونيسية

السيدة: جميلة زرزور

أستاذة في أمراض القلب

السيدة: نوال الدغمي

أستاذة في أمراض القلب

أعضاء

السيدة: السعدية أبو درار

أستاذة مؤهلة في علم الفيزيولوجيا