

Transmissions cholinergiques

L'acétylcholine

- 1^{er} neuromédiateur identifié en tant que tel par Loewi (1926), Prix Nobel en Physiologie et Médecine (1936, avec H. Dale)
- Système nerveux central et périphérique : ganglions, jonctions neuro-musculaires, terminaisons postganglionnaires parasympathiques
- Récepteurs-canaux nicotiques : neurones, muscles striés squelettiques
- Récepteurs muscariniques (RCPG) : neurones, cellules cardiaques, musculaires lisses, sécrétrices
- Modification des transmissions, principaux domaines d'applications thérapeutiques
 - o Ophtalmologie, gastro-entérologie, pneumologie
 - o Neurologie, Anesthésiologie

I / Métabolisme

Biosynthèse de l'acétylcholine : acétyl CoA + choline → (choline-acétyl-transférase CAT) → acétylcholine → stockage vésiculaire (V AchT) (terminaisons nerveuses) ; 300 000 vésicules / terminaison présynaptiques ; 1000 – 50 000 Ach / vésicules

⇒ Libération de « quanta » (paquets virtuels)

Catabolisme de l'Ach : acétylcholine → acétylcholinestérase (AChE) (butyrylcholinestérase) → acide acétique + choline → recapture neuronale de la choline

A) Localisation des voies cholinergiques centrales

- Localisation :
 - o Interneurones courts (striatum)
 - o Noyau septal médian → hippocampe (mémoire, apprentissage)
 - o Noyau basal de Meynert → cortex ; amygdale (comportement, humeur)
 - Fonctions connues :
 - o Morticité (Parkinson)
 - o Mémoire, apprentissage (Alzheimer)
 - o Comportement, humeur
- ⇒ Dans le SNC : Ach → excitateur (récepteurs nicotiques) ou modulateur (récepteurs muscariniques)

Innervations cholinergiques périphériques :

- Fibres motrices innervant les muscles squelettiques
- Fibres pré-ganglionnaires sympathiques
- Fibres pré-ganglionnaires parasympathiques
- Fibres post-ganglionnaires parasympathiques

B) Effets de l'acétylcholine

⇒ Travaux de Henry Dale (1914) : 2 types d'effets de l'acétylcholine → Prix Nobel de Physiologie & Médecine (1936, avec Otto Loewi)

- Effets muscariniques :
 - o Faible concentration en acétylcholine
 - o Mimés par la muscarine
 - o Inhibés par l'atropine
- Effets nicotiniques :
 - o Forte concentration en acétylcholine
 - o Mimés par la nicotine
 - o Inhibés par le curare

II/ Récepteurs et effets nicotiniques

A) Récepteurs musculaires et effets

- ⇒ Hétérogénéité des récepteurs : 2 types (centraux ou ganglionnaires)
- Pentamères : 5 sous-unités, chacune formée de 4 segments transmembranaires
- Forme embryonnaire : $(\alpha 1)_2 \beta 1 \gamma \delta$
- Forme adulte : $(\alpha 1)_2 \beta 1 \epsilon \delta$

nAChR musculaires $\rightarrow \nearrow \text{Na}^+ \rightarrow$ dépolarisation \rightarrow potentiel d'action \rightarrow ouverture canaux $\text{Ca}_v 1.1 \rightarrow$ ouverture canaux $\text{RY1} \rightarrow \nearrow \text{Ca}^{++}$:

- ⇒ troponine C \rightarrow contraction des muscles squelettiques
- ⇒ phosphorylase kinase \rightarrow glycogénolyse

B) Récepteurs neuronaux et effets

- Récepteurs nicotiniques neuronaux ganglionnaires
- Récepteurs nicotiniques neuronaux centraux
- ⇒ Au niveau central : nAChR neuronaux $\rightarrow \nearrow \text{Na}^+ (\nearrow \text{Ca}^{++}) \rightarrow$ dépolarisation, PPSE \rightarrow potentiel d'action (axone postsynaptique) \rightarrow ouverture canaux $\text{Ca}_v 2 \rightarrow \nearrow \text{Ca}^{++} \rightarrow$ exocytose de neuromédiateurs
- Réponse rapide de l'ordre de la milliseconde

III/ Récepteurs et effets muscariniques

Réponses peuvent être excitatrices ou inhibitrices (rôle modulateur) ou diverses réponses possibles selon les types cellulaires

A) Récepteurs muscariniques

- Tous couplés à des protéines G
- M1, M3 et M5 sont couplés à Gq/11
- M2 et M4 sont couplés à Gi/o

M1, M3, M5 \rightarrow Gq \rightarrow PLC β activée \rightarrow IP3 + DAG $\rightarrow \nearrow \text{Ca}^{++}$ + PKC activée

M2, M4 \rightarrow Gi \rightarrow adénylate cyclase (AC) inhibée (III, V, VI, IX) $\rightarrow \searrow \text{AMPc} \rightarrow$ PKA non activée

B) Récepteurs muscariniques neuronaux

- ⇒ Modulent transmissions synaptiques cholinergiques / non cholinergiques (glutamate)
- Autorécepteurs somatodendritiques :

- M2 / M4 → Gi(α) → AC → ↓AMPc → PKA inactive → ↑K⁺ → hyperpolarisation → ↓potentiel d'action
- M1 / M3 / M5 → Gq(α) → ↑PLCβ :
 - → IP3 → ↑Ca⁺⁺ → ?? → dépolarisation → ↑potentiel d'action
 - → DAG → ↑PKC → ?? → dépolarisation → ↑potentiel d'action
- Autorécepteurs présynaptiques :
 - M2 / M4 → Gi(α) → AC → ↓AMPc → ↓PKA → canaux Ca_v2 peu phosphorylés → ↓Ca⁺⁺ → ↓exocytose
 - M2 / M4 → Gi(βγ) → βγ - Ca_v2 → ↓Ca⁺⁺ → ↓exocytose

C) Effets muscariniques en périphérie

- ⇒ Ganglions : M1 → localisation au niveau post-synaptique ; effets de dépolarisation lente, se rajoute à la dépolarisation rapide des récepteurs nicotiniques
- Muscles lisses (bronches, intestins, sphincter irien...) → M2 : état non relaxé ; M3 : contraction

Innervation de l'iris (sphinctérien) :

M3 → PLC → Ca⁺⁺ - calmoduline → MLCK → contraction sphincter irien → myosis (facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse)

- Effets muscariniques périphériques :
 - Vaisseaux (cellules endothéliales + muscles lisses)
 - M1, M3 → production de NO : relaxation

M1, M3 → Gq(α) → ↑PLCβ → IP3 → ↑Ca⁺⁺ → Ca⁺⁺-CaM → NO synthase → ↑NO → GC activée → ↑GMPc → PKG → MLCP activée → Vasodilatation

- Cellules sécrétrices : M3 → sécrétions

M3 → Gq(α) → ↑PLCβ → (DAG) / IP3 → ↑Ca⁺⁺ → Ca⁺⁺-CaM → sécrétion histamine → récepteur H2 → activation H⁺/K⁺ ATPase → sécrétions acides gastriques

- Cellules cardiaques : M2 → rythme cardiaque (effet chronotrope négatif) et force de contraction (effet inotrope négatif)
- M1, M2, M3, (M4)
 - Cellules musculaires lisses : contraction
 - Vaisseaux : production de NO, relaxation
 - Cellules sécrétrices : sécrétions
 - Cellules cardiaques : chronotropisme et inotropisme négatif

Résumé :

M1, M3, M5 → Gq → PLCβ activée → IP3 + DAG → ↑Ca⁺⁺ + PKC activée

M2, M4 → Gi → adénylate cyclase [...]

1/Agonistes des récepteurs cholinergique

- **Cholinomimétique** : substance qui mime les effets de l'acétylcholine, centraux et périphériques
 - Direct : agoniste des récepteurs cholinergiques, centraux et périphériques

- Indirect : cholinomimétique qui n'agit pas directement sur les récepteurs cholinergiques (ex : inhibiteur d'AchE)
- **Parasympathomimétique** : substance qui mime les effets du parasympathique (= effets périphériques muscariniques de l'acétylcholine)
 - Direct : agoniste des récepteurs muscariniques périphériques
 - Indirect : parasympathomimétique qui n'agit pas directement sur les récepteurs muscariniques (ex : inhibiteur d'AchE périphérique)

A) Agonistes non sélectifs, agonistes des récepteurs muscariniques

- **Acétylcholine** :
 - Médiateur endogène
 - Affinité pour les récepteurs muscariniques supérieure à celle des récepteurs nicotiniques
 - Molécule chargée, hydrophile, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique
 - Très rapidement dégradée par l'acétylcholine estérase : effets de courte durée
- Effets de l'injection d'acétylcholine :
 - Effets périphériques, muscariniques et nicotiniques (à forte concentration)
- ⇒ Cf effets de la stimulation parasympathique ; effets de courte durée
- Utilisation thérapeutique de l'acétylcholine : usage hospitalier → injection intraoculaire pour induire un myosis : contraction du sphincter de l'iris, diminution du diamètre de la pupille ; peut être inversé par l'atropine

Analogues de synthèse non hydrolysables : métacholine, carbachol, bétanéchol (ne traversent pas la BHE) ; oxotrémorine : passe la BHE → effets périphériques et centraux

- **Alcaloïdes naturels** :
 - Muscarine : effets périphériques (extraite de Amanita muscaria, Clitocybes, Inocybes)
 - Pilocarpine : effets périphériques et centraux (feuilles de jaborandi)
 - Arécoline : effets périphériques et centraux (noix d'Arec)

Analogues de synthèses, alcaloïdes naturels

- Pilocarpine SALAGEN®, voie orale
 - Sécheresse buccale, secondaire à une fabrication insuffisante de salive : hyposialie
 - Sécheresse oculaire
- Pilocarpine ISOPTO-PILOCARPINE®, voie intraoculaire : collyre

Glaucome : augmentation de la pression intra-oculaire (> 20mmHg)

B) Agonistes des récepteurs nicotiques musculaires : « curarisants »

- ⇒ **Curares dépolarisants : agonistes**
- Succamethonium (ou succinylcholine)
 - Effets :
 - Agoniste des nAChR musculaires (sans effets sur SNA : ni ganglionnaires ni muscarinique)
 - Dépolarisation prolongée de la plaque motrice → blocage → paralysie musculaire
 - Effets de courte durée (2-6 min)
 - Utilisation thérapeutique (plus d'actualité en 2010)
 - Myorelaxant, adjuvant d'anesthésie générale (IV) pour faciliter l'intubation notamment Suxamethonium : CELOCURINE® → intérêt expérimental

C) Agonistes des récepteurs nicotiques neuronaux : stimulants ganglionnaires ou ganglioplégiques

- **Nicotine** : alcaloïde naturel, effets semblables obtenus avec : Lobéline, cytisine, coniine
- Effets périphériques :
 - o Faible dose : stimulation → effet global : sympathique + parasymphatique
 - o Forte dose : blocage : effet ganglioplégique → effet global : selon tonus prédominant
- Effets centraux :
 - o Stimulation : améliore la tension, favorise la mémorisation
 - o Tolérance, dépendance

Effet ganglioplégique : inhibition de la transmission ganglionnaire sympathique et parasymphatique physiologique par excès de stimulation d'origine exogène.

- Utilisation thérapeutique : aide au sevrage tabagique, traitement de la dépendance tabagique pour soulager les symptômes du sevrage nicotinique
- ⇒ Gomme à mâcher, dispositif transdermiques, comprimés à sucer, inhaleurs (Nicopatch®, Nicorell®)

Récepteurs nicotiques neuronaux centraux, cibles thérapeutiques :

- Varénicline, CHAMPIX® (nouvel agoniste partiel des récepteurs $\alpha 4\beta 2$)
 - o Sevrage tabagique

Agonistes partiels des récepteurs $\alpha 4\beta 2$:

- Sevrage tabagique
- Déficits cognitifs (Alzheimer...)

Modulateurs allostériques positifs des récepteurs nicotiques :

- Ivermectine, antihelminthique ($\alpha 7$)
- Galantamine, REMINYL® : inhibiteur d'AchE + modulateur allostérique des récepteurs nicotiques
- ⇒ Maladie l'Alzheimer

I. Autres cholinomimétiques : inhibiteurs d'acétylcholinestérases

A) Réversibles

- **Cholinestérases** :
 - o Butyrylcholinestérase (pseudocholinestérase) → foie, plasma sanguin (non sélective)
 - o Acétylcholinestérase → synapses cholinergiques (face externe des membranes plasmiques)
- Inhibiteurs réversibles de l'acétylcholine-estérase :
 - o Physostigmine (= ésérine)
 - o Eséridine (dérivé de l'ésérine) → effets muscariniques et nicotiques
 - o Néostigmine à prédominance centrale ou périphérique selon la lipophilie de la molécule
- Indications thérapeutiques de ces inhibiteurs réversibles :
 - o Troubles digestifs, atonie intestinale (post-opératoire) : diminution de la motilité de intestin et de la vessie
 - o Myasthénie
 - o Décurarisant (après curarisants non dépolarisants, antagoniste nAChR)
 - o Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer

B) Irréversibles

⇒ Organophosphores (insecticides, gaz de combat) → antidote : pralidoxime

II. Antagonistes des récepteurs cholinergiques

Parasympatholytique : substance qui inhibe les effets du parasymphatique (inhibition des effets périphériques muscariniques de l'acétylcholine)

- **Direct** : antagoniste es récepteurs muscariniques périphériques de l'acétylcholine
- **Indirect** : parasympatholytique qui n'agit pas directement sur les récepteurs de l'acétylcholine (ex : inhibiteur de la libération d'acétylcholine)

A) Antagonistes muscariniques non sélectifs et sélectifs

Antagonistes muscariniques non sélectifs :

- **Alcaloïdes naturels : atropine**
 - Effets :
 - Antagoniste des effets muscariniques de l'acétylcholine
 - Périphériques à faible dose (0,5 - 1mg)
 - Centraux à forte doses (2 – 10mg)
 - Indications thérapeutiques :
 - Atropine (injectable) : malaise vagal, bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire, infarctus, spasmes des voies digestives, biliaires et urinaires, antidote des intoxications par des inhibiteurs d'AchE et par des cholinomimétiques ; pré-anesthésie : diminuer les sécrétions digestives
 - Atropine (collyre) : examen du fond de l'œil (mydriase + cycloplégie)
- **Scopolamine (Hyoscine)**
 - Effets :
 - Antagoniste des effets muscariniques de l'Ach
 - Périphériques : mêmes effets que l'atropine
 - Centraux : sédatif, tranquillisants
 - Indications thérapeutiques :
 - Prévention du mal des transports
 - Douleurs gynécologiques, digestives, biliaires
 - Râles liés à l'encombrement des voies aériennes (soins palliatifs)
- **Molécules de synthèse :**
 - Mydriatiques : obtention d'une mydriase (Tropicamide, Cyclopentolate)
 - Antispasmodiques : spasmes des voies digestives, biliaires, urinaires (spasmolytique neurotropes)
 - Bronchodilatateurs : poussées de bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme

Antagonistes muscariniques non sélectifs à effets centraux :

⇒ Neurotransmissions cholinergiques et maladie de Parkinson

Thérapeutique : Antagonistes muscariniques sélectifs :

- - Augmentation des transmissions dopaminergiques
 - Diminution des transmissions cholinergiques → antagonistes : Bipéridène, Tropatépine

- ⇒ Actifs surtout sur les tremblements, peu sur l'hypertonie ; inactifs sur l'akinésie
- Récepteurs M1 : pirenzépine → antiulcéreux
- Récepteurs M2 : méthoctramine
- Récepteurs M3 : Solifénacine, Darifénacine → incontinence urinaire par hypertonie vésicale
Tiotropium → bronchodilatateur
- Récepteurs M4 : Tropicamide → mydriase (collyre)

Antagonistes muscariniques :

- Effets indésirables : de très nombreux médicaments possèdent des propriétés antagonistes muscariniques (certains antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques H1...)
- ⇒ Sujets âgés : particulièrement sensibles
 - Périphériques (variables selon la voie d'administration)
 - Centraux (à fortes doses)

B) Antagonistes des récepteurs nicotiniques musculaires*

- ⇒ Curares non-dépolarisants

Alcaloïdes de la famille des curares : d-turbocurarine :

- Effets : périphériques → antagonistes « purs », compétitifs, non acétylcholinomimétiques
- ⇒ Paralysie des muscles striés squelettiques
- Utilisation thérapeutique :
 - Anesthésiologie (IV) : induction de relaxation musculaire lors d'interventions chirurgicales, pour faciliter l'intubation notamment
 - Réversion des effets par inhibiteurs d'acétylcholinestérases périphériques (néostigmine, pyridostigmine), associé à un antagoniste muscarinique (atropine)

C) Antagonistes des récepteurs nicotiniques neuronaux

- ⇒ Ganglioplégie d'emblée
Contrairement à la nicotine (ganglioplégique), ces molécules vont produire d'emblée, sans stimulation initiale, une inhibition des ganglions du système nerveux autonome.

Molécules de synthèse : Hexaméthonium, Mécamylamine, Trimétaphan

- Effets : périphériques, antagonistes « purs », pas de phase initiale de stimulation (dépolarisation)
- ⇒ Ganglioplégiques d'emblée
- Utilisation thérapeutique : Trimétaphan
 - Antihypertenseur (intérêt historique)
 - Nombreux effets secondaires indésirables (blocage global des transmissions sympathiques et parasymphatiques)

Concept de « Tonus prédominant » pour l'effet ganglioplégique :

- Effet sympathique prédominant : effet sympatholytique
- Effet parasympathique prédominant : effet parasympatholytique
- ⇒ Si tonus majoritairement parasympathique : l'effet du ganglioplégique correspond majoritairement à la suppression de ce tonus
On aura donc :
 - Augmentation de la fréquence cardiaque

- Mydriase
- Diminution du tonus intestinal

D) Autres possibilités pour diminuer les transmissions cholinergiques

- Inhibition du stockage : vésamicol
 - Inhibition de l'exocytose : toxine botulinique A (Clostridium botulinum) → clivage de SNARE 25
- ⇒ Paralysie musculaire prolongée
- Inhibition du transport de choline : Hémicholinium