

CHOLINERGIQUES- ANTICHOLINERGIQUES

Dr Monique VINCENS
Pharmacologie Endocrinienne
UFR Denis –Diderot (site Lariboisière-St Louis)

CHOLINERGIQUES- ANTICHOLINERGIQUES

1/ DEFINITION DE ACETYLCHOLINE (Ach)

2/ METABOLISME DE Ach

- -Biosynthèse
- - Libération
- - Dégradation

3/ RECEPTEURS DE ACETYLCHOLINE

- - Nicotiniques
- - Muscariniques

4/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE Ach

- Via Rc Nicotiniques
- Via Rc Muscariniques

5/ AGONISTES

6/ ANTAGONISTES

CHOLINERGIQUES- ANTICHOLINERGIQUES

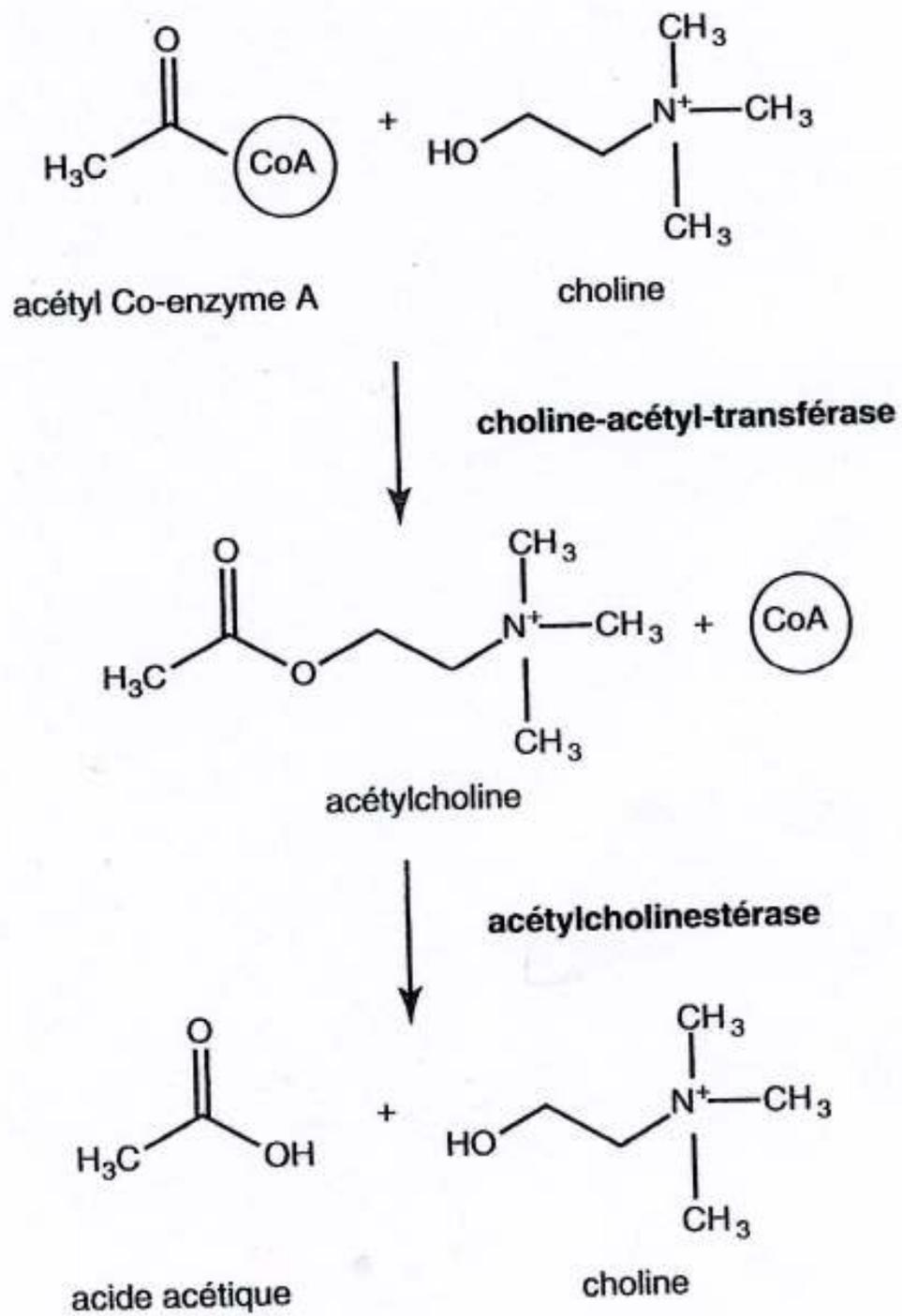
- **1/ DEFINITION DE ACETYLCHOLINE**
 - **1^{ère} substance dont le rôle de neurotransmetteur a pu être mis en évidence**
 - **1921: Loewi découvre que la stimulation du nerf vague, provoque la libération d'une substance chimique qu'il identifie en 1926, comme l'Acétylcholine (Ach).**

CHOLINERGIQUES- ANTICHOLINERGIQUES

2/ METABOLISME DE Ach

2.1. Biosynthese:

- **AcétylCoA+Choline**  **=Acétylcholine (Ach) + CoA**
 - » **Choline acétyltransférase(ChAT)** (synthèse dans les corps cellulaires)
 - » puis transportée par le flux axonal jusque terminaisons nerveuses)
- **AcétylCoA** produit dans la mitochondrie à partir du pyruvate (cycle de Krebs)
- **Choline**, source soit
 - exogène (alimentation)
 - endogène par hydrolyse des phospholipides
- ou par hydrolyse de Ach libérée dans fente synaptique

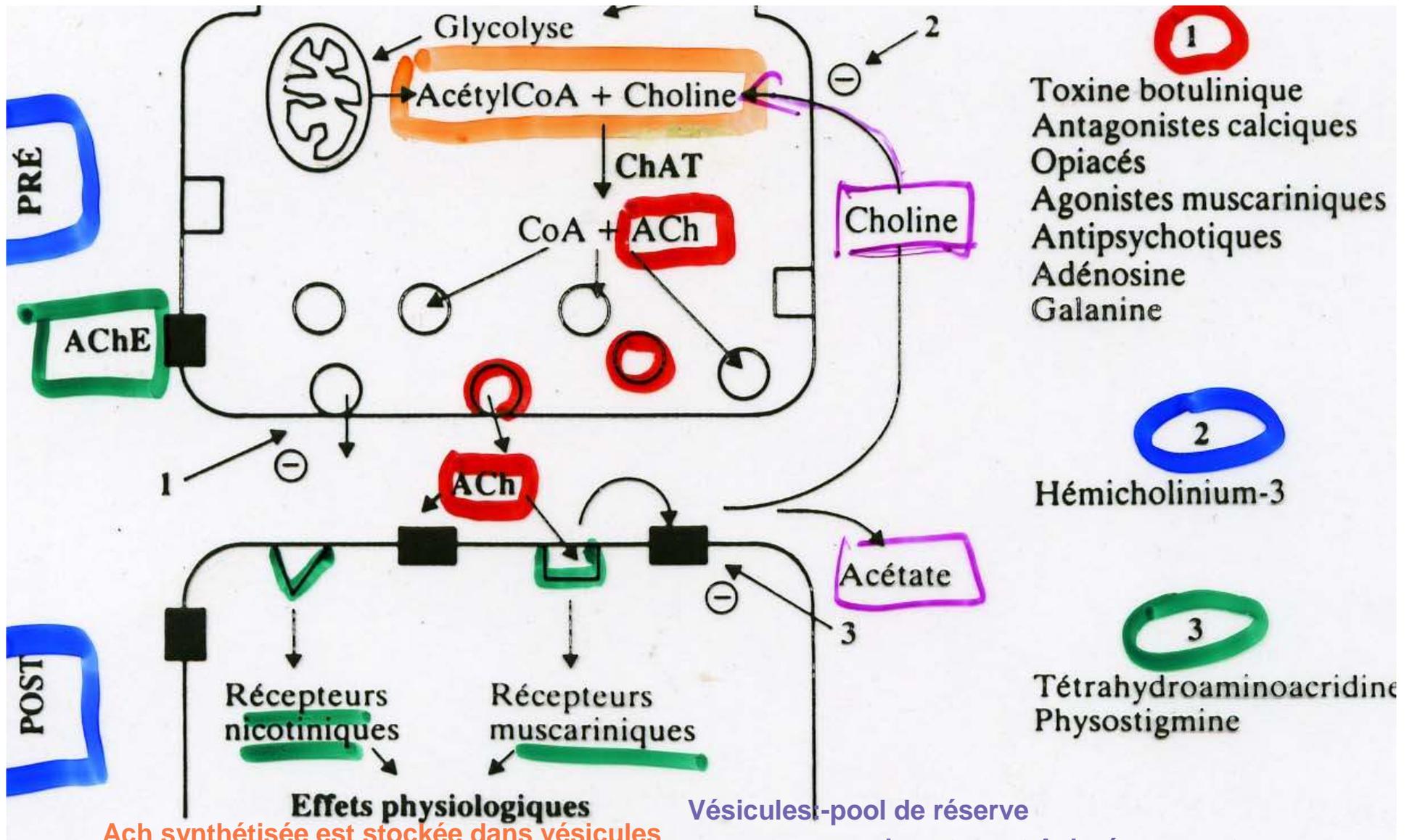


CHOLINERGIQUES- ANTICHOLINERGIQUES

2/ METABOLISME DE Ach

2.2. LIBERATION DE Ach

dans la fente synaptique, par exocytose à partir des vésicules



1

Toxine botulinique
 Antagonistes calciques
 Opiacés
 Agonistes muscariniques
 Antipsychotiques
 Adénosine
 Galanine

2

Hémicholinium-3

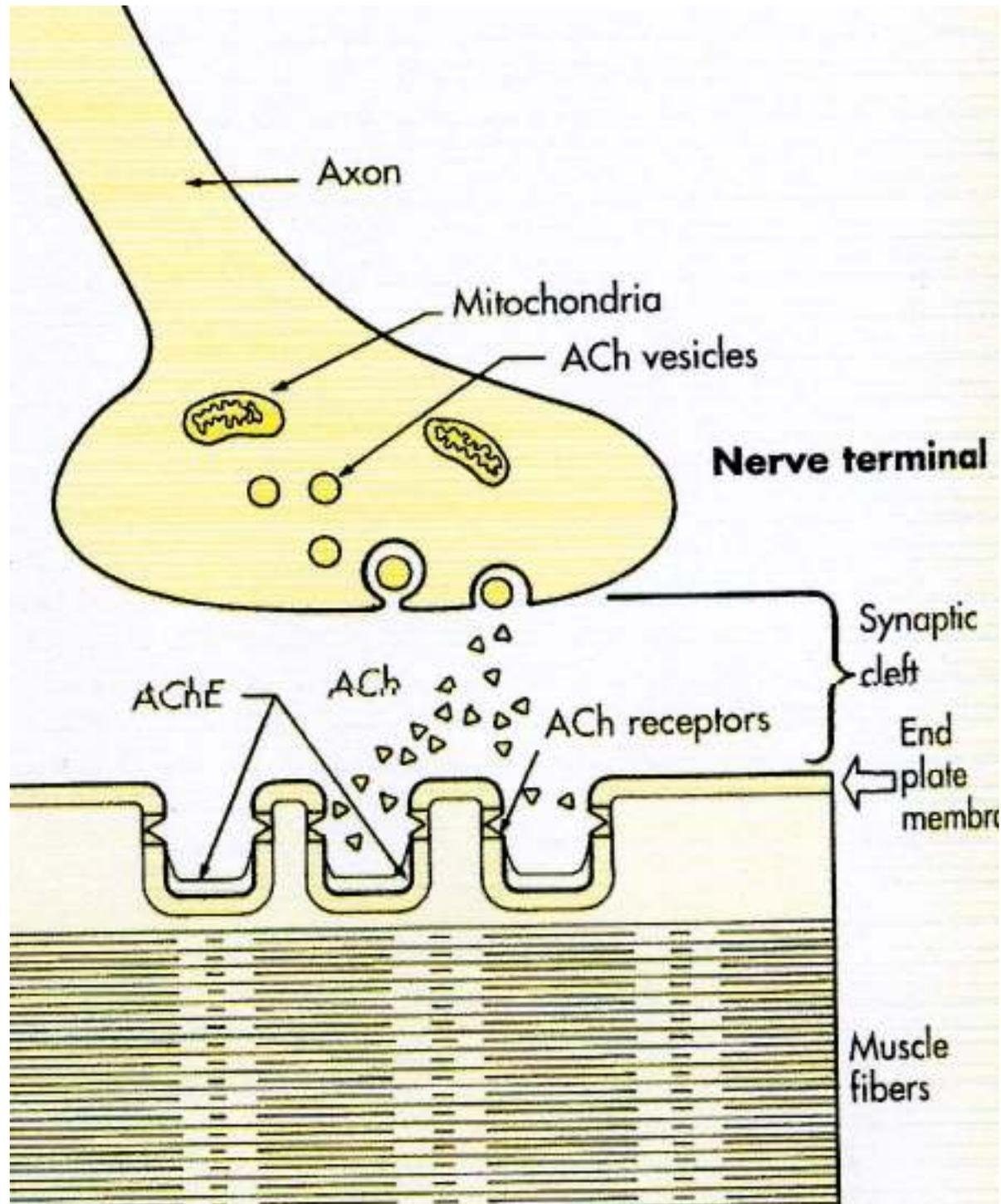
3

Tétrahydroaminoacridine
 Physostigmine

Ach synthétisée est stockée dans vésicules formées dans les corps cell/qui migrent vides__terminaisons

ChAT= Choline acétyl transférase
 AchE= acetylcholineestérase

Libération est inhibée par différentes molécules (1)



CHOLINERGIQUES- ANTICHOLINERGIQUES

2/ METABOLISME DE Ach

2.3.DEGRADATION DE Ach

Ach libérée dans fente synaptique soit:

- -se lie aux Rc mb pré ou post synaptiques
- - est hydrolysée par acétylcholinestérase (AchE) en
 - » Choline et acétate (recaptée par la terminaison par un mécanisme actif)
 - » Recapture inhibée par Hémicholinium

En inhibant l'AchE, on peut augmenter la durée de vie de Ach dans fente synaptique +++

Application thérapeutique dans l'**Alzheimer**



CHOLINERGIQUES- ANTICHOLINERGIQUES

3/ RECEPTEURS DE ACETYLCHOLINE

Rc NICOTINIQUES

Agoniste : Nicotine

Antagoniste: Hexamethonium

Rc couplés à canaux ioniques

4 types de sous unités
transmembranaires formant le
canal ionique (pentamère; $\alpha_2 \beta \delta \gamma$)

Fixation de 2 molécules d'Ach sur la sous
unité α changement de conformation
du pentamère, et ouverture du canal
ionique



entrée de Na^+ et Ca^{++} dans la cellule
dépolariation membranaire

Rc Nicotiniques: musculaires
neuronaux

Rc MUSCARINIQUES

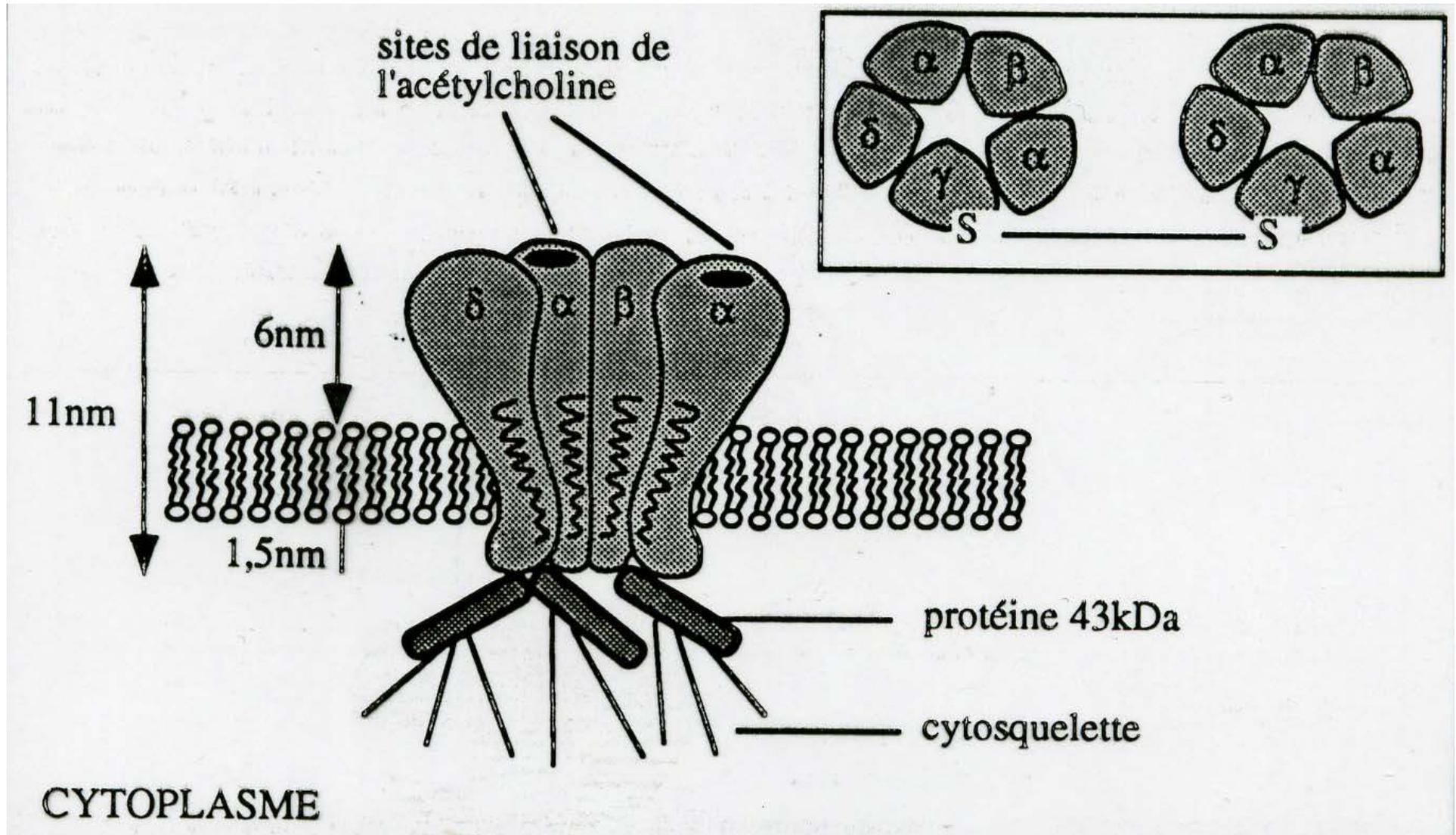
Muscarine

Atropine

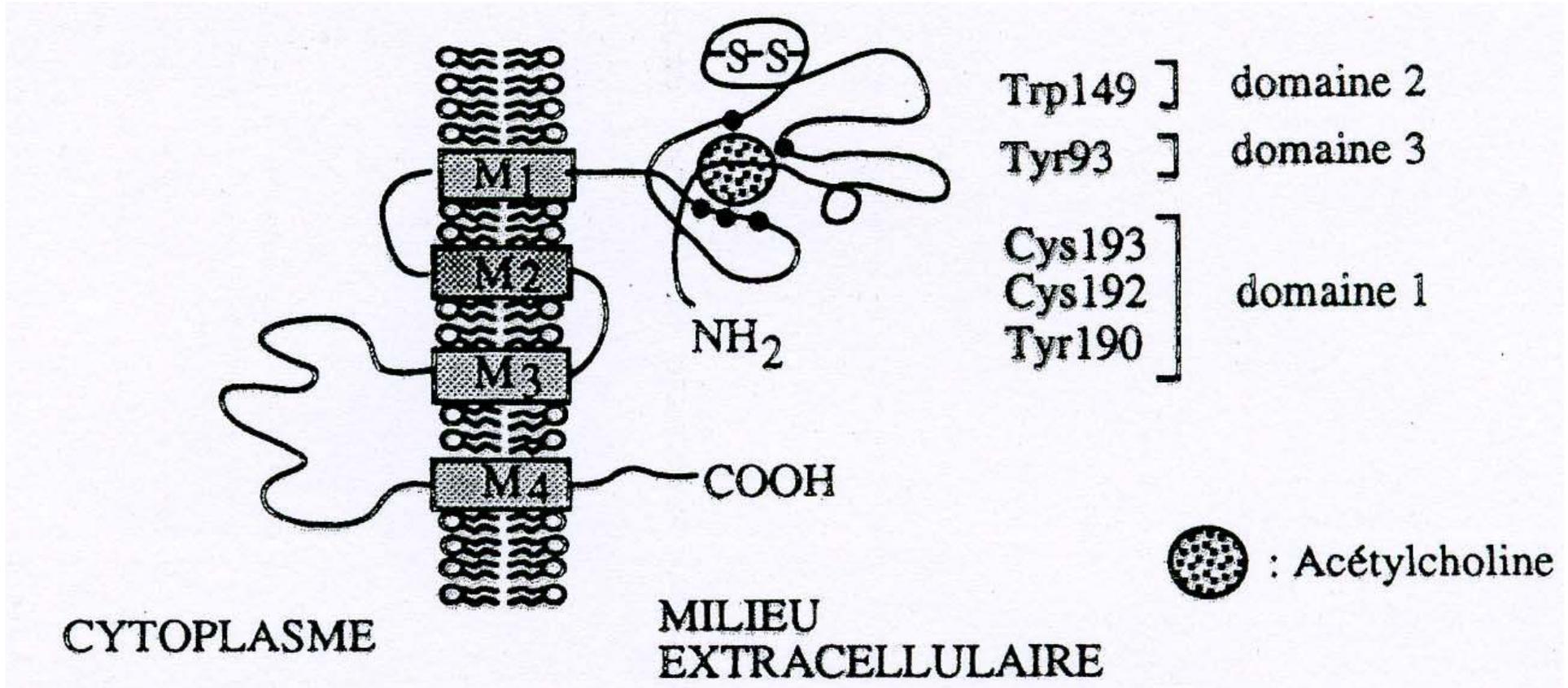
Rc couplés aux protéines G

(7 domaines transmembranaires)

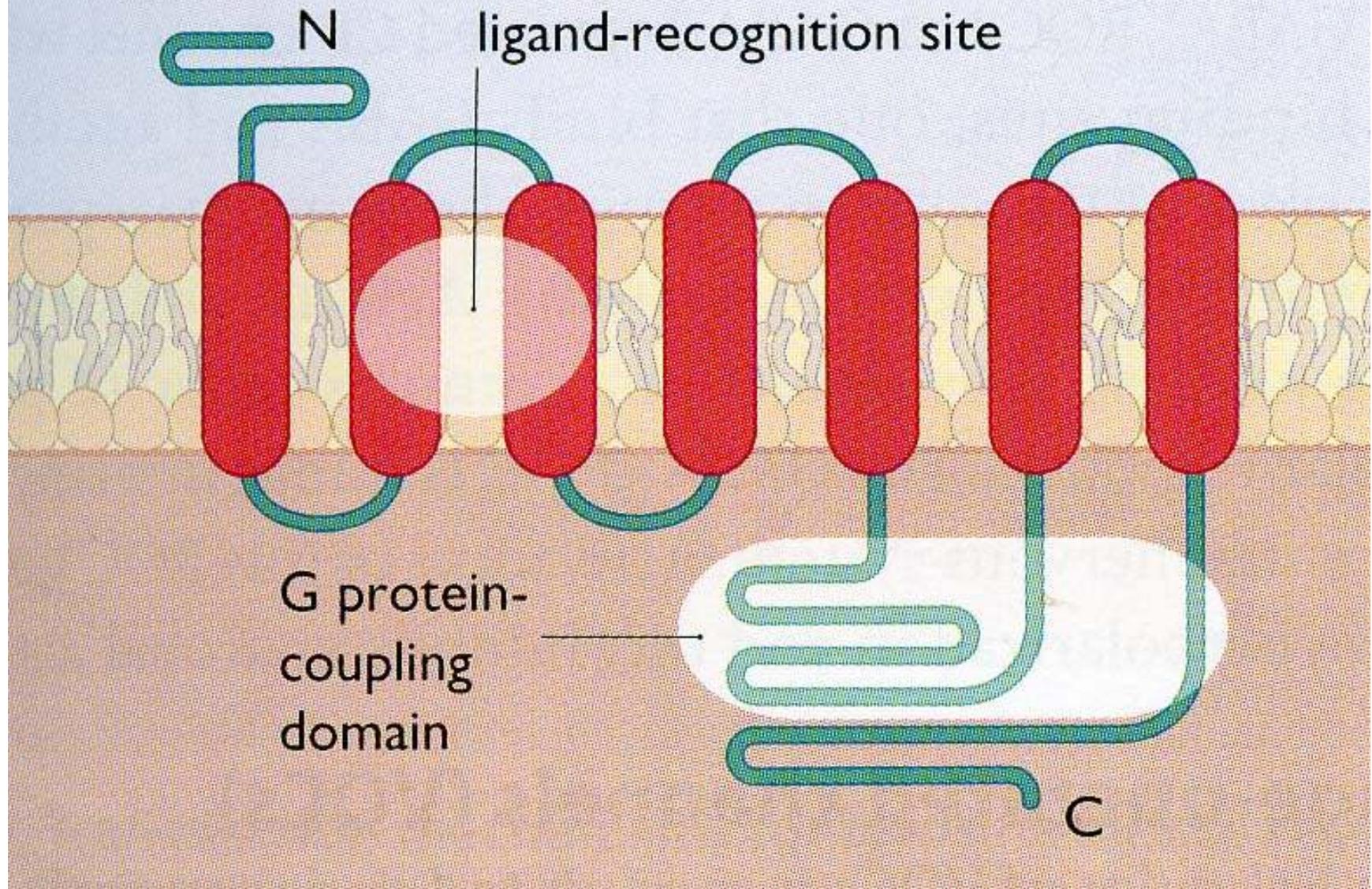
M_1 à M_5



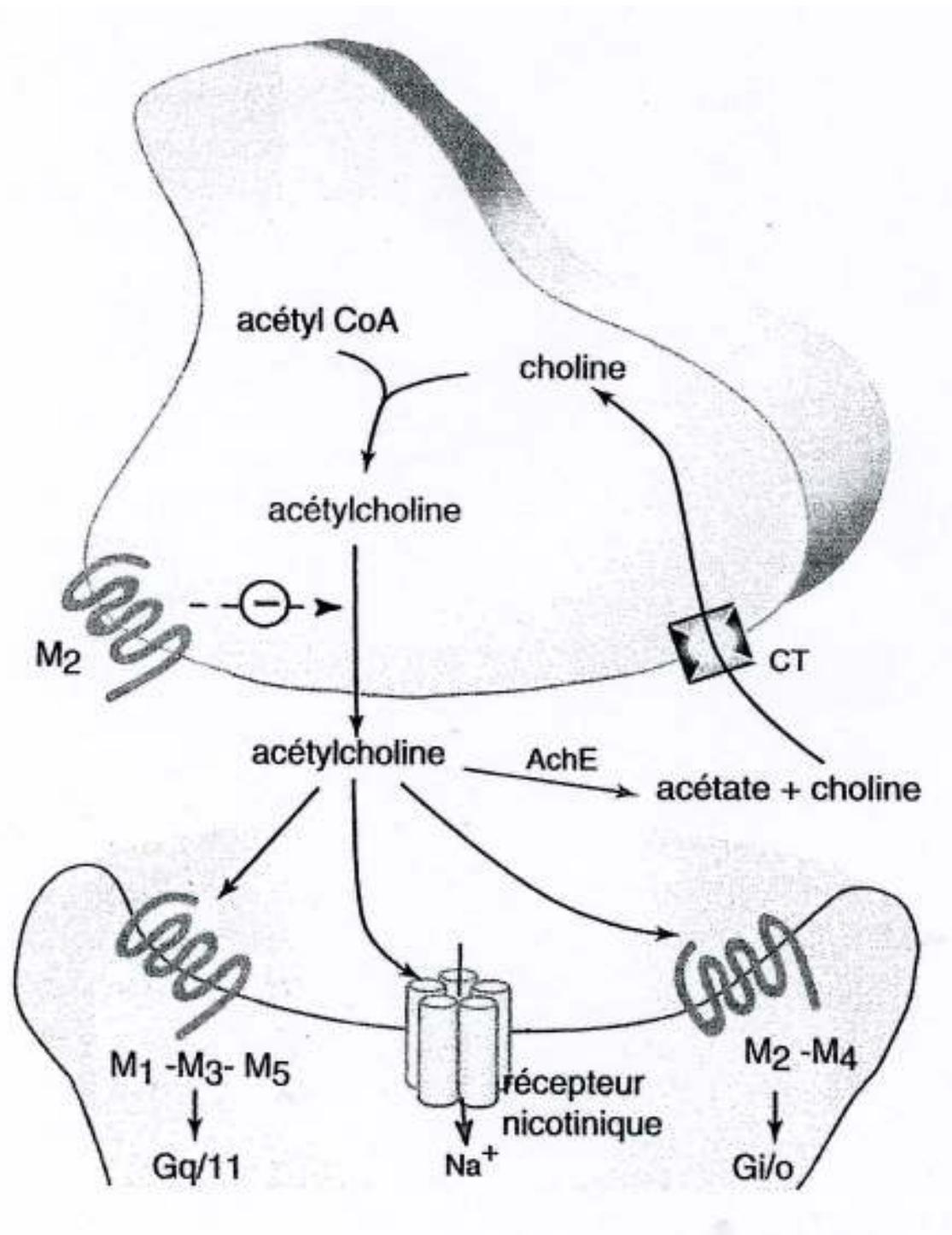
Rc NICOTINIQUE



G protein-coupled receptor



Rc Muscariniques



4/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE Ach

- **4.1. Via les Rc Nicotiniques**

- **4.2. Via les Rc Muscariniques**

4/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE Ach

4.1. Via les Rc Nicotiques

4.1.1. Ganglions du SNA:

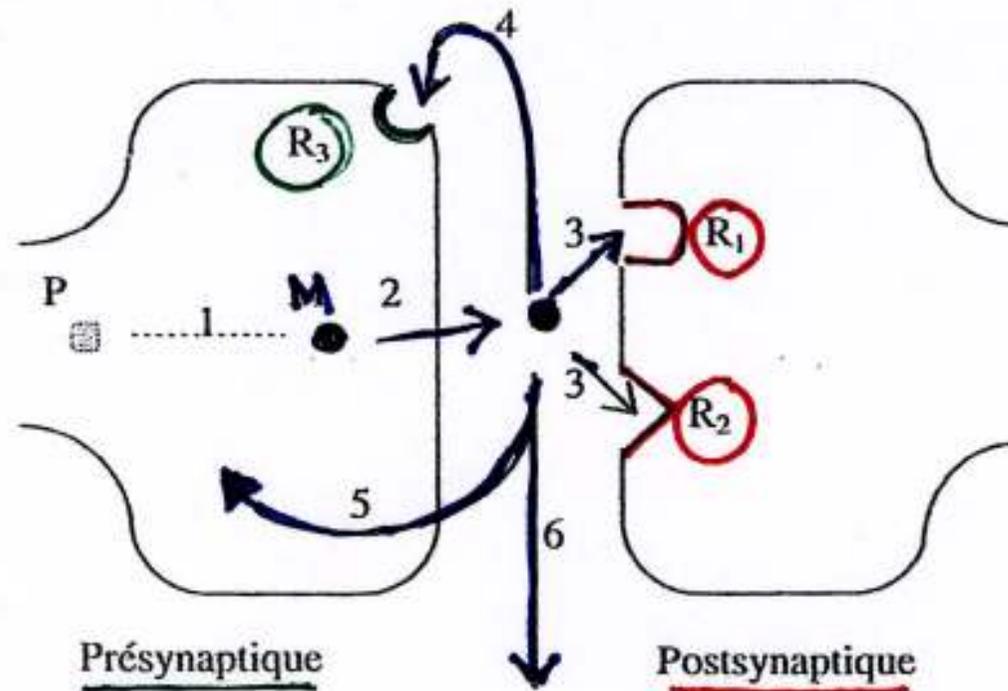
libération d'Ach au niveau de la terminaison de fibre préganglionnaire du système sympathique et parasympathique

4.1.2. Jonction neuromusculaire:

la stimulation d'un nerf moteur 

libération d'Ach dans fente synaptique de la jonction neuromusculaire

Contraction musculaire



M = Médiateur

P = Précurseur

1 = Synthèse et stockage du médiateur

2 = Libération

3 = Effets sur les récepteurs postsynaptiques R₁ et R₂

4 = Effets sur les récepteurs présynaptiques R₃ qui généralement modulent la libération du médiateur lui-même

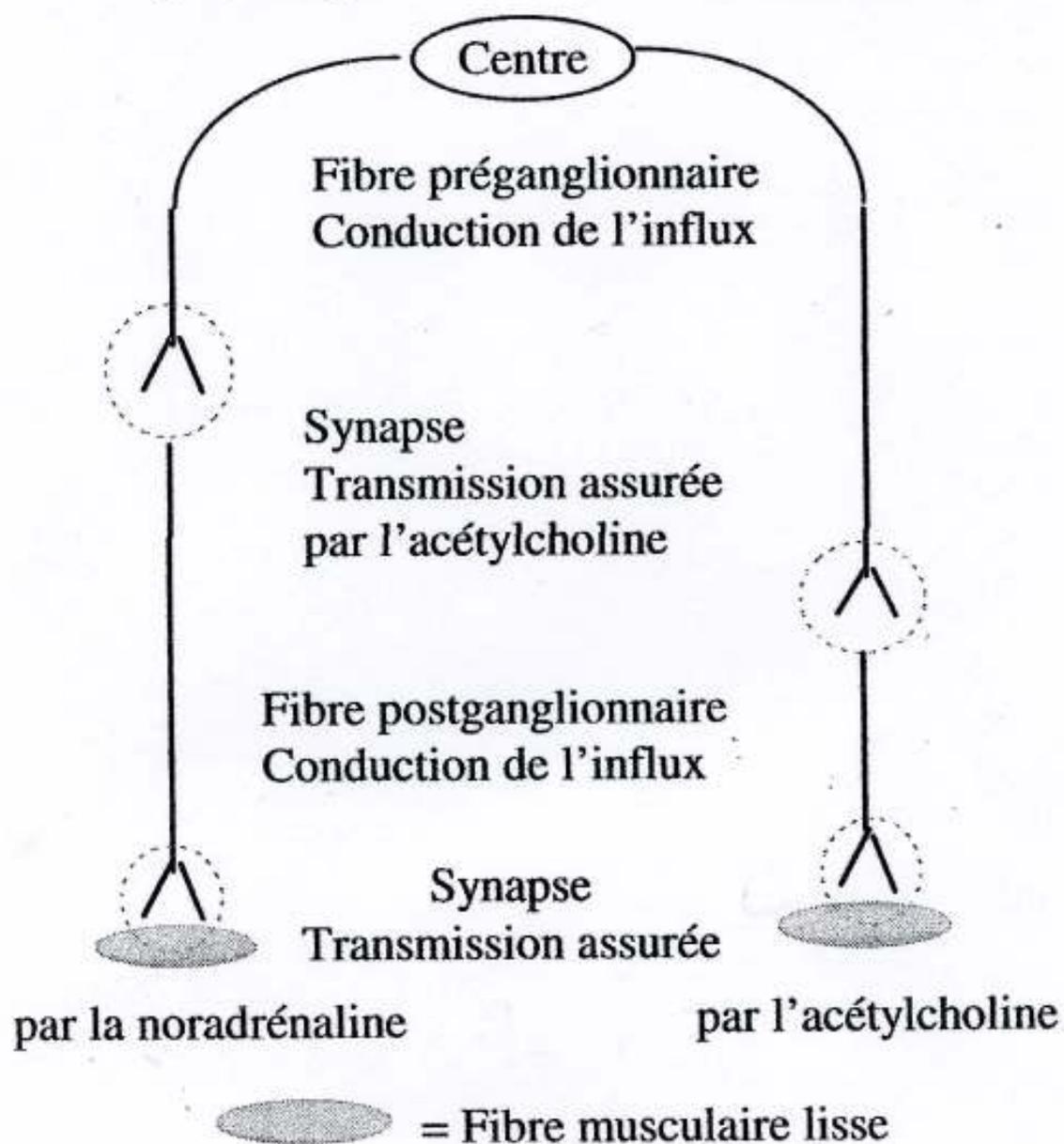
5 = Recapture du médiateur

6 = Diffusion ou catabolisme

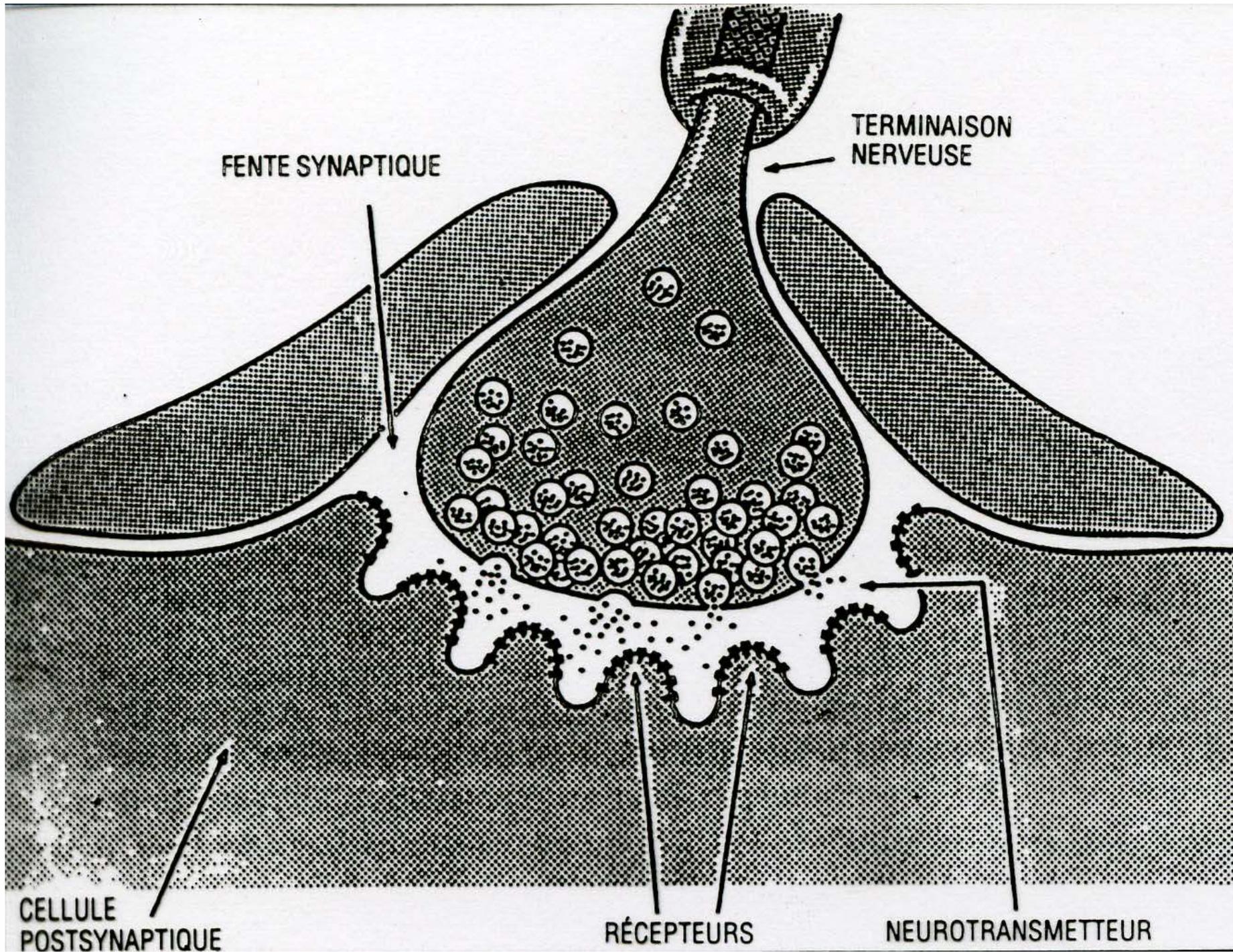
Schéma d'une synapse

Sympathique

Parasympathique



Synapses du système nerveux autonome



6

Médicaments qui agissent au niveau de la jonction neuromusculaire

Via le Nicotinique

Médicaments qui réduisent la libération d'acétylcholine

- Hémicholinium
- Toxine botulinique
- Aminoglycosides
- Mg²⁺, ions Co²⁺

Médicaments qui stimulent la transmission

ANTICHOLINESTÉRASES

- Pyridostigmine
- Néostigmine
- Edrophonium
- Distigmine
- Physostigmine

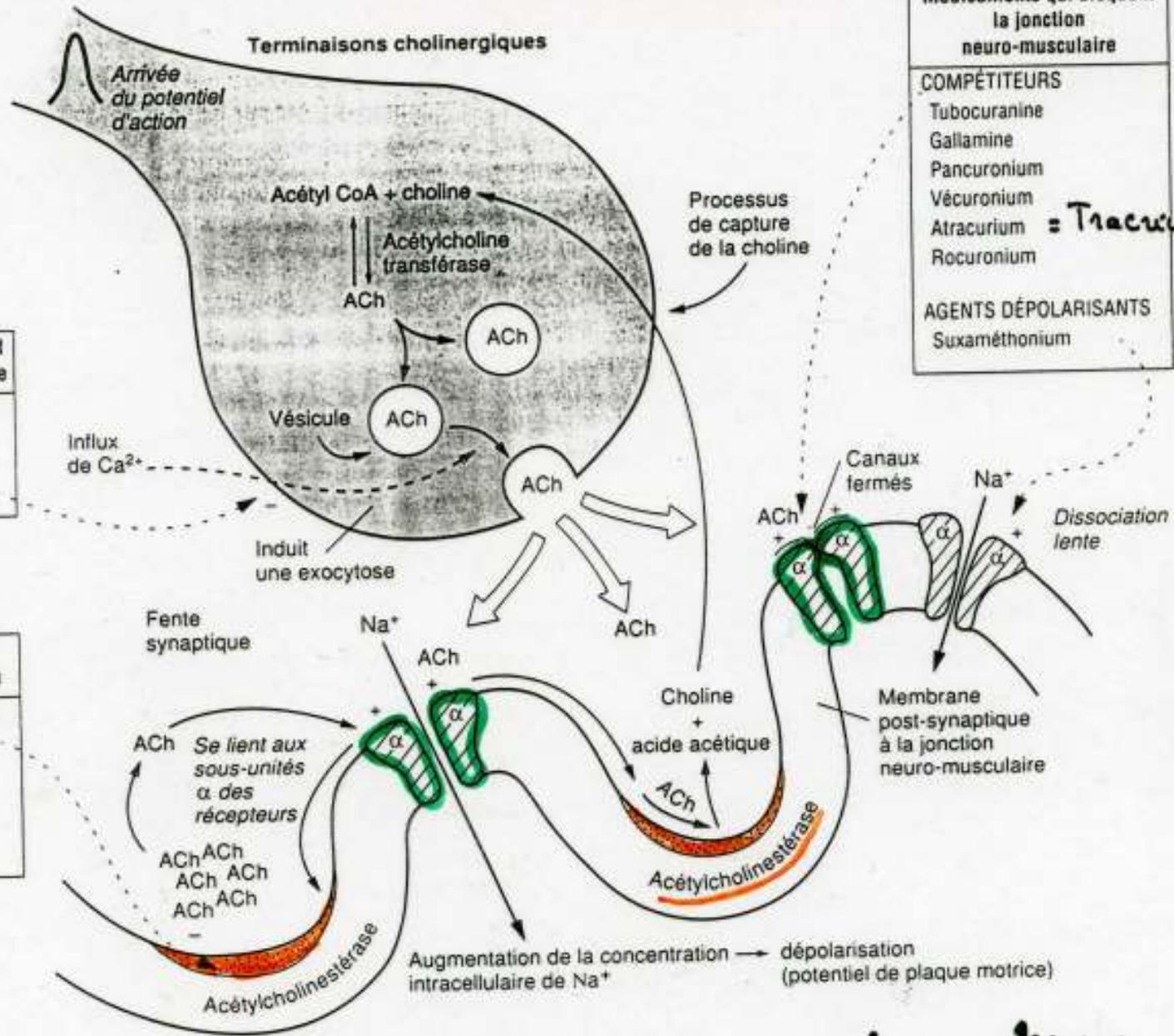
Médicaments qui bloquent la jonction neuro-musculaire

COMPÉTITEURS

- Tubocurarine
- Gallamine
- Pancuronium
- Vécuronium
- Atracurium = *Tracurium**
- Rocuronium

AGENTS DÉPOLARISANTS

- Suxaméthonium



JONCTION NEUROMUSCULAIRE

Stimulation du nerf entraîne un potentiel d'action (PA) véhiculé dans l'axone du nerf moteur jusqu'à terminaison nerveuse:

Cela induit une dépolarisation et un influx de Ca^{++} , il y a libération d'Ach par exocytose

Ach se lie aux Rc mb de plaque motrice

La liaison Ach-Rc entraîne un flux d'ion Na^+ dans la cellule, ce qui entraîne une dépolarisation, qui si elle est suffisante provoque un PA et une contraction musculaire.

Ach libérée dans membrane synaptique est hydrolysée par l'acétylcholine estérase (AChE)

Les antiAChE peuvent être utilisés dans la myasthénie

4/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE Ach

4.2. Via les Rc Muscariniques:

4.2.1. Effets périphériques:

1. Cœur, Rc M₂: BRADYCARDIE (par hyperpolarisation due à l'ouverture des canaux K⁺)

2. Vaisseaux: VASODILATATION (par augmentation de NO par l'endothélium vasculaire)

3. Muscles lisses Rc M₃: CONTRACTION - intestins
- utérus,
- bronches,

4. Secrétions, Rc M₃: augmentation
- digestives: salive
- bronchiques: risque d'encombrement
- cutanées: sueurs
- lacrymale

5. Œil, Rc M₃: - MYOSIS
- diminution de pression intraoculaire

4/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE Ach

- **4.2. Via les Rc Muscariniques:**
- **4.2.2. Effets centraux:**
- **MEMOIRE +++:**
 - **Facilite l'apprentissage**
 - **Intérêt dans maladie d' Alzheimer +++**

4/ EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE Ach

Rc NICOTINIQUES

a/ périphérique:

- gg du SNA
- Jonction neuromusculaire:
contraction

b/ central:

?

Rc MUSCARINIQUES

a/ périphérique:

- VD
- cœur B-
- bronches, BC
- intestins+
- vessie +
- sécrétions+
- myosis

b/ central:

+++ Mémoire (M1)

5/ AGONISTES CHOLINERGIQUES

5.1.AGONISTES DIRECTS (agissent directement sur les Rc de Ach):

- **Pilocarpine**: Rc Muscarinique (collyre), glaucome
- **Nicotine**: Rc Nicotinique (patch, Nicorette*, Nicopatch*, sevrage tabagique)

5.2.AGONISTES INDIRECTS (augmentent le taux endogène d'Ach):

soit: - en augmentant la synthèse d' Ach

- en augmentant la libération d' Ach par les fibres cholinergiques
- en diminuant la dégradation d' Ach+++;
anticholinestérasiques +++ (bloque la cholinestérase)

--inhibiteurs réversibles:

--inhibiteurs irréversibles: (non utilisés en thérapeutique)

5/ AGONISTES CHOLINERGIQUES

5.2.AGONISTES INDIRECTS (augmentent le taux endogène d'Ach):

5.2.1. - en augmentant la synthèse d' Ach:

» administration du **précurseur la choline**, peu efficace.

5.2.2. en augmentant la libération d' Ach par les fibres cholinergiques



- **Cisapride, Prépulsid***, reflux gastro duodéнал du nourrisson

- augmente la libération d'Ach à partir des terminaisons nerveuses dans plexus myentérique: (ne passe pas la barrière hématoencéphalique)

- augmentation de motricité gastro-intestinale

- augmentation de pression du sphincter inférieur de l'œsophage

Ne passe pas la BHE, donc pas d'action centrale

L'atropine s'oppose aux effets du cisapride en inhibant les Rc muscariniques

5/ AGONISTES CHOLINERGIQUES

5.2.AGONISTES INDIRECTS (augmentent le taux endogène d'Ach):

5.2.3.en diminuant la dégradation d' Ach+++;

ANTICHOLINESTERASIQUES +++

--inhibiteurs réversibles:

périphériques: -Eséridine, Génésérine* (tr dyspeptiques, atonie intestinale)
- Néostigmine: Prostigmine* (tt. - atonie post op de vessie et intestin
myasthénie
-décurarisant postop)
Pyridostigmine, Mestinon*: myasthénie

Centrales:+++

maladie d'Alzheimer+++

Tacrine, Cognex*

Donépézil, Aricept*, passent la BHE

effets indésirables: de type muscarinique et toxique pour le foie

--inhibiteurs irréversibles:

se lient de façon covalente à AchE,

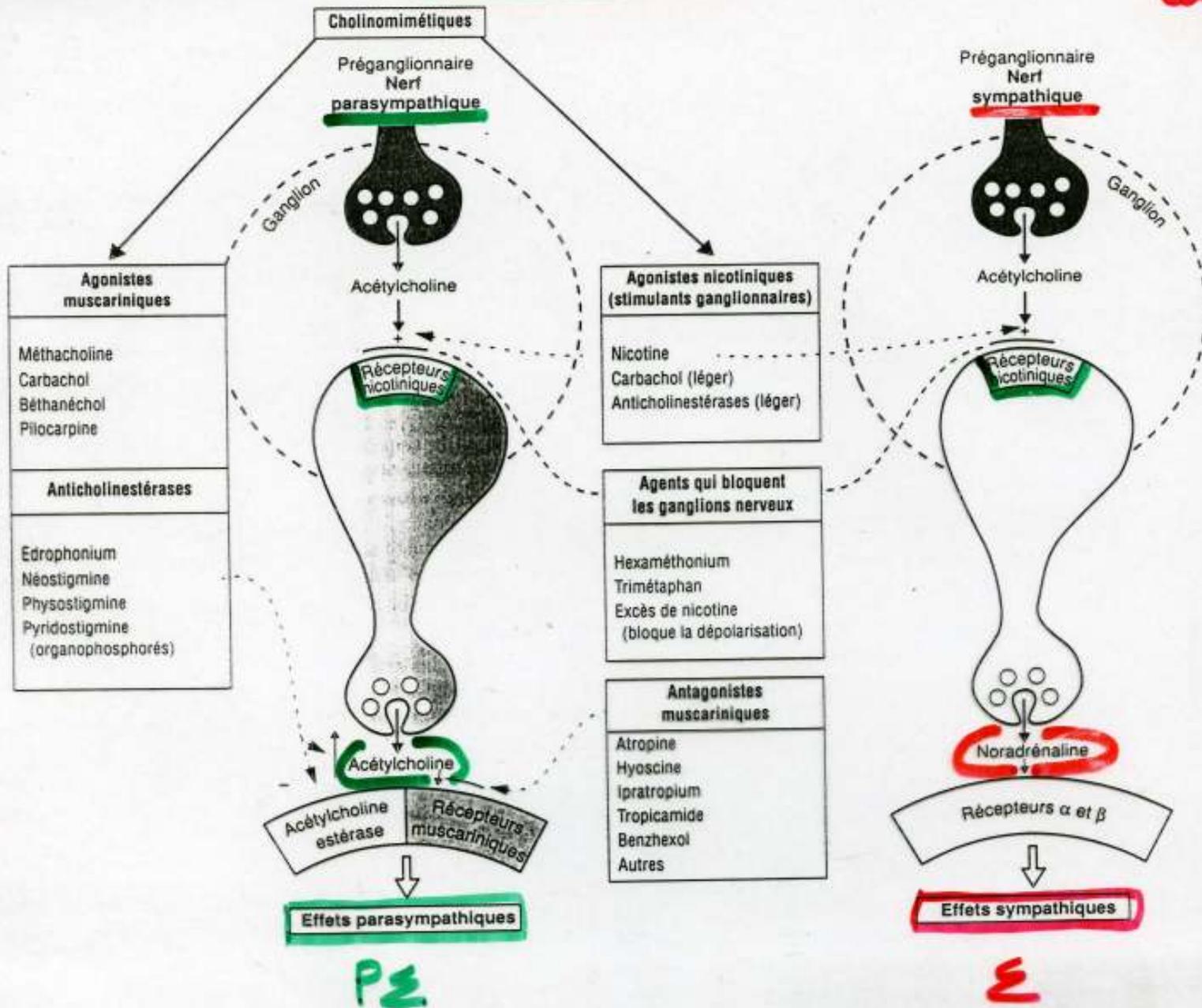
pas utilisés en thérapeutiques

utilisés comme gaz de guerre ou comme insecticide

Médicaments autonomes agissant sur les synapses cholinergiques

via Re Nicotinique

ET



6/ ANTAGONISTES CHOLINERGIQUES

- **6.1. ANTAGONISTES MUSCARINIQUES:**

- - Atropine
- - Atropinique

- **6.2. ANTAGONISTES NICOTINIQUES:**

- - Ganglioplégiques
- - inhibiteurs des Rc Nicotiniques de jonction neuromusculaire
- curarisants

6/ ANTAGONISTES CHOLINERGIQUES

- **6.1. ANTAGONISTES MUSCARINIQUES: (parasympholytiques)**
- **6.1.1. ATROPINE (inhibiteur compétitif)+++**
- **a/ Effets pharmacologiques**
 - **sur SNA**
 - **sur SNC**
- **b/ Utilisation thérapeutique**
- **c/ Effets indésirables**

6/ ANTAGONISTES CHOLINERGIQUES

6.1. ANTAGONISTES MUSCARINIQUES:

6.1.1. ATROPINE (inhibiteur compétitif)+++

a/ Effets pharmacologiques

sur SNA:

- **cœur**: accélération du rythme cardiaque
- **œil**: mydriase
augmentation de tension intraoculaire
paralysie de l'accomodation
- **muscle lisse**: action antispasmodique; VB, bronche, voie urinaire.
- **secrétions**: diminution; digestives, bronchiques, cutanées, lacrymales

sur SNC: peu d'effets aux doses thérapeutiques

b/ Utilisation thérapeutique

voie générale: Atropine lavoisier*:

- **tt des syndrome douloureux** à composante spasmodique
- **anesthésiologie**: prévention du bronchospasme, laryngospasme, réactions réflexes
- **tt de certaines intoxications**: digitaliques, anticholinestérasiques

voie locale: collyre Atropine Faure*
puissant mydriatique

6/ ANTAGONISTES CHOLINERGIQUES

6.1. ANTAGONISTES MUSCARINIQUES:

6.1.1. ATROPINE (inhibiteur compétitif)+++

c/ Effets indésirables:

comme tous les anticholinergiques:

sécheresse de bouche

constipation

sécheresse de peau

tachycardie

rétention d'urine ++

augmentation de tension intraoculaire ++

Contre indication+++ : le Glaucome

6/ ANTAGONISTES CHOLINERGIQUES

6.1. ANTAGONISTES MUSCARINIQUES:

6.1.2. ATROPINIQUES:

a/ antinauséeux: **Scopolamine, Scopoderm*** (patch)

- effets périphériques identiques à atropine
- effets centraux; sédatif
tranquillisant
favorise le sommeil

b/ mydriatique: **Tropicamide, Mydriaticum***(collyre)

c/ bronchodilatateur: **Ipratropium, Atrovent*** (aérosol):

d/ antispasmodique: **Tiémonium, Viscéralgine***

e/ antiparkinsonien: **Bipéridène, Akineton***; **Tropatépine, Lepticur***
Trihexyphénidyle, Artane*

6/ ANTAGONISTES CHOLINERGIQUES

6.2. ANTAGONISTES NICOTINIQUES:

6.2.1- Ganglioplégiques:

- ne sont plus utilisés en thérapeutique, car manquent de spécificité
- ils inhibent à la fois l' influence du sympathique et du parasympathique sur les organes innervés par le SNA
- la substance de référence était le penthonium

6.2.2-Jonction neuromusculaires= curarisants

a/ compétitif: type d-tubocurarine

Vécuronium, Norcuron*

Pancuronium, Pavulon*

adjuvants de anesthésie générale: facilite intubation trachéale

assure relaxation musculaire

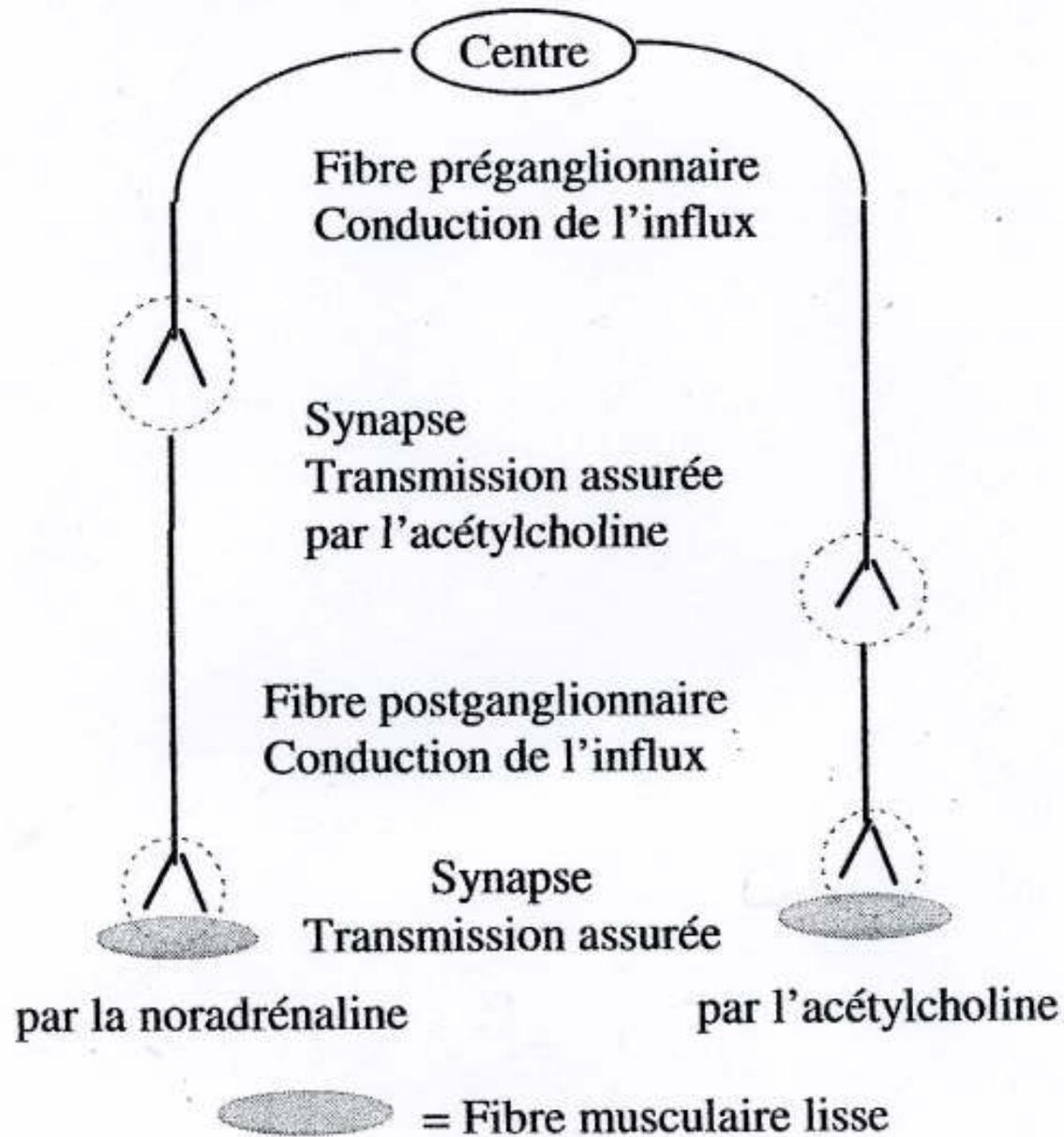
c/ dépolarisants: Suxaméthonium, Celocurine*,

adjuvants de anesthésie générale: sa caractéristique est sa brièveté, due à l' hydrolyse par les cholinestérases sériques

facilite intubation trachéale, grâce à un relâchement musculaire de brève durée

Sympathique

Parasympathique



Synapses du système nerveux autonome

6

Médicaments qui agissent au niveau de la jonction neuromusculaire

Via le Nicotinique

Médicaments qui réduisent la libération d'acétylcholine

- Hémicholinium
- Toxine botulinique
- Aminoglycosides
- Mg²⁺, ions Co²⁺

Médicaments qui stimulent la transmission

ANTICHOLINESTÉRASES

- Pyridostigmine
- Néostigmine
- Edrophonium
- Distigmine
- Physostigmine

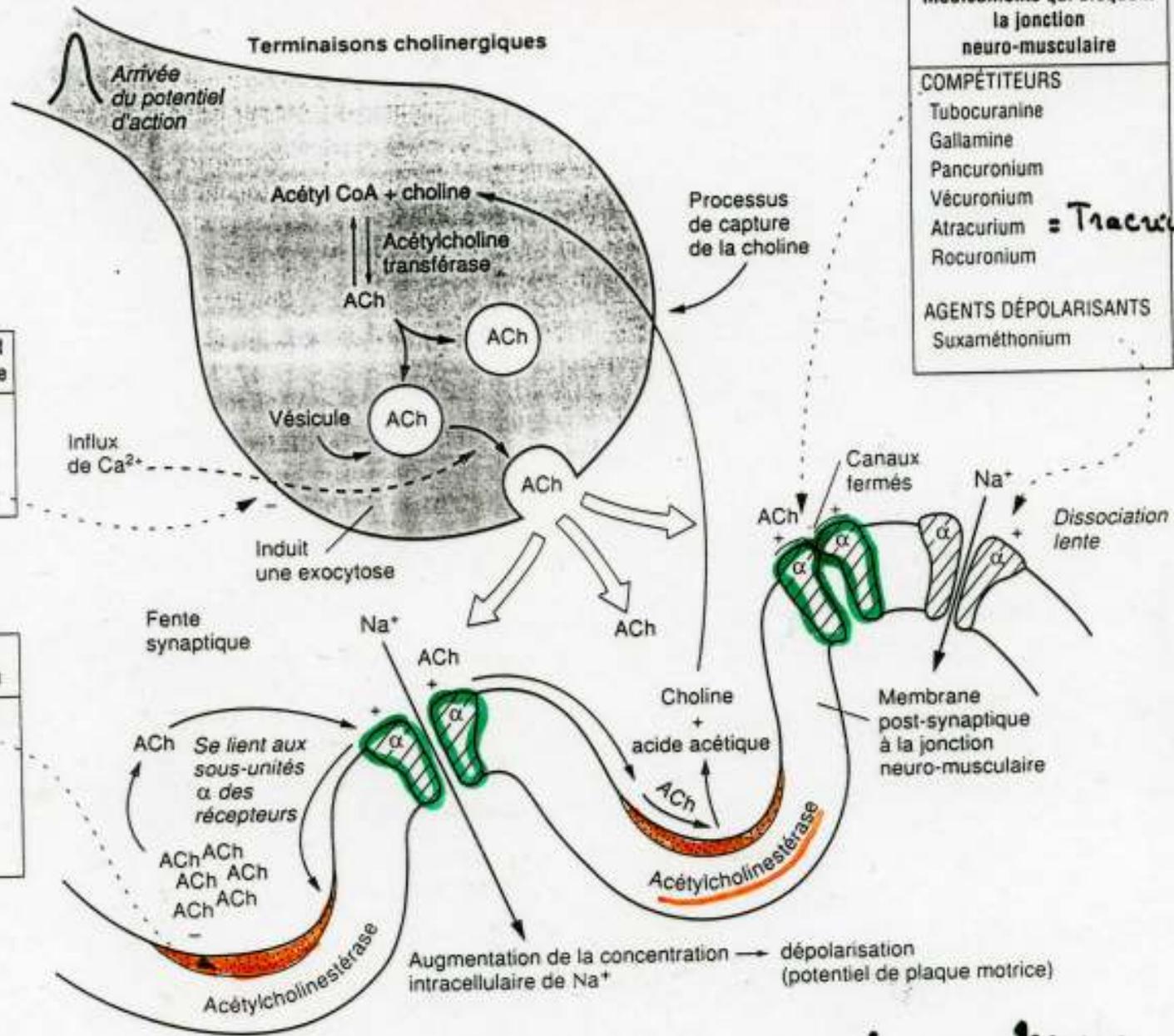
Médicaments qui bloquent la jonction neuro-musculaire

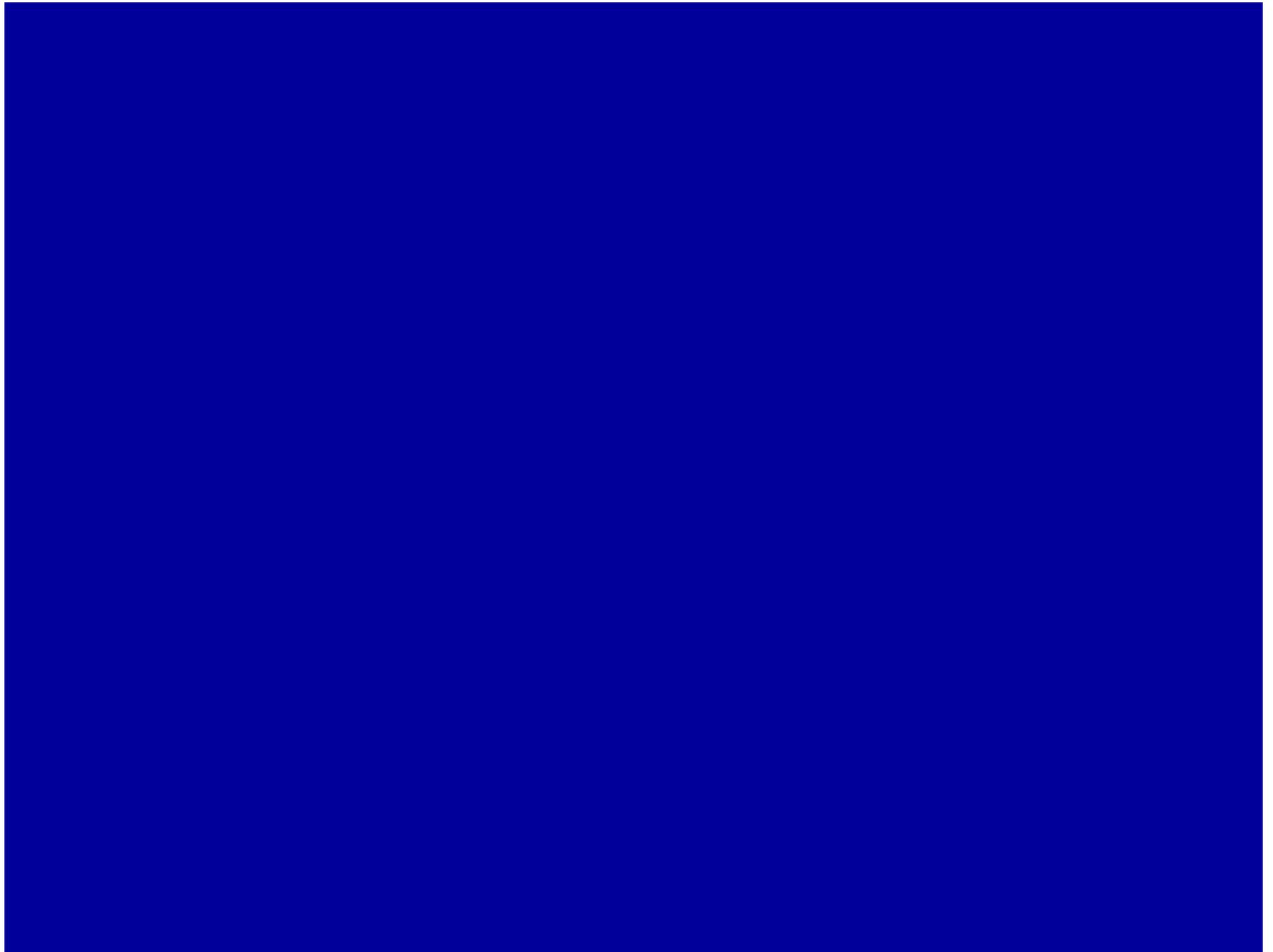
COMPÉTITEURS

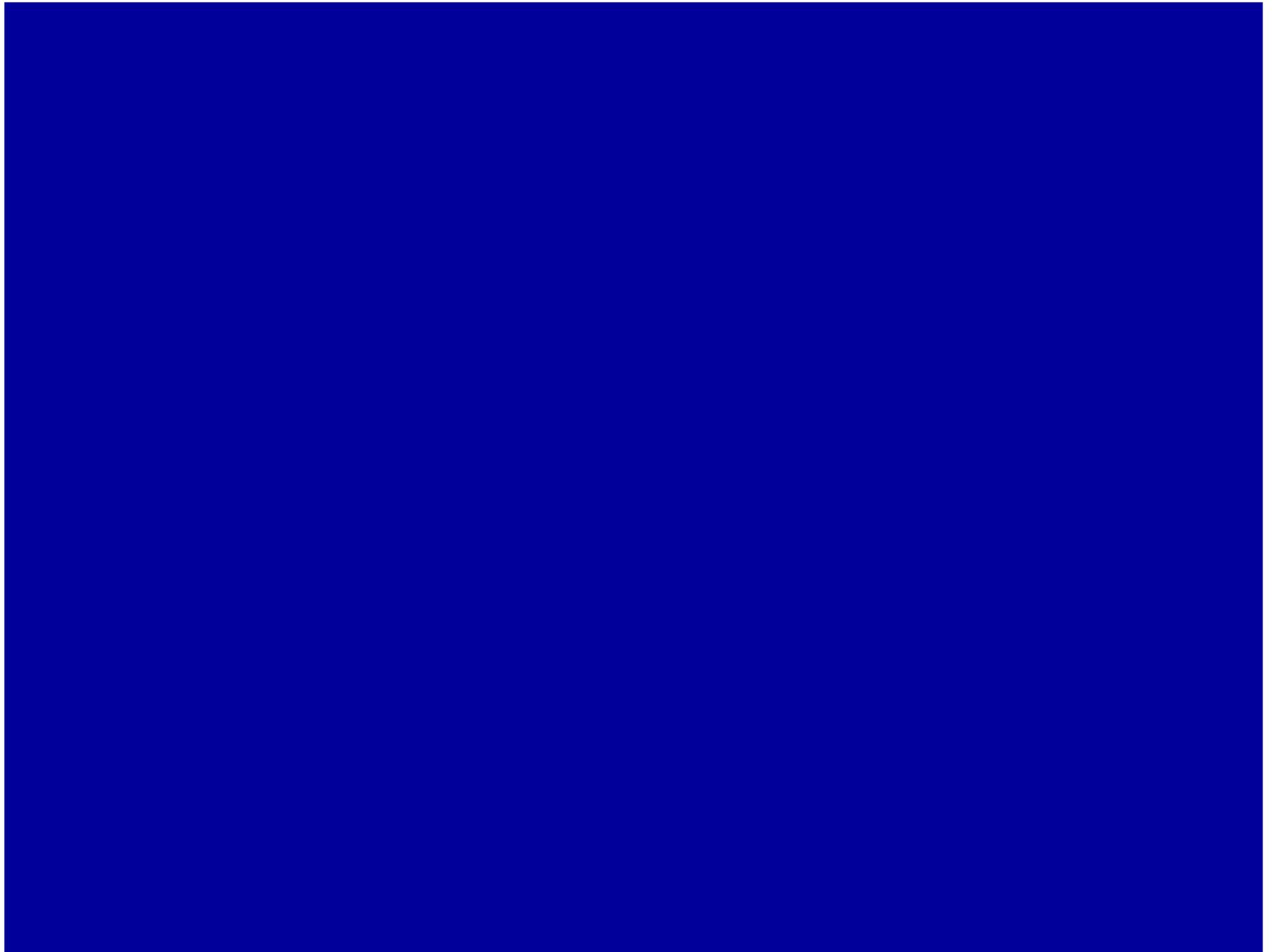
- Tubocurarine
- Gallamine
- Pancuronium
- Vécuronium
- Atracurium = *Tracurium**
- Rocuronium

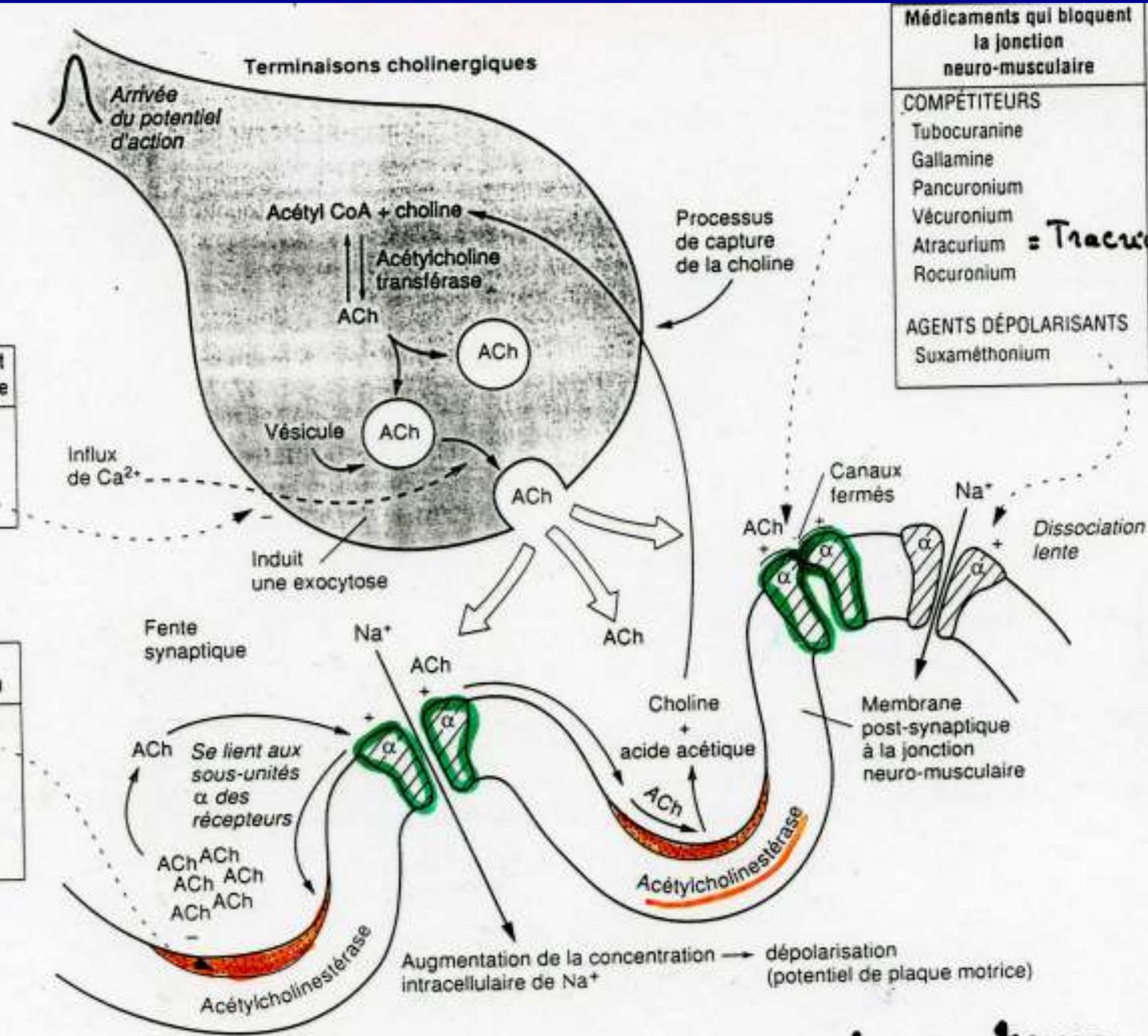
AGENTS DÉPOLARISANTS

- Suxaméthonium









Médicaments qui réduisent la libération d'acétylcholine

- Hémicholinium
- Toxine botulinique
- Aminoglycosides
- Mg²⁺, ions Co²⁺

Médicaments qui stimulent la transmission

ANTICHOLINESTÉRASES

- Pyridostigmine
- Néostigmine
- Edrophonium
- Distigmine
- Physostigmine

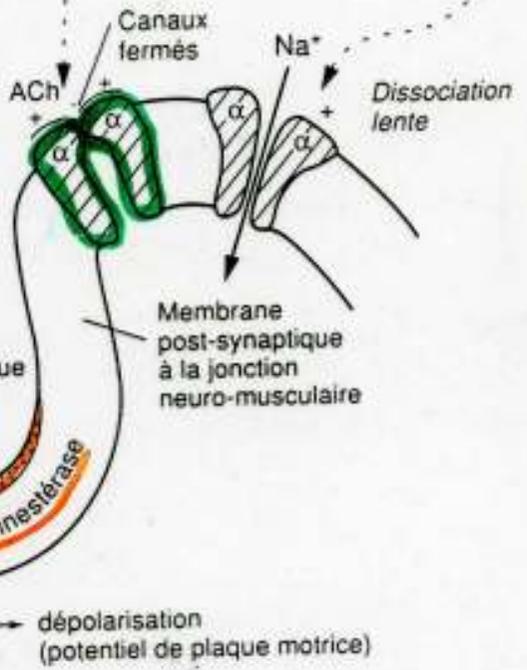
Médicaments qui bloquent la jonction neuro-musculaire

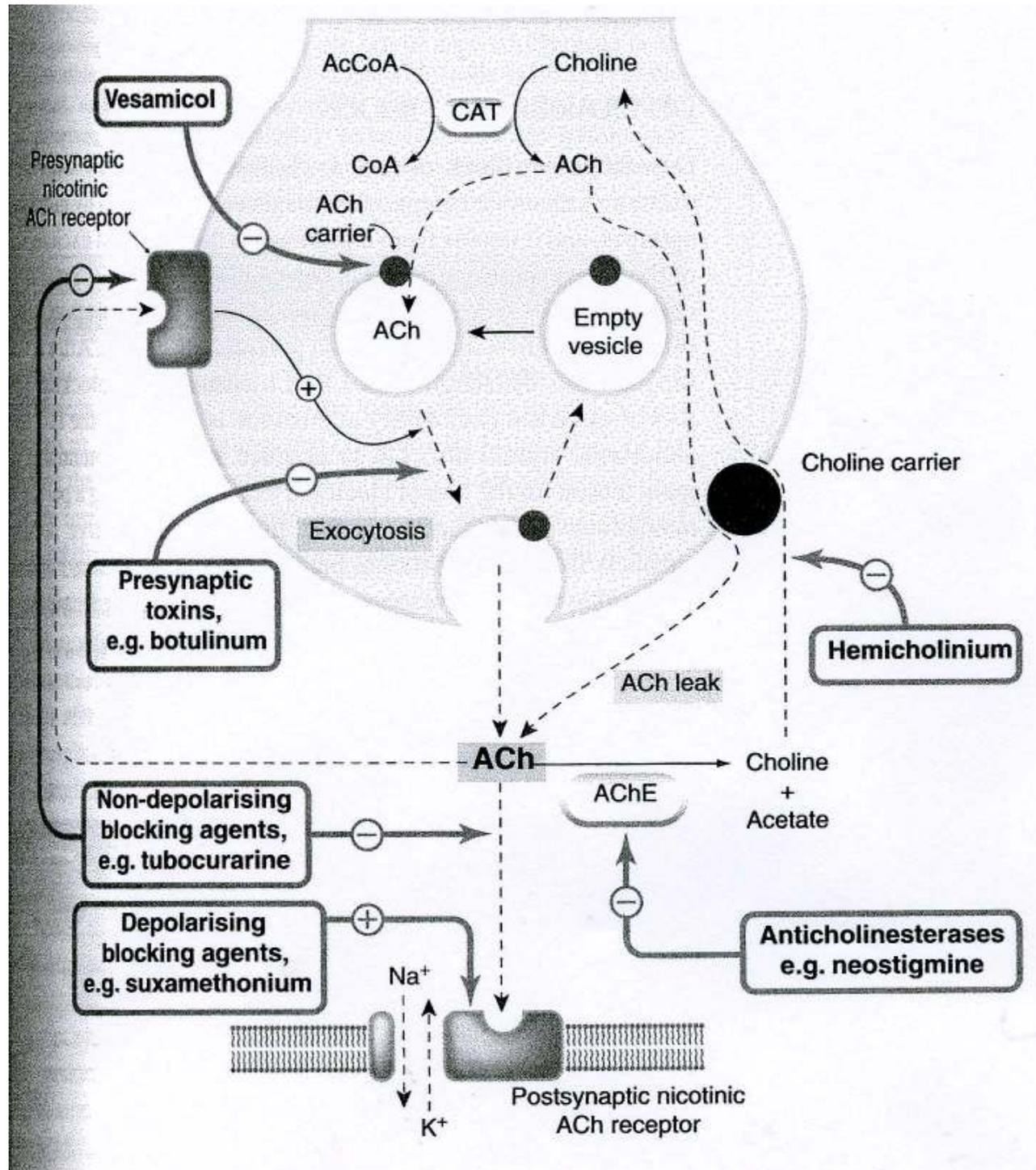
COMPÉTITEURS

- Tubocurarine
- Gallamine
- Pancuronium
- Vécuronium
- Atracurium = *Tracurium**
- Rocuronium

AGENTS DÉPOLARISANTS

- Suxaméthonium





5/ AGONISTES ET ANTAGONISTES CHOLINERGIQUES

- **5.1. AGONISTES:**

- 5.1.1. directs
- 5.1.2. indirects

- **5.2. ANTAGONISTES:**

- -5.2.1. nicotiniques
- -5.2.2. muscariniques

