

UE 3 - Bases moléculaires et tissulaires des traitements  
Pr. Kaguelidou  
Lundi 9 mars- 15h30-17h00  
Ronéotypeur : Cyprien COMBE  
Ronéoficheuse : Laura ALLAHVERDIAN

# **Cours n°3**

## **Systeme nerveux parasymphathique - Récepteurs cholinergiques**

*Cours à mettre en lien avec celui sur le système nerveux sympathique*

# **SOMMAIRE**

## **I. Généralités et anatomie du système nerveux parasymphatique**

## **II. Transmission de l'information**

- A. Le neurotransmetteur : l'acétylcholine (Ach)
  - 1. Synthèse
  - 2. Catabolisme
  - 3. Mécanisme d'action
  - 4. Localisation de l'acétylcholine
- B. Les récepteurs cholinergiques
- C. Les effets pharmacologiques
  - 1. Les récepteurs muscariniques
  - 2. Le récepteur nicotinique

## **III. Agonistes cholinergiques**

- A. Les cholinomimétiques directs
- B. Les cholinomimétiques indirects

## **IV. Antagonistes cholinergiques**

- A. Antagonistes muscariniques : l'atropine
- B. Antagonistes des récepteurs nicotiniques muscariniques = curares
- C. Inhibiteurs de la libération d'acétylcholine

## I. Généralités et anatomie du système nerveux parasympathique

Organisation	<p>L'organisation du système parasympathique reprend celle du système sympathique : on va avoir des <b>branches afférentes, des centres et des branches efférentes</b>. Les fibres préganglionnaires du système parasympathique <b>sortent en général du tronc</b> comme <b>le nerf facial, le nerf optique</b> (=paires crâniennes) ou <b>le nerf vague</b>. Il est important de retenir que <b>75%</b> des fibres préganglionnaires parasympathiques vont emprunter le nerf vague pour ensuite aller faire relais au niveau des ganglions qui sont très loin (souvent proches des organes effecteurs) c'est donc <b>le nerf qui contient le plus de fibres parasympathiques</b>. Certaines fibres vont aussi emprunter <b>la région des nerfs sacrés</b> pour aller innerver le côlon, le rectum, la vessie, etc...</p> <p>A l'inverse pour le système sympathique, on se souvient que les fibres préganglionnaires sont plutôt au <b>niveau thoracique et lombaire</b></p>										
Médiateurs	<p><b>L'acétylcholine</b> fait le lien entre la fibre préganglionnaire et la fibre post ganglionnaire du <b>Système Nerveux Sympathique (SNS)</b> et du <b>Système Nerveux Parasympathique (SNPS)</b>. Elle permet aussi <b>la transmission entre la fibre post ganglionnaire et l'organe effecteur</b> dans le cas du SNPS ainsi que <b>la contraction des muscles</b> dans le système nerveux somatique (<i>rappel : jonction fibre nerveuse-fibre musculaire : plaque motrice</i>)</p> <p>Contrairement au sympathique, le parasympathique est <b>le système de repos</b>, on dit qu'il est <b>trophotrope</b>. Il a un rôle dans <b>la croissance, la digestion, la relaxation, la mémorisation, l'apprentissage soit tout l'inverse du sympathique</b>.</p> <p>Il est important de souligner que les systèmes sympathique et parasympathique <b>fonctionnent en synergie</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 2px;">Poumons</td> <td style="padding: 2px;"><b>Bronchoconstriction</b> car on a besoin de peu d'oxygène</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Cœur</td> <td style="padding: 2px;"><b>Fréquence et pression artérielle</b> diminuent</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Yeux</td> <td style="padding: 2px;"><b>Myosis</b></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Système digestif</td> <td style="padding: 2px;"><b>Péristaltisme</b> et sécrétions digestives augmentent</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Vessie</td> <td style="padding: 2px;">Sphincter urétral relâché et vessie contractée</td> </tr> </table>	Poumons	<b>Bronchoconstriction</b> car on a besoin de peu d'oxygène	Cœur	<b>Fréquence et pression artérielle</b> diminuent	Yeux	<b>Myosis</b>	Système digestif	<b>Péristaltisme</b> et sécrétions digestives augmentent	Vessie	Sphincter urétral relâché et vessie contractée
Poumons	<b>Bronchoconstriction</b> car on a besoin de peu d'oxygène										
Cœur	<b>Fréquence et pression artérielle</b> diminuent										
Yeux	<b>Myosis</b>										
Système digestif	<b>Péristaltisme</b> et sécrétions digestives augmentent										
Vessie	Sphincter urétral relâché et vessie contractée										

## II. Transmission de l'information

### A. Le neurotransmetteur : l'acétylcholine (Ach)

<u>1.Synthèse</u>	<p>La synthèse de l'acétylcholine se fait <b>en 2 étapes</b>, on a d'abord la synthèse de <b>l'acétyl-coenzyme A</b>, puis on rajoute de la <b>choline</b> et on obtient de <b>l'acétylcholine</b>. La choline peut soit être d'origine <b>endogène</b> (à partir de la glycine) ou <b>exogène</b> (alimentaire).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto 10px auto;">1</div> <math display="block">\text{Acétate} + \text{Coenzyme A} \xrightarrow{\text{AcCoA synthétase}} \text{AcCoA}</math> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto 10px auto;">2</div> <math display="block">\text{AcCoA} + \text{Choline} \xrightarrow{\text{Choline acétyltransférases}} \text{Acétylcholine}</math> </div> </div>
-------------------	--

<b>2. Catabolisme</b>	Le catabolisme de l'acétylcholine se fait par <b>deux enzymes</b> :	
	L'acétylcholinestérase	Présente à peu près partout dans le corps (tissu nerveux, globules rouges) et qui dégrade de <b>manière immédiate</b> l'acétylcholine  <div style="text-align: center;"> <math display="block">\text{acétylcholine} \xrightarrow{\text{acétyl choline estérase (AChE)}} \text{choline} + \text{acide acétique}</math> </div>
	La butyrylcholinestérase	On l'appelle « <b>pseudo-cholinestérase</b> » et elle est présente dans le cœur, le plasma et le foie
<b>3. Mécanisme d'action</b>	L'acétylcholine va être synthétisée puis conservée au niveau des vésicules et <b>lorsqu'un potentiel d'action</b> va arriver au niveau de la fibre nerveuse, on va assister à <b>un relargage d'acétylcholine dans la synapse</b> . De nombreuses molécules d'acétylcholinestérase sont présentes dans la fente synaptique <b>la dégradation de l'acétylcholine sera donc très rapide</b> . Elle va agir sur les <b>cholinorécepteurs présents sur la fibre post-ganglionnaire ou sur le tissu effecteur</b> . Toutefois, elle peut aussi se fixer sur <b>des récepteurs pré-synaptiques</b> , qui sont des <b>récepteurs de régulation</b> (même principe que le sympathique)	
<b>4. Localisation de l'acétylcholine</b>	Système Nerveux Central SNC	Cerveau, moelle, nerfs très impliqués dans <b>les fonctions cognitives et la coordination des mouvements</b> . Les fibres qui contiennent de l'acétylcholine se trouvent surtout dans certains centres comme : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Le complexe ponto-mésencéphalo-tegmental</b> qui fait projection dans le <b>thalamus</b> et qui assure essentiellement la motricité et les fonctions d'apprentissage</li> <li>➤ <b>Le noyau basal de Meynert</b> qui agit sur le comportement et l'humeur</li> <li>➤ <b>Le septum médian</b> qui a des projections au niveau de l'hippocampe avec un rôle sur la mémorisation et l'apprentissage</li> </ul>
	Système Nerveux Périphérique SNP	C'est le médiateur qui fait le <b>relais ganglionnaire</b> (pour le SNS et le SNPS) il se trouve <b>aussi sur les terminaisons parasympathiques</b>
	Les anomalies des neurones cholinergiques <b>ne donnent pas la maladie de Parkinson</b> cependant dans le cas de <b>la maladie d'Alzheimer</b> on observe <b>un déficit en acétylcholine</b> des patients atteints, ce qui donne des problèmes au niveau des fonctions cognitives (mémorisation, apprentissage...)	

## B. Les récepteurs cholinergiques

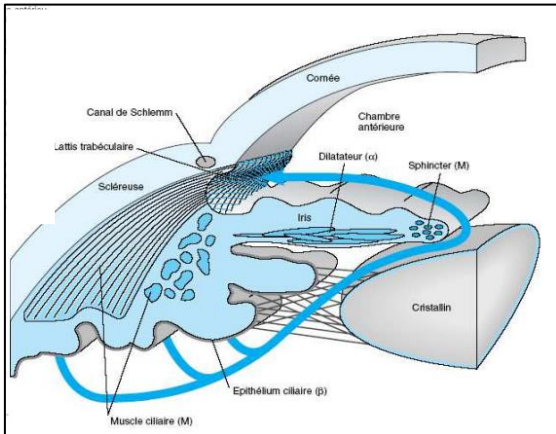
Il existe **deux types** de récepteurs cholinergiques :

Récepteurs muscariniques	Ils sont stimulés par <b>la muscarine</b> qui est une substance <b>d'origine naturelle</b> qu'on trouve au niveau d'un <b>champignon vénéneux</b> ( <i>qui tue les mouches pour l'anecdote</i> ). C'est avec cette substance qu'on a mis en évidence les récepteurs et c'est donc pour cela qu'on les a appelés « muscariniques ». Il y a <b>plusieurs sous-types</b> : les plus connus sont <b>les M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub></b> et plus récemment <b>M<sub>4</sub> et M<sub>5</sub></b>	
	Récepteurs impairs M <sub>1</sub> , M <sub>3</sub> , M <sub>5</sub>	Ils sont liés à une protéine G qui active la <b>phospholipase C</b> qui induit l'augmentation de calcium dans la cellule ce qui se traduit par <b>la contraction des muscles lisses</b>
	Récepteurs pairs M <sub>2</sub> , M <sub>4</sub>	Ils sont couplés à une protéine G qui <b>inhibe l'adénylate cyclase</b> ce qui diminue donc la concentration en AMPc et ouvre les canaux potassiques ce qui induit <b>une hyperpolarisation de la cellule</b>

	Localisation des récepteurs	<p>Chaque récepteur à une <b>localisation préférentielle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>M<sub>1</sub></b> surtout dans le cerveau mais aussi dans les neurones post-ganglionnaires du sympathique et du parasympathique</li> <li>➤ <b>M<sub>2</sub></b> tissus effecteurs essentiellement le cœur ils sont aussi pré-synaptique et ont donc une fonction de régulation</li> <li>➤ <b>M<sub>3</sub></b> au niveau des glandes exocrines (ex : œil) et le muscle lisse intestinal, bronchique et vasculaire</li> <li>➤ <b>M<sub>4</sub> M<sub>5</sub></b> surtout dans le SNC</li> </ul>
Récepteurs nicotiques		<p>Ils sont <b>stimulés par la nicotine</b> et il en existe <b>deux types</b> : les <b>nicotiques neuronaux N<sub>N</sub></b> et les <b>nicotiques musculaires N<sub>M</sub></b>. Les récepteurs nicotiques sont différents des autres car ce sont <b>des canaux ioniques à réponse rapide</b> qui permettent <b>l'entrée de calcium et de sodium</b> dans la fibre post-ganglionnaire ce qui induit <b>une dépolarisation et initie un potentiel d'action</b>.</p>
	Localisation des récepteurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>N<sub>N</sub></b> se trouvent au niveau de la <b>fibre post-ganglionnaire de tous les ganglions du SNA</b> et font la <b>jonction entre la fibre pré-ganglionnaire et post-ganglionnaire</b> surtout pour le SNS et SNPS. Ils se trouvent aussi dans le SNC au niveau de la moelle épinière</li> <li>➤ <b>N<sub>M</sub></b> <b>jonction neuromusculaire du muscle squelettique</b></li> </ul>
Régulation présynaptique		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Auto-récepteur</b> : ils vont diminuer la quantité d'acétylcholine et vont donc <b>permettre une sorte de régulation</b> ex : <i>M<sub>2</sub> pré-synaptique</i></li> <li>➤ Toutes les fibres du SNS et du SNPS communiquent car elles ont des <b>hétéro-récepteurs</b> c'est-à-dire des récepteurs qui ont des <b>médiateurs de chaque système</b></li> </ul>
Résumé		<div style="text-align: center;"> <h3>Récepteurs cholinergiques</h3> <p>The diagram illustrates the cholinergic pathways. It starts with the SNC (Système nerveux central) and branches into Voies motrices and Voies Sympathiques/Parasympathiques. The Voies motrices lead to Muscles striés via ACh and Récepteurs nicotiques. The Voies Sympathiques lead to the Ganglion sympathique, which has Récepteurs nicotiques. From there, ACh is released to the Ganglion para-symphatique, which also has Récepteurs nicotiques. The Ganglion para-symphatique then releases ACh to Muscles cardiaques, Muscles lisses, and Cellules sécrétrices, which have Récepteurs muscariniques. The sympathetic pathway also involves Nad (Norepinephrine) release.</p> </div>

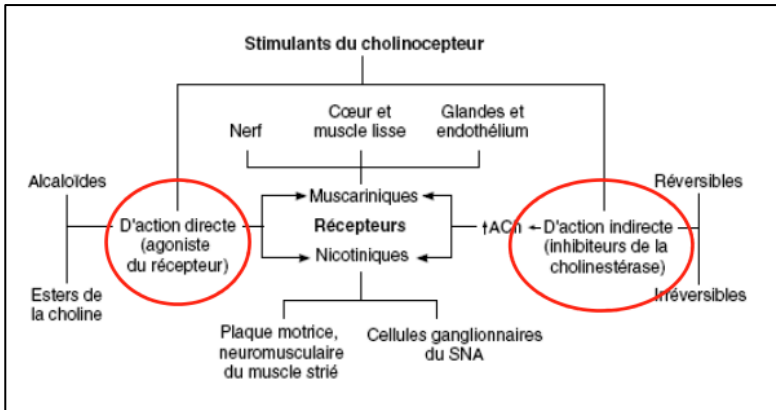
## C. Les effets pharmacologiques

# 1. MUSCARINIQUES

	Effets cardiaques	<p>Au niveau cardiaque on a essentiellement les récepteurs <math>M_2</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Innervation cholinergique oreillettes &gt; ventricules</li> <li>➤ <b>Bradycardie</b> (hyperpolarisation : <math>K^+</math>)</li> <li>➤ ↓ <b>conduction atrio-ventriculaire</b></li> <li>➤ ↓ <b>force de contraction</b> (↓ <math>Ca^{++}</math>) <b>des oreillettes</b></li> </ul>
	Effets vasculaires	<p>Au niveau vasculaire on a des récepteurs <math>M_3</math> au niveau des cellules du muscle lisse vasculaire. Lorsqu'ils sont stimulés on devrait assister à une vasoconstriction <b>mais en réalité on assiste à une vasodilatation</b>. Cela s'explique par la présence de récepteurs <math>M_3</math> au niveau des cellules endothéliales qui lorsqu'elles sont stimulées vont sécréter <b>du monoxyde d'azote (NO)</b> ce qui entraîne une vasodilatation. Ainsi chez les personnes qui ont un endothélium vasculaire lésé (athéromateux), il y aura bien une vasoconstriction.</p>
	Effets sur les muscles lisses	<p>Au niveau des muscles lisses :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Intestinal= ↑ <b>contractions péristaltiques</b></li> <li>➤ Bronchique= <b>bronchoconstriction</b></li> <li>➤ Vésical= ↑ <b>tonus du détrusor + relâchement sphincter : miction</b> (=inverse du sympathique)</li> </ul>
	Effets sur les sécrétions	<p><b>Augmentation de toutes les sécrétions</b> : sécrétions digestives (salivaires), bronchiques, sudoripares, lacrymales</p>
	Effets sur l'œil	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Myosis</b>= facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse= ↓ pression au niveau de l'œil</li> <li>➤ <b>Accommodation</b> (on va pouvoir voir de plus près)</li> </ul> <p><u>Explications :</u> Le <b>muscle ciliaire</b> (récepteurs <math>M_3</math>) lorsqu'il est stimulé va faire bouger le cristallin et <b>permettre l'accommodation</b>.</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;">  </div> <div style="flex: 2; padding-left: 10px;"> <p>Le <b>muscle dilatateur de l'iris</b> (récepteur <math>\alpha_1</math>) lorsqu'il est stimulé va se contracter et provoquer <b>une mydriase</b>. Toutefois cela va avoir aussi pour conséquence de <b>boucher le canal de Schlemm</b> qui permet de faire sortir l'humeur aqueuse. La contraction de ce muscle va donc <b>augmenter la pression intra-oculaire</b>. Il faut ajouter à cela le fait que dans l'<b>épithélium ciliaire</b> on a des récepteurs <math>\beta</math> qui lorsqu'ils sont stimulés vont augmenter la quantité d'humeur aqueuse (<i>il y a un risque de glaucome</i>). Ainsi le <b>SNS va augmenter la pression au niveau de l'œil</b>.</p> <p>A l'inverse <b>on peut contracter le sphincter</b> par l'intermédiaire de récepteurs muscarinique <math>M_3</math> et <b>provoquer un myosis, ce qui libère le canal de Schlemm et diminue la pression intra-oculaire</b> (<i>traitement du glaucome : inhiber le SNS ou stimuler le SNPS</i>)</p> </div> </div>

	Effets ganglionnaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Neurone postganglionnaire sympathique et parasympathique (postsynaptique) = <b>effet de dépolarisation lente qui s'ajoute à la dépolarisation rapide nicotinique</b></li> <li>➤ Neurone postganglionnaire sympathique = <b>inhibe la libération de son neurotransmetteur (catécholamines)</b></li> </ul>
	Effets centraux	<p>Quand on stimule les récepteurs muscariniques des centres nerveux, on a des effets qui sont complexes et mal connus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Stimulation M<sub>1</sub> = <b>effets excitateurs, l'acétylcholine va entraîner la dépolarisation de la cellule nerveuse</b></li> <li>➤ Stimulation M<sub>2</sub> = <b>effets inhibiteurs, l'acétylcholine va entraîner l'hyperpolarisation de la cellule nerveuse</b></li> </ul> <p>Chez l'animal, la stimulation des muscariniques permet de faciliter l'apprentissage et la mémorisation mais lorsque les récepteurs sont trop stimulés, cela peut provoquer des tremblements, des convulsions et de l'hypothermie</p>
2 . N . I C O T I N I Q U E S	Au niveau des ganglions du SNA	<p>Lorsqu'ils sont stimulés ils assurent la transmission entre la fibre préganglionnaire et la fibre postganglionnaire et vont donc <b>dépolariser</b> cette dernière. Quand on est sur une terminaison cholinergique on va avoir une <b>libération d'acétylcholine</b> alors que pour une terminaison adrénérgique on va avoir une <b>libération de catécholamine</b>, cela dépend donc de la fibre.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Dépolarisation de la fibre postganglionnaire</p> <pre> graph TD     A[Dépolarisation de la fibre postganglionnaire] --&gt; B[Terminaisons cholinergiques: libération d'Ach]     A --&gt; C[Terminaisons adrénérgiques: libération des CTC] </pre> </div>
	Au niveau neuromusculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Assure la transmission neuromusculaire</li> <li>➤ Agit <b>sélectivement au niveau de la jonction neuro-musculaire (JNM)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Appliquée sur le nerf ou muscle (en dehors de la JNM) : elle n'entraîne aucun effet !</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Apportée en excès</b> au niveau de la JNM, <b>on obtient l'effet inverse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibe les contractions musculaires consécutives (le muscle est dépolarisé en permanence et il n'est peut plus se repolariser) : « bloc par dépolarisation » +++</li> </ul> </li> </ul>
	Au niveau du SNC	<p>On ne connaît pas exactement leurs effets :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Entraîne une <b>dépolarisation</b> avec conséquences inconnues : effets excitateurs ?</li> <li>➤ Impliqués dans : éveil, apprentissage, mémorisation, motricité</li> <li>➤ Rôles respectifs des récepteurs nicotiniques et muscariniques dans le SNC : difficiles à déterminer</li> </ul>

### III. Agonistes cholinergiques



Il existe **deux types d'agoniste**, les **agonistes directs** qui vont agir au niveau des cholinorécepteurs et qui vont mimer les effets de l'acétylcholine et les **agonistes indirects** et qui vont augmenter la quantité d'acétylcholine en inhibant par exemple la dégradation du médiateur endogène.

#### A. Les cholinomimétiques directs

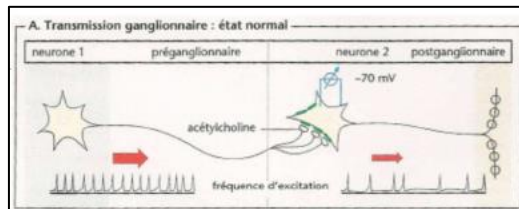
Les **agonistes directs** sont souvent des **esters de choline ou alcaloïdes** qui sont des substances qu'on trouve dans la nature et qui vont **mimer les effets de l'acétylcholine (cholinomimétique)**. Ils peuvent agir préférentiellement sur certains récepteurs :

- Les 2 : acétylcholine
- Préférentiellement récepteur muscarinique : béthanéchol, pilocarpine, acéclidine
- Préférentiellement récepteur nicotinique : nicotine

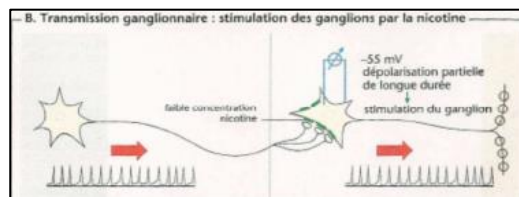
Selon la pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BHE), **ils auront une action centrale ou périphérique**.

*Dans certains pays d'Asie comme la Thaïlande ou l'Indonésie, il est courant de mâcher, de fumer ou de boire des noix de péta (palmier qui pousse dans cette région) qui contiennent de l'arécoline qui agit sur les récepteurs nicotiques. L'effet recherché est la stimulation du SNPS (relaxation, apprentissage...) mais leur consommation colore les dents en rouge et serait responsable de cancers*

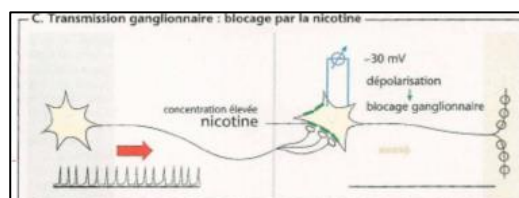
N  
I  
C  
O  
T  
I  
N  
E



La nicotine va stimuler préférentiellement les récepteurs nicotiques.  
**Le ganglion joue le rôle de filtre**



Lorsqu'il y a une faible concentration en nicotine on perd un peu cette capacité de filtration et **on laisse passer plus d'acétylcholine**.

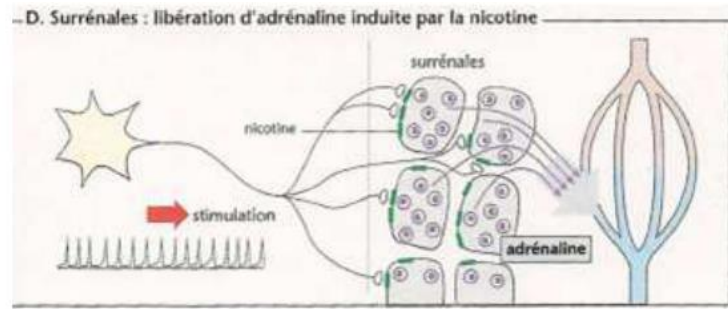


Quand il y a une concentration élevée en nicotine, **cela bloque carrément la fibre postganglionnaire**



# N I C O T I N E

Remarque : Au niveau des surrénales (il n'y a pas de fibre postganglionnaire mais directement la surrénale), la nicotine va avoir pour effet une augmentation de la production d'adrénaline.



Cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ On va avoir <b>une hypotension</b> liée au parasympathique en cas de faible consommation (<i>quand on commence à fumer par exemple</i>) et avec une consommation plus importante on aura <b>une hypertension et une vasoconstriction liées au sympathique</b></li> <li>➤ En cas d'administration répétée on observera une <b>tachyphylaxie</b>, c'est-à-dire qu'il faut augmenter les quantités de nicotine pour avoir des effets</li> <li>➤ A des doses très élevées on aura une <b>paralysie des ganglions sympathiques et une hypotension importante</b></li> </ul>
Au niveau digestif (Fibres lisses / sécrétions / métabolisme)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Au début, surtout une <b>augmentation du péristaltisme et des sécrétions intestinales+++</b></li> <li>➤ <b>Dégradation glycogène et libération acides gras</b></li> <li>➤ <b>Stimulation de l'area postrema= nausées, vomissements</b></li> </ul>
Plaqué motrice	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Effet moins important que sur les ganglions du SNA</li> <li>➤ Stimule <b>la transmission neuromusculaire</b> (c'est pour cela qu'on peut parfois avoir des crampes quand on fume)</li> </ul>
SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ↑ attention pour tâches monotones, ↑ mémorisation</li> <li>➤ ↑ <b>dopamine= dépendance</b></li> <li>➤ A fortes doses la nicotine peut provoquer <b>des tremblements ou convulsions</b></li> </ul>

La nicotine a donc une toxicité importante au niveau cardiovasculaire. Il est utilisé par ailleurs dans les insecticides.  
La nicotine peut aussi avoir un intérêt thérapeutique lorsqu'elle est utilisée dans des patches ou des chewing-gum mais les quantités de nicotine n'y sont pas très importantes.

## B. Les cholinomimétiques indirects

Ils permettent tous **une augmentation de la concentration en acétylcholine par différents moyens** :

- **Augmentation de la synthèse**= choline
- **Augmentation de la libération** = cisapride *désormais retiré du marché*
- **Diminution du catabolisme**= anticholinestérasiques qui peuvent être soit réversibles soit irréversibles

Selon la pénétration du SNC, ils auront des **effets périphériques ou centraux ou seulement périphérique**

ANTICHOLINESTÉRASES

Permettent de **bloquer l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine** (qui est l'acétylcholinestérase), ce sont des **faux substrats** pour cette enzyme-là.  
 Normalement, quand l'acétylcholine se fixe sur l'acétylcholinestérase, la choline est directement éliminée puis en quelques millisecondes il y a une désacétylation de la molécule d'acétyl. Ainsi l'enzyme se libère et peut à nouveau dégrader une molécule d'acétylcholine tandis que les composants peuvent être réutilisés pour former de l'acétylcholine.

Les anticholinestérasés réversibles = carbamates

Lorsqu'on donne des **carbamates** (classe particulière de médicaments dont la néostigmine fait partie), le carbamate va se fixer sur l'acétylcholinestérase et lui rajouter **un groupement carbaminoyl** qui va rester plusieurs heures voire plusieurs jours avant que l'enzyme n'arrive à s'en débarrasser. Pendant ce temps **l'acétylcholinestérase est bloquée et l'acétylcholine n'est pas dégradée (=réversible)**.

Deux applications intéressantes :

- **La myasthénie** : pathologie auto-immune où on développe **des anticorps anti-récepteurs nicotiniques**. L'acétylcholine qui est sécrétée va donc moins interagir avec ses récepteurs nicotiniques ce qui se traduit cliniquement **par une faiblesse et une fatigue musculaire**
  - Dans le cas de cette maladie, on va prescrire des anticholinestérasés qui ne traversent pas la BHE (Barrière Hémato-Encéphalique) afin d'essayer d'augmenter le plus possible l'acétylcholine et de stimuler les récepteurs nicotiniques au niveau de la jonction neuro-musculaire (exemples : Neostigmine (PROSTIGMINE®) Chlorure d'ambénonium (MYTELASE®)
- **La maladie d'Alzheimer** pour laquelle on va essayer de **stimuler la mémorisation et les fonctions cognitives**. On va donc utiliser des molécules qui passent la BHE comme le Donépézil (ARICEPT®) ou le Rivastigmine (EXELON®) (*l'efficacité de ces médicaments n'est pas miraculeuse sachant qu'en plus il ne faut pas apporter une dose trop importante par risque d'effets indésirables*)

Les anticholinestérasés irréversibles = organophosphorés

**Les organophosphates** (exemple : paraoxon), ce sont des molécules qui vont se fixer à l'acétylcholinestérase et ajouter **un groupement phosphoryl**. La déphosphorylation étant impossible, **l'acétylcholinestérase sera bloquée de manière définitive (=irréversible)**.

On les utilise pour les **pédiculoses du cuir chevelu** (*les poux*) avec le Malathion (PRIODERM®) par exemple. On l'utilise aussi dans les insecticides pour se débarrasser des parasites.

Les gaz de guerre comme le gaz sarin sont des anticholinestérasés irréversibles qui vont provoquer une forte augmentation de la quantité d'acétylcholine dans le corps ce qui va provoquer le décès. Dans ce cas on a alors des signes muscariniques, nicotiniques et centraux (coma). Pour se protéger les soldats peuvent avoir des injections tous prêts d'atropine et de pralidoxime (qui est « l'antidote » car c'est la substance qui nous permet de déphosphoryler les acétylcholinestérasés

## IV. Antagonistes cholinergiques

**Ils vont réduire les effets de l'acétylcholine.**

**L'atropine** agit sur les récepteurs muscariniques, on parle donc **d'antagoniste muscarinique**

Les antagonistes des récepteurs nicotiniques des ganglions de SNA (= ganglioplégiques) ne sont plus utilisés en thérapeutique car non spécifiques (plus d'effets indésirables qu'autre chose).

Les curares sont des **antagonistes des récepteurs nicotiniques neuromusculaires** (utilisés en chirurgie et en anesthésie)

Certaines toxines sont aussi des **inhibiteurs de la libération de l'acétylcholine**

### A. Antagonistes muscariniques : l'atropine

E F F E T S	Alcaloïde extraite de l'Atropa Belladonna, <b>c'est un inhibiteur compétitif des récepteurs muscariniques qui va permettre de diminuer le tonus parasympathique</b> Elle a plusieurs effets pharmacologiques :	
	Cardiovasculaires	➤ Supprime le tonus vagal → <b>tachycardie</b>
	Bronchiques	➤ Supprime la contraction des muscles lisses bronchiques → <b>bronchodilatation</b> ➤ ↓ sécrétions bronchiques
	Vésical	➤ Relâchement parois vésical mais contraction sphincter → <b>rétention urinaire</b> ( <i>attention aux adénomes prostatiques !</i> )
	Œil	➤ <b>Mydriase</b> → ↑ pression intra-oculaire (glaucome !) ➤ <b>Cycloplégie</b> = défaut d'accommodation
	Gastro-intestinaux	➤ ↓ contractions muscles lisses → <b>antispasmodiques</b> ➤ ↓ sécrétions digestives → sécheresse de la bouche, pas de sudation, larmoiement réduit
	SNC	➤ Doses thérapeutiques= pas d'effet ➤ Doses toxiques= délire atropinique → coma (personnes âgées+ enfants !)
Utilisation thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Traitement de certaines intoxications</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Digitaliques (bradycardies excessives)</li> <li>○ Anticholinestérasiques (organosphosphorés)</li> <li>○ Champignons type Amanita muscarina (effets muscariniques)</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Anesthésiologie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Limite bronchosécrétion, bronchospasme, laryngospasme, BK</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Syndrome douloureux à composante spasmodique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Coliques néphrétiques</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Ophtalmologie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mydriatique longue durée</li> </ul> </li> </ul>	
Scopolamine	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Effets périphériques semblables</li> <li>➤ Effets centraux différents : action sédatrice, tranquillisante...</li> <li>➤ Indication : Prévention du mal des transports (<i>SCOPODERM® TTS</i>)</li> </ul>	

## B. Antagonistes des récepteurs nicotiniques muscariniques = curares

Les curares sont des **inhibiteurs de la transmission neuromusculaire**. Il s'agit d'un poison qui provient de la plante *Strychnos* et qui était utilisé par certaines tribus d'Amérique du Sud sur les pointes des flèches pour chasser ou faire la guerre. Les curares **permettent le relâchement des muscles squelettiques** et sont aujourd'hui utilisés lors **d'interventions chirurgicales dans 95% des cas, en sismothérapie** (thérapie par électrochocs) ou pour **soigner le tétanos** (la toxine entraîne une contraction excessive des muscles). Il y a deux types de curares : **les acétylcholinocompétitifs et les dépolarisants**.

Les acétylcholinocompétitifs non dépolarisants

Les curares classiques sont des **acétylcholinocompétitifs** (*par ex : vécuronium (NORCURON)*), ce sont des **antagonistes compétitifs des récepteurs nicotiniques postsynaptiques** (=inhibiteurs de la dépolarisation). **Ils n'ont pas d'effet propre ils s'opposent juste à l'action de l'acétylcholine** et provoquent un **relâchement musculaire** qui commence au niveau des extrémités puis s'étend au tronc, à la nuque et au diaphragme (nécessité d'une respiration artificielle). Les antidotes sont les carbamates.

Les inhibiteurs dépolarisants

Les curares dépolarisants sont des **cholinomimétiques** (*par ex : suxaméthonium (CELOCURINE)*) qui vont **augmenter la quantité d'acétylcholine disponible et provoquer un « bloc de dépolarisation »** (blocage du muscle) car il y aura trop de stimulations des récepteurs et donc trop de dépolarisation. Si on a un déficit en acétylcholinestérase ou qu'on prend des médicaments anticholinestérasiques, alors l'effet sera prolongé et on aura plus d'accidents, il faut donc faire attention. **De plus ils n'ont pas d'antidotes**.

## C. Inhibiteurs de la libération d'acétylcholine

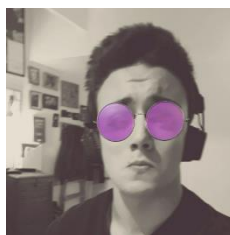
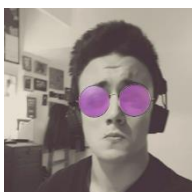
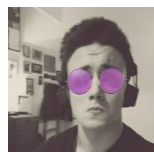
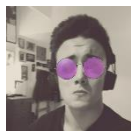
**La toxine botulique (=botox)** en fait partie, il s'agit d'une enzyme à zinc qui hydrolyse les protéines nécessaires à la migration et à l'exocytose des vésicules (**les vésicules ne vont pas fusionner et ne pourront donc pas déverser l'acétylcholine dans la synapse**). Cela provoque **une parésie ou paralysie des muscles**. Elle est administrée localement (l'effet apparait en 2-3 jours et dure 3 mois) afin de lutter contre les rides, torticolis, blépharospasme (*clignement excessif des paupières*), strabisme ou encore hémispasme facial. L'administration doit être faite par un médecin expérimenté afin d'éviter la diffusion dans d'autres muscles.

Dédicaces

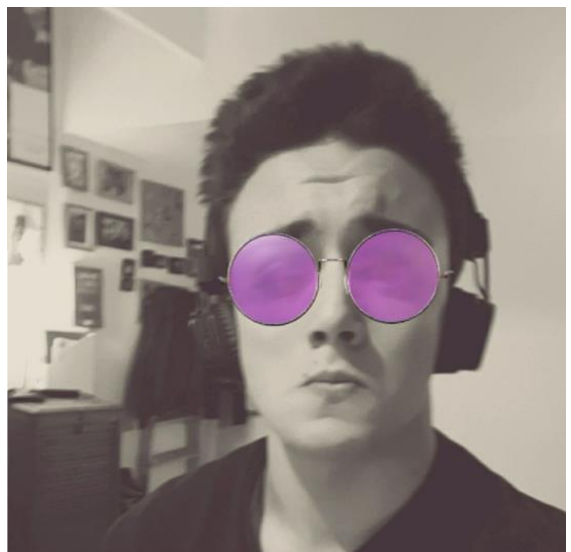
A thomas qui après une indisponibilité de plusieurs mois est de retour, régale moi frero

A Sof le go muscu casé khalass

À la meilleure photo de profil de l'histoire



Alban est une grosse merguez



12/12