

# Chapitre III :

## la transmission cholinergique

## La transmission cholinergique

---

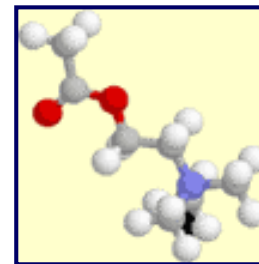
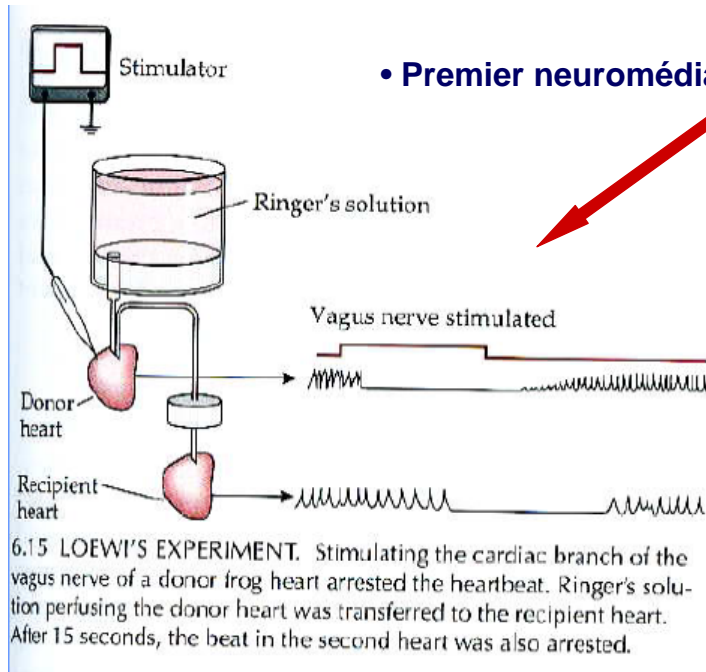
- 1. Introduction**
- 2. Synthèse**
  - Synthèse
  - Exocytose
- 3. Dégradation**
- 4. Les récepteurs**
  - a. Récepteurs et effets nicotiniques
  - b. Récepteurs et effets muscariniques
- 5. Transmission cholinergiques /SNC**

# Loewi's experiment

3

- Synthétisée par A. Von Baeyer en 1867 (Prix Nobel, 1905)

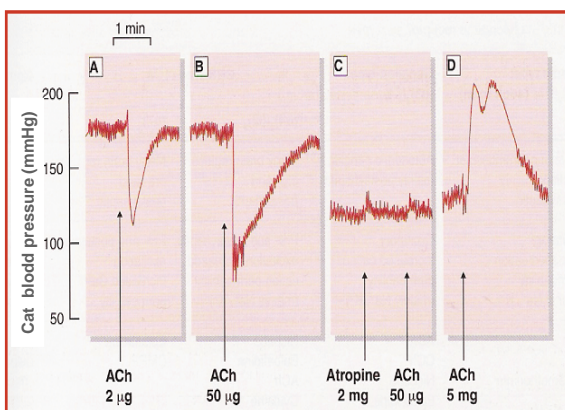
- Premier neuromédiateur identifié (1926, Otto Loewi)



# Dichotomie effets muscariniques/nicotiniques

4

## Dale's experiment



Rang et al., figure 10.1

## Effets muscariniques :

- reproduits par la muscarine (*Amanita Muscarina*)
- abolis par l'atropine (*Atropa Belladonna*)

→ Stimulation du système parasympathique

## Effets nicotiniques :

- reproduits par la nicotine
- abolis par le curare

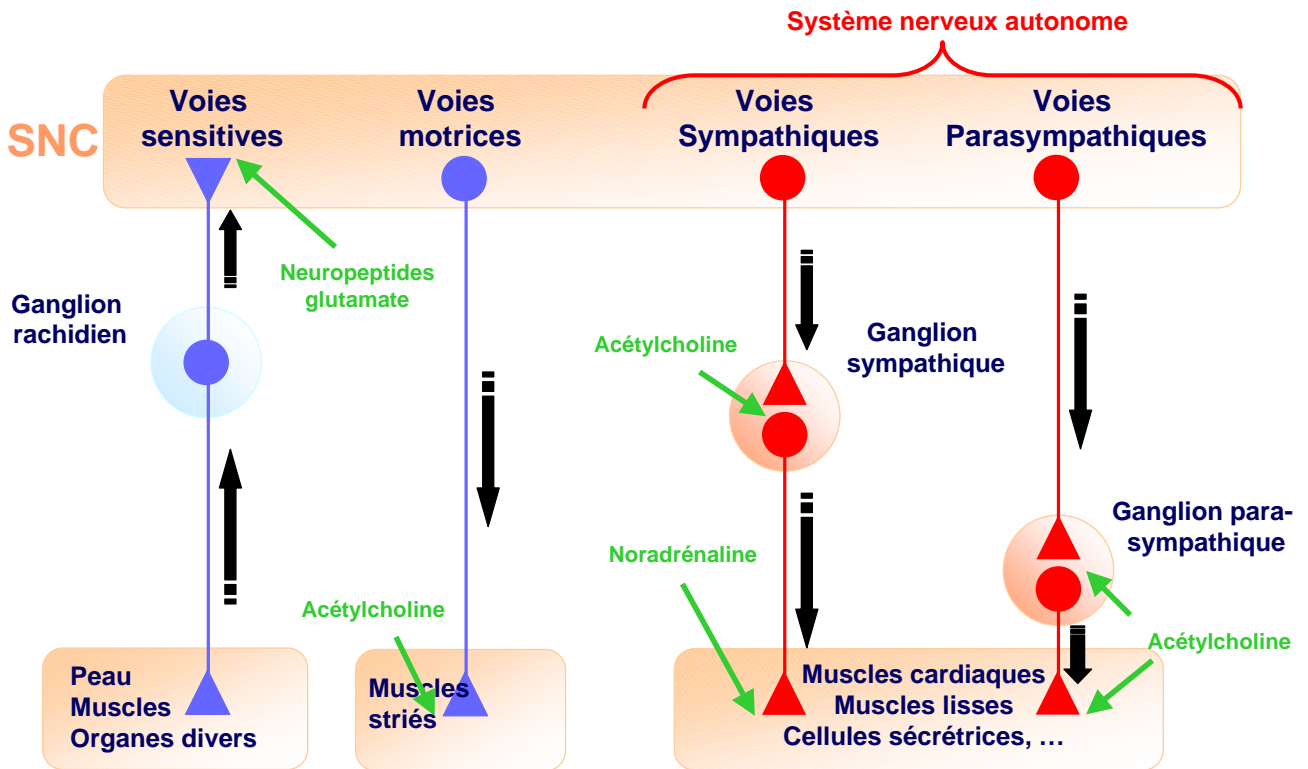
→ Stimulation des ganglions autonomes

→ Stimulation des muscles volontaires

→ Sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale

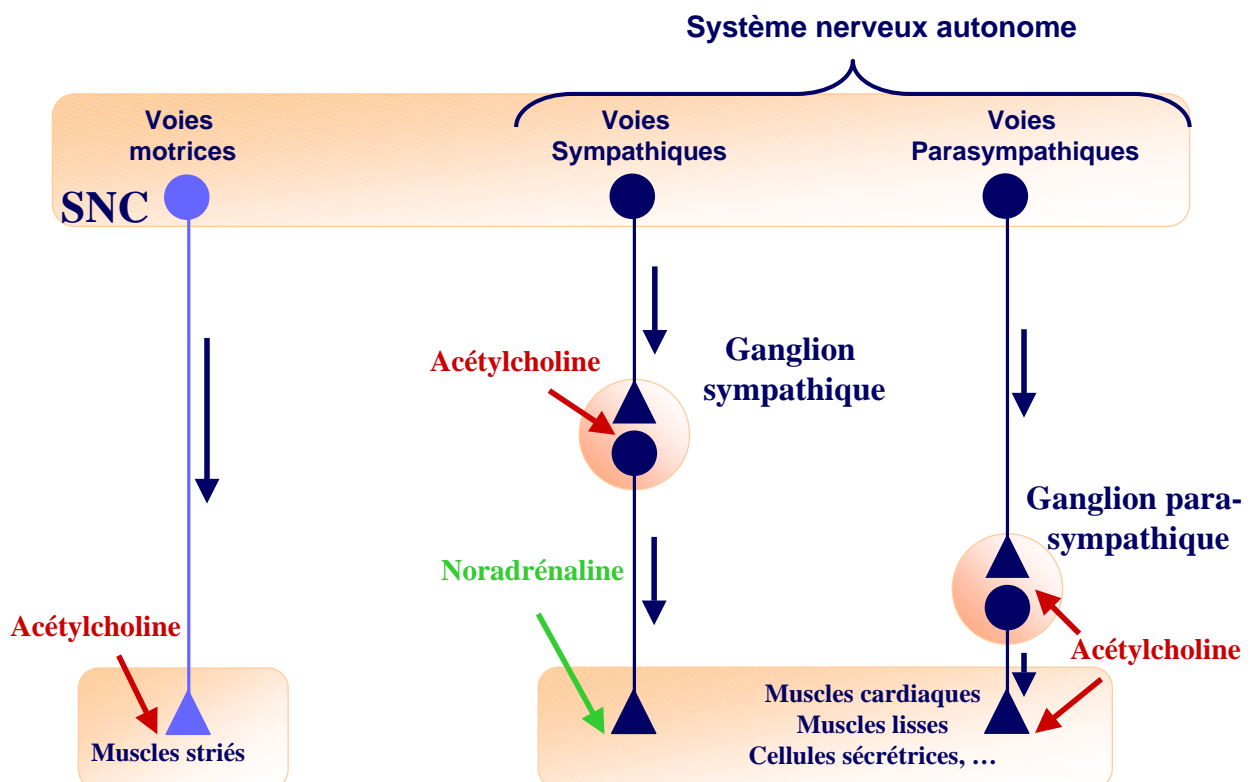
# Les principales voies nerveuses périphériques

5



## Transmission cholinergique en périphérie

6



# La transmission cholinergique

7

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiques

b. Récepteurs et effets muscariniques

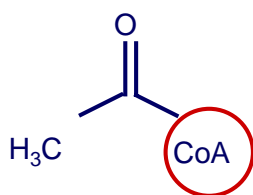
## 5. Transmission cholinergiques /SNC

## Synthèse

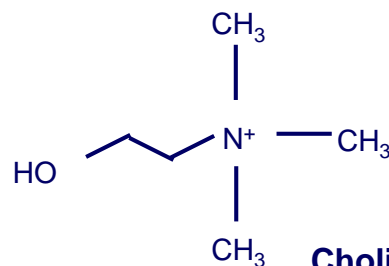
8

Métabolisme des  
glucides

**Acétyl Co-enzyme A**



+



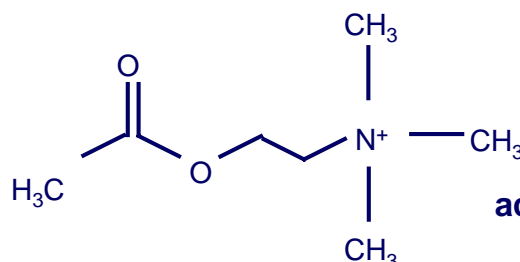
**Choline**

Origine alimentaire,  
endogène (glycine) ou  
recapture

**Choline-acétyl-transférase**  
(terminaison nerveuse)



+



Stockée dans vésicules  
de sécrétion

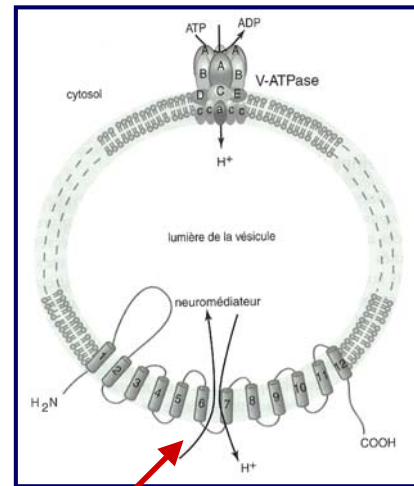
**acétylcholine**

# Stockage

• Le stockage de l'acétylcholine dans la vésicule est assuré par un transporteur sélectif (VachT) (couplé à transport de protons :  $2H^+/1 Ach$ ).

• VachT : - « efficace » que VMAT  
régulation ?

- 300 000 vésicules/terminaison nerveuse
- 1000 et 50000 molécules d'acétylcholine/vésicule

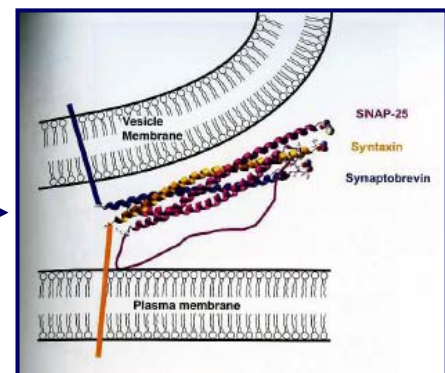
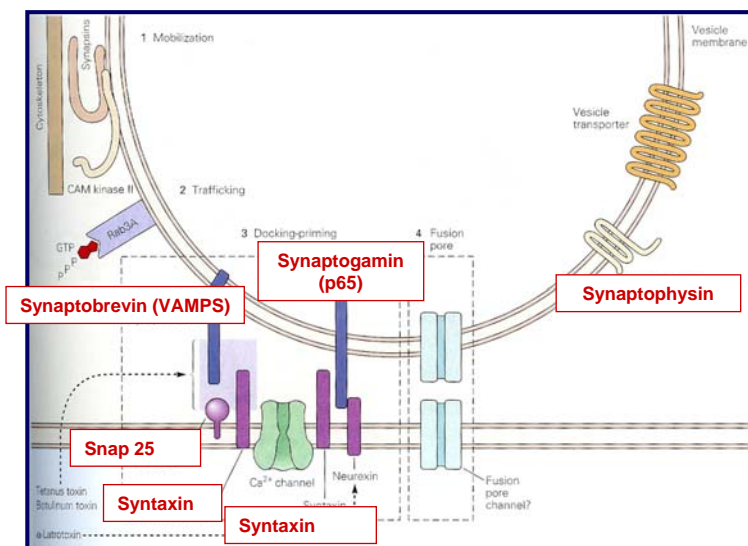


Vésamicol

Landry et Gies, p269

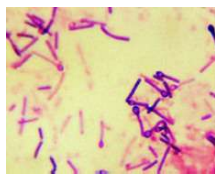


# Libération des stocks : exocytose



La fusion implique l'interaction de protéines transmembranaires vésiculaires et axonales. Suite à l'↑  $[Ca^{2+}]$ , les synaptogamines peuvent interagir avec d'autres protéines membranaires (Famille des SNAREs: SNAP 25, VAMP,..

# Exocytose: site d'action de différentes toxines



*Clostridium tetani*

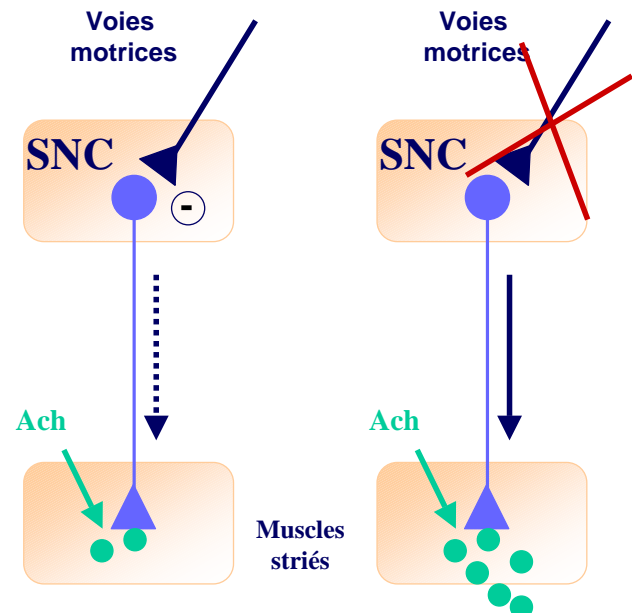
Toxine tétanique :  
métalloprotéase (endopeptidase Zn-dpte)

## Tétanos :

par clivage de la VAMP/synaptobrévine  
Blocage de synapses Gabaergiques et glycinergiques  
↓ Contrôle inhibiteur

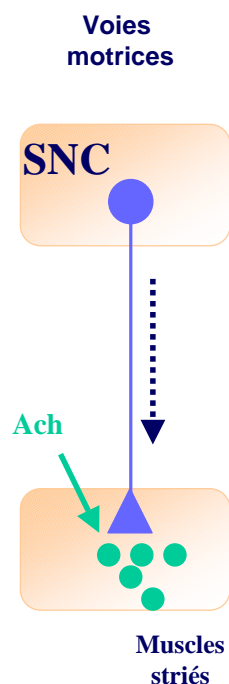
Stimulation de la transmission cholinergique motrice

→ Paralyse spastique, hypertonique



# Exocytose: site d'action de différentes toxines

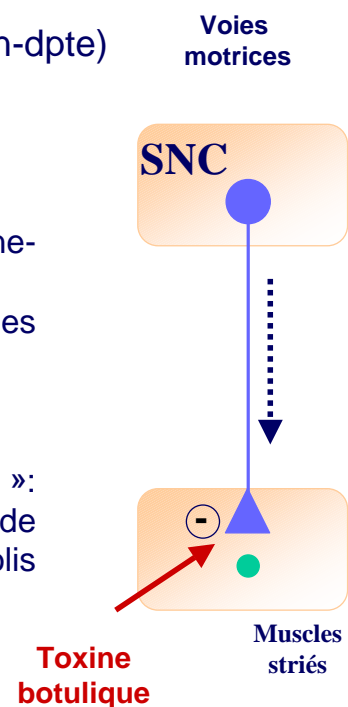
Toxine botulique :  
métalloprotéase (endopeptidase Zn-dpte)



## Botulisme :

Par clivage de SNAP-25 (syntaxine-1A, synapobrévine)  
↓ Libération d'acétylcholine par les nerfs moteurs  
→ Paralyse flasque, hypotonique

→ Injections locales de « Botox » :  
chirurgie esthétique, troubles de l'oculomotricité, torticolis spasmodique,...



→ l'acétylcholine est libérée sous forme de paquets virtuels « quanta »

→ sa concentration dans la fente synaptique peut atteindre  $10^{-4}M$  -  $10^{-3}M$ !

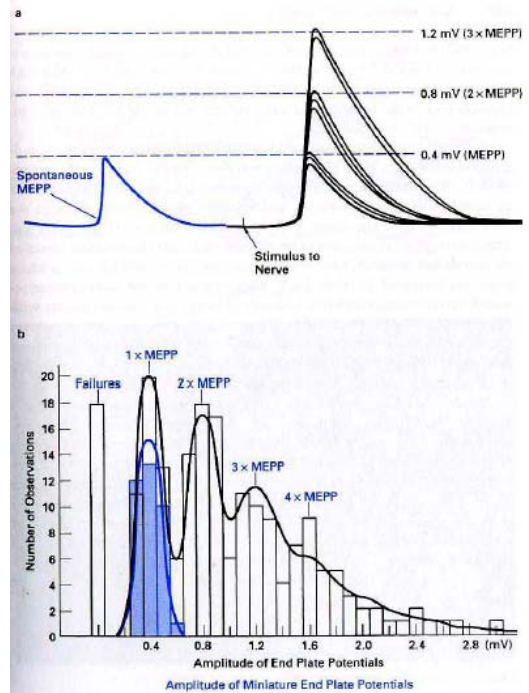
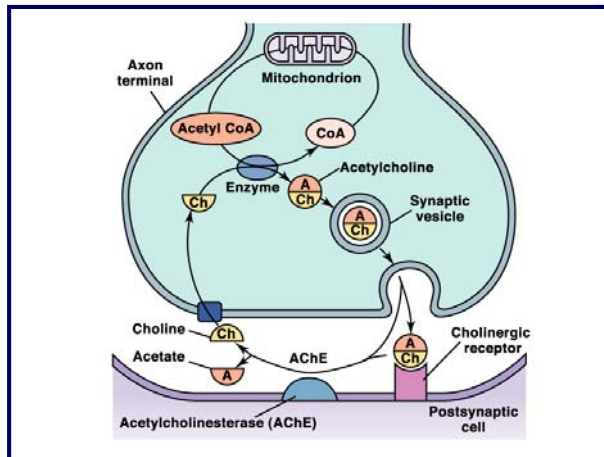


Figure 9-3. End plate potentials (EPPs) are made of multiple miniature EPPs (MEPPs). *a*: Under conditions of low transmitter release, nerve-evoked EPPs have amplitudes that correspond to a unit number of MEPPs. *b*: Histogram showing the relation between the size of EPPs and MEPPs in an experiment by Boyd and Martin (1956) on the cat neuromuscular junction.

## La transmission cholinergique

### 1. Introduction

### 2. Synthèse

Synthèse  
Exocytose

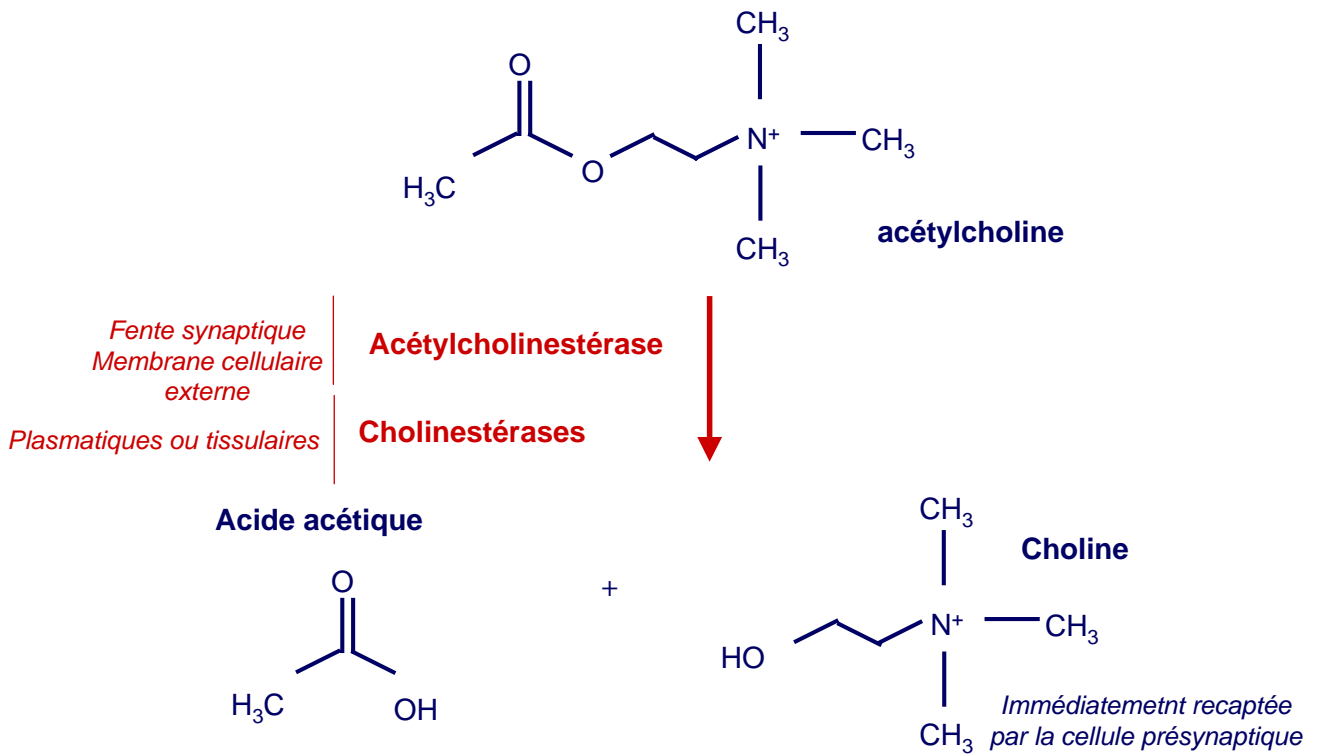
### 3. Dégradation

### 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiques

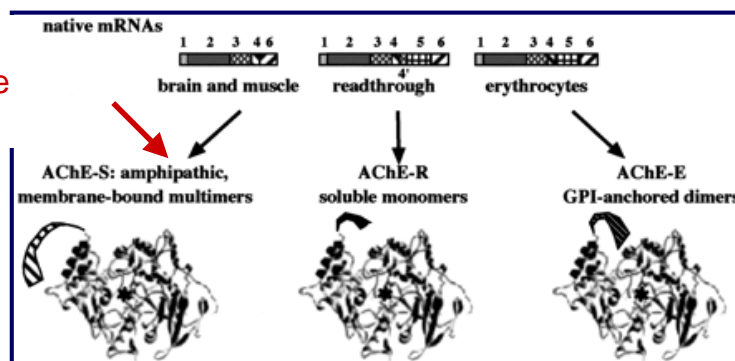
b. Récepteurs et effets muscariniques

### 5. Transmission cholinergiques /SNC



## Acétylcholinestérases

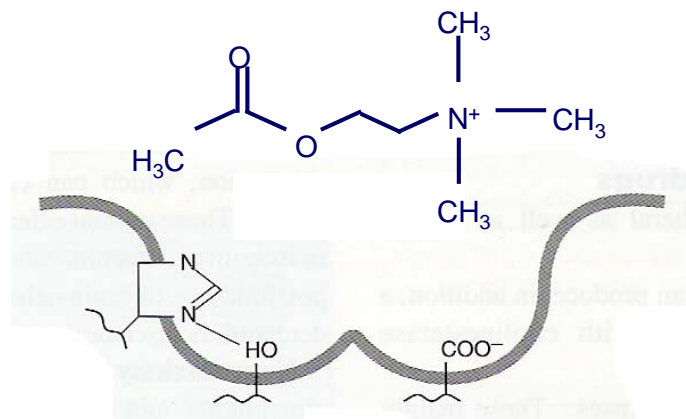
Acétylcholinestérase synaptique



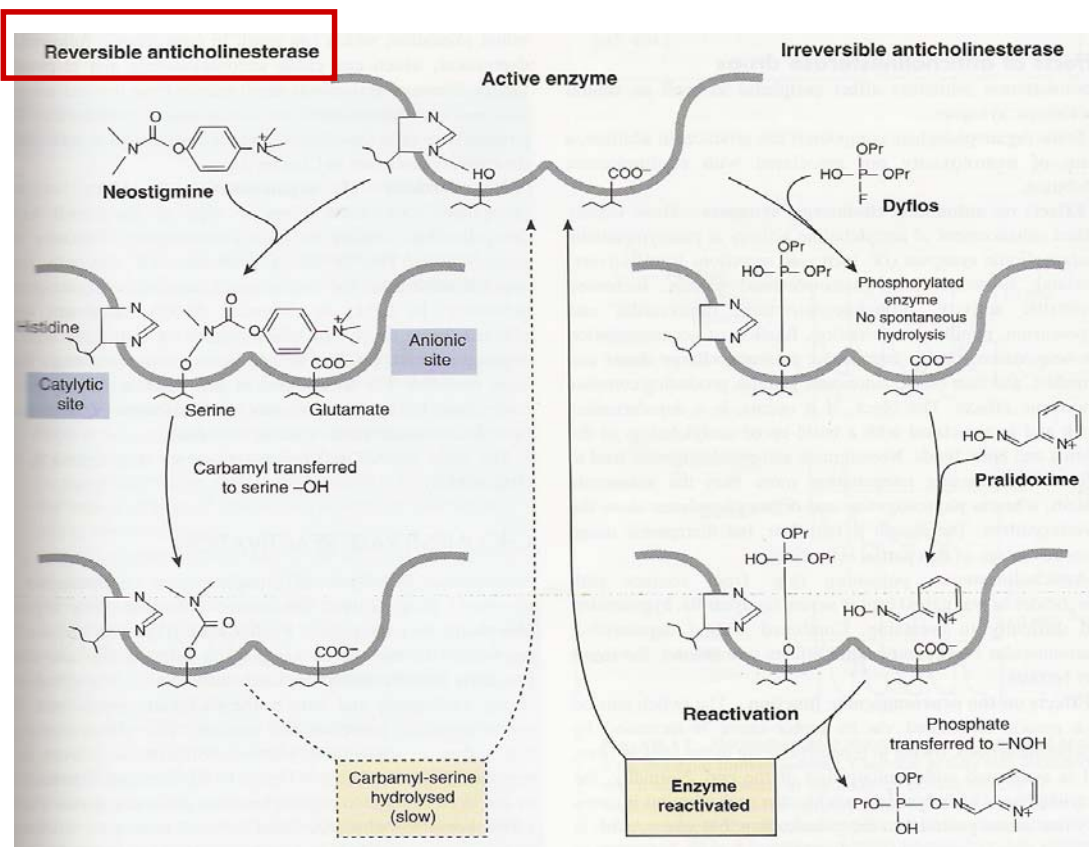
From Grisaru et al. *Eur. J. Biochem.* **264**, 672-686 (1999)

**3 domaines:**

- Site anionique (interaction avec l'ammonium quaternaire)
- Site estérasiq (interaction avec la liaison ester)
- Site cationique périphérique







## Applications thérapeutiques

↑ le taux d'acétylcholine dans la synapse en ↓ son hydrolyse par les cholinestérases

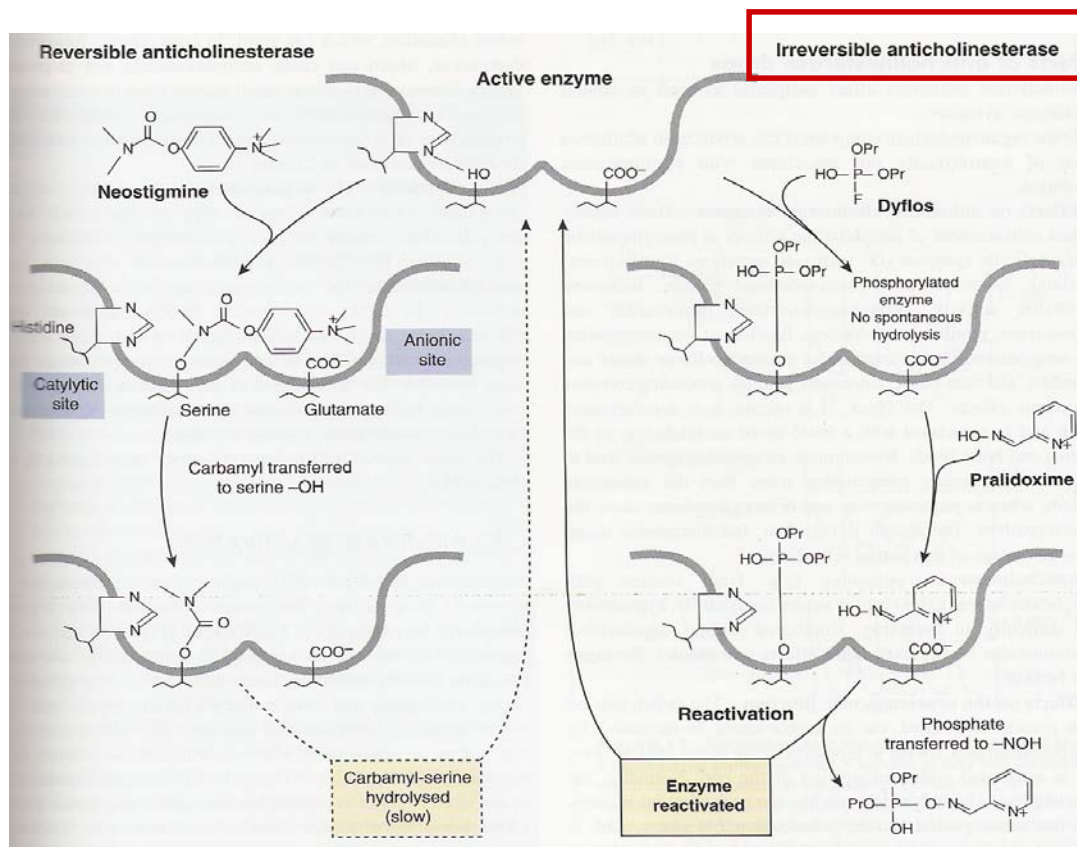
**Liaison réversible au site actif**

→ Inhibition compétitive et réversible

**En thérapeutique :**

glaucome - atonie du tube digestif et de la vessie – myasthénie, réversion des antagonistes neuromusculaires (décurarisants) - Maladie d'Alzheimer

- Esérine/physostigmine (Fève de calabar) -Forte action centrale – renforcement vagal
- Pyridostigmine/ Néostigmine (ammonium 4naire)
- Rivastigmine → voir Ach/SNC
- Galantamine (action sur récepteurs nicotiniques)

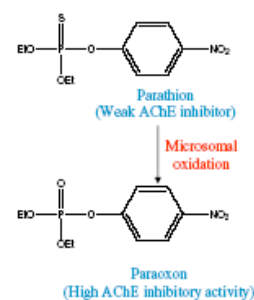
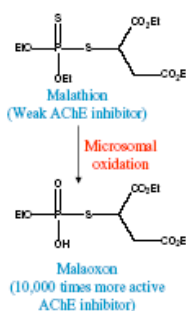


## Autres applications

### Insecticides (malathion) - Gaz de combat (sarin)

#### Malathion :

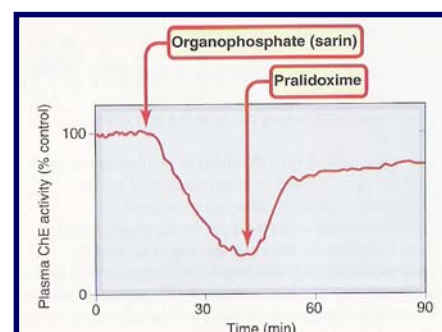
Anti-poux - faible passage transdermique - détoxification par des carboxylestérases (+ efficace que chez l'insecte)



#### Gaz de combat :

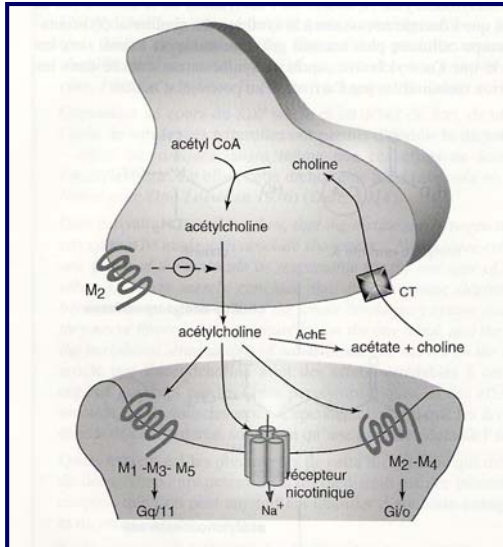
symptômes muscariniques (myosis , salivation, diarrhée) symptômes nicotiniques (crampes, paralysie,...) + effets centraux (confusion, arrêt respiratoire, convulsions) – neurotoxicité (par démyélinisation)

**Détoxification** : atropine et pralidoxime

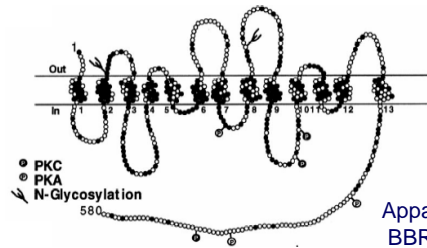


Rang et al. figure 10.10

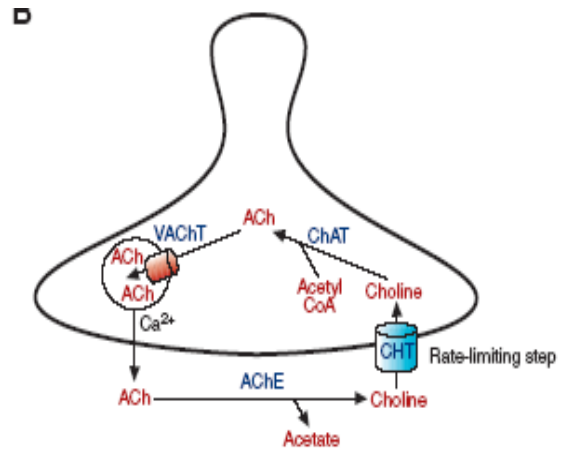
# Devenir de la choline



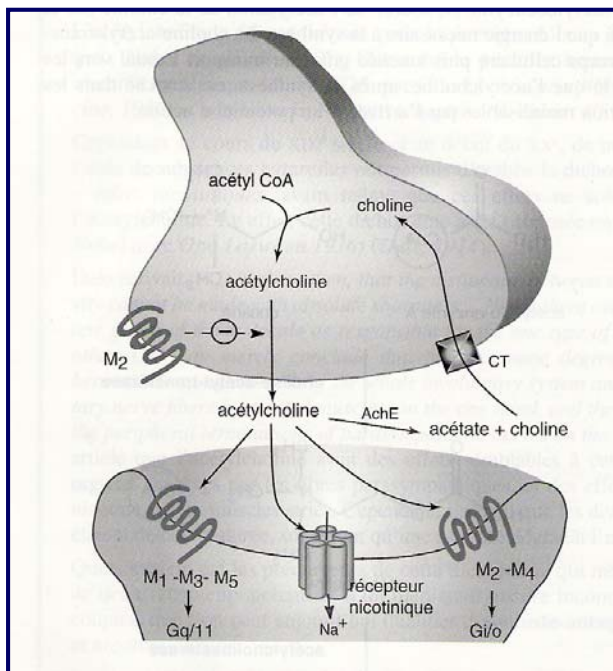
- Choline transporter  
Influx de Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, efflux de K<sup>+</sup>
- plus de 50% de la choline est recaptée



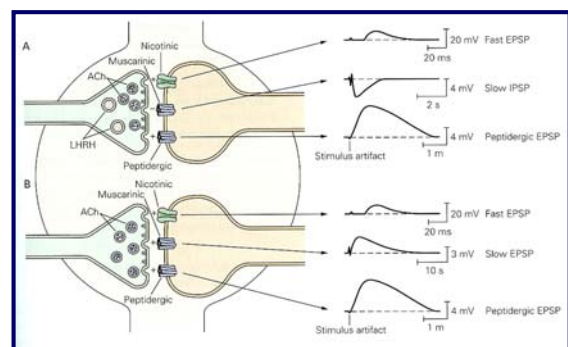
Apparsundaram et al. BBRC. 2000, 276(3):862-7



# Devenir de l'acétylcholine



- Jonctions neuro-musculaires
- Ganglions du système autonome
- Neurotransmetteur du système parasympathique
- SNC



# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiques

b. Récepteurs et effets muscariniques

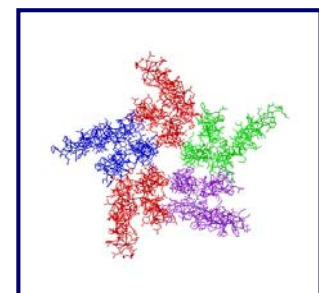
## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Récepteurs cholinergiques

---

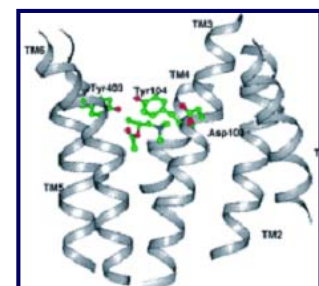
## Nicotiniques :

jonctions neuromusculaires  
ganglions du système autonome  
SNC

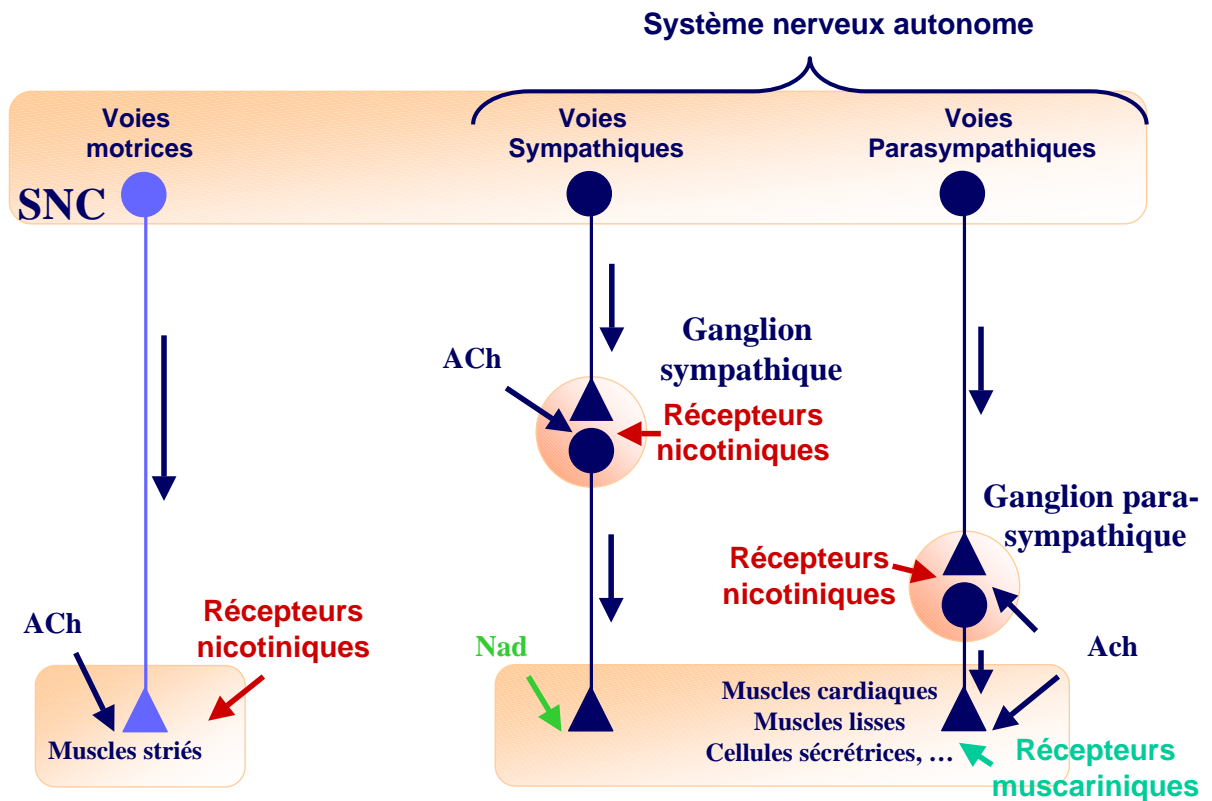


## Muscariniques :

innervation parasympathique  
SNC



# Récepteurs cholinergiques



## La transmission cholinergique

### 1. Introduction

### 2. Synthèse

Synthèse  
Exocytose

### 3. Dégradation

### 4. Les récepteurs

#### a. Récepteurs et effets nicotiniques

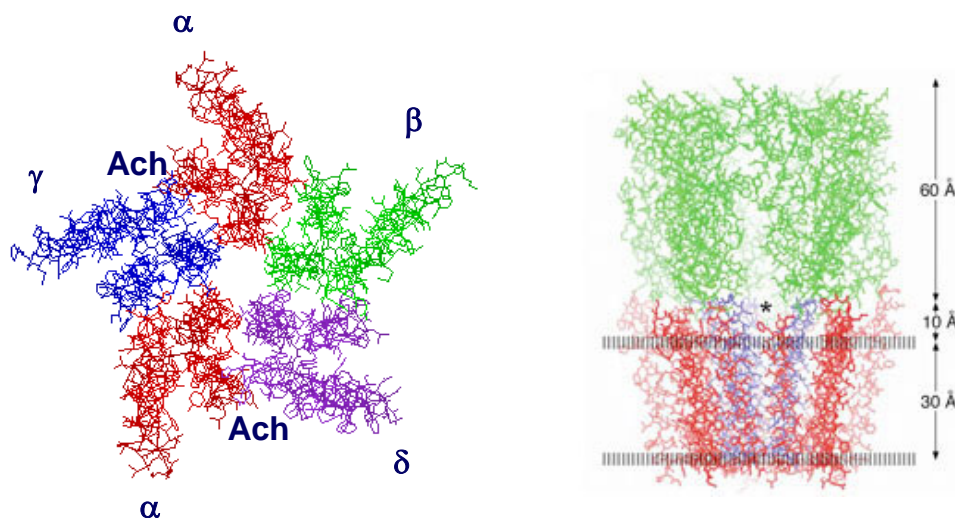
#### b. Récepteurs et effets muscariniques

### 5. Transmission cholinergiques /SNC

## Les récepteurs nicotiniques

Récepteurs canaux à perméabilité cationique.

Tous les récepteurs nicotiniques sont pentamériques, on retrouve 17 sous-unités différentes ( $\alpha_{1-7, 8, 9-10}$ ,  $\beta_{1-4}$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$ ), plus de 10 combinaisons différentes ont été caractérisées.



Miyazawa, A., Y. Fujiyoshi, and N. Unwin. 2003. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature* 423:949-955.

## Les récepteurs nicotiniques

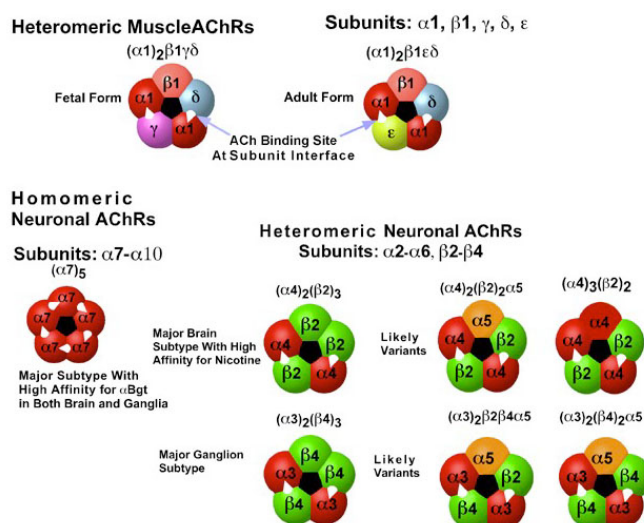
### Récepteurs nicotiniques musculaires:

$\alpha_1$ -  $\alpha_1$ -  $\beta_1$ -  $\gamma$ -  $\delta$  (forme embryonnaire)  
et  $\alpha_1$ -  $\alpha_1$ -  $\beta_1$ -  $\epsilon$ -  $\delta$  (forme adulte)

$\alpha$  et  $\beta$  possèdent des sites de liaison pour l'ACh (portion N-terminales, 2 sites par récepteur).

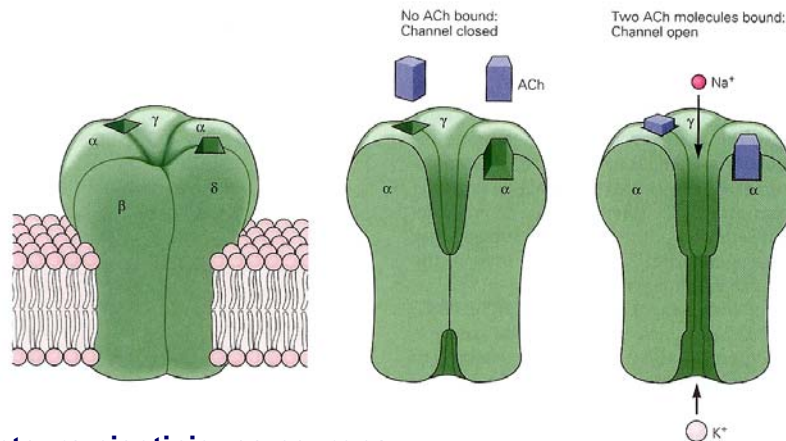
### Récepteurs nicotiniques neuronaux (nAChR):

assemblages homo ( $\alpha_7$ ,  $\alpha_8$ ,  $\alpha_9$ ,  $\alpha_{10}$ ) ou hétéropentamériques :  $\alpha_4$ ,  $\alpha_7$ ,  $\beta_2$  très présentes dans le SNC et  $\alpha_3$ ,  $\beta_4$  dans les ganglions. Grande perméabilité aux ions  $\text{Ca}^{2+}$ .



<http://www.med.upenn.edu/ins/faculty/lindstro.htm>  
Jon M. Lindstrom, Dept Neuroscience  
School of Medicine, University of Pennsylvania

# Les effets nicotiques



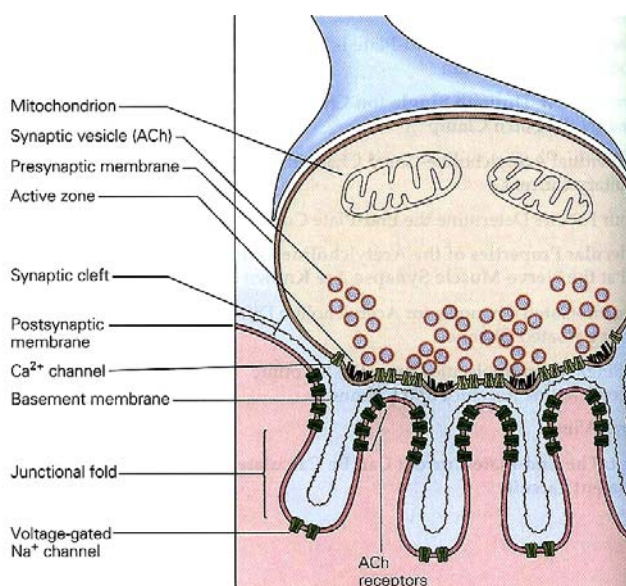
## Récepteurs nicotiques neuronaux :

↑ Na<sup>+</sup> (Ca<sup>2+</sup>) → dépolarisation, potentiel postsynaptique excitateur  
 → Potentiel d'action axonal excitateur → ouverture des canaux Ca<sup>2+</sup> → ↑ Ca<sup>2+</sup>  
 → **exocytose des neuromédiateurs**

## Récepteurs nicotiques musculaires :

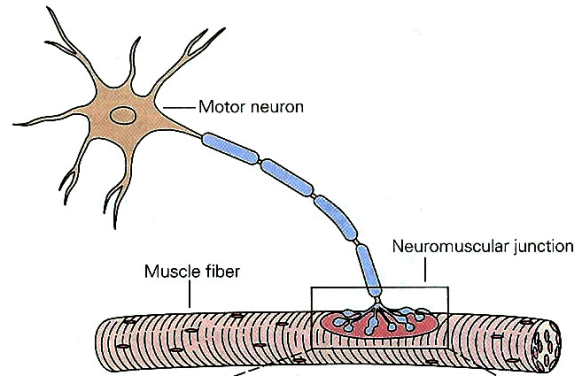
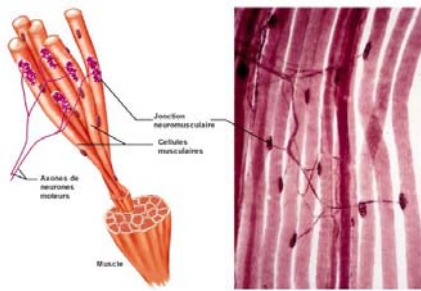
↑ Na<sup>+</sup> → dépolarisation → Potentiel d'action sarcolemmal → canaux Ca<sub>v</sub>1.1 → RY1 stimulés → ↑ Ca<sup>2+</sup> → troponine C activée  
 → **contraction du muscle squelettique**

# Jonction neuromusculaire



→ Tous les évènements se font à une échelle beaucoup plus grande qu'au niveau d'une synapse neuronale (nbre de quanta libérés, nbre de récepteurs activés : 10-100X moins!!! dans la synapse neuronale).

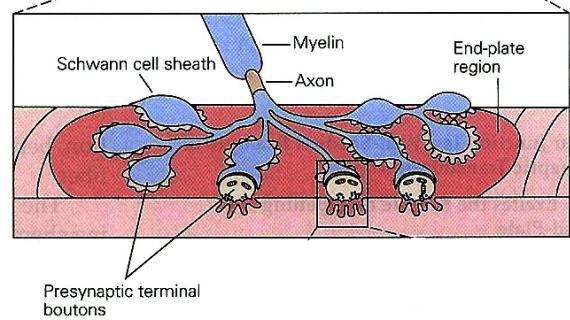
→ Des récepteurs présynaptiques nicotiques agissent en facilitant la libération d'acétylcholine (feed-back +)  
 → permet à la synapse de continuer à fonctionner pendant une stimulation haute fréquence prolongée.



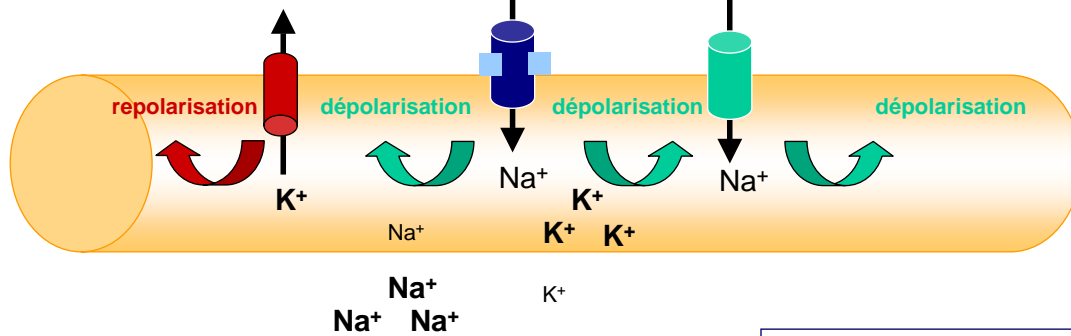
## Un influx nerveux

- libération de 300 vésicules
- +/- 3 000 000 molécules d'Ach dont 2/3 vont se lier à des récepteurs musculaires (30 millions /fibre!)
- l'Ach fixée reste pendant +/- 2ms sur son récepteur puis est directement hydrolysée

→ action rapide et brève



## Canal K<sup>+</sup> voltage dpt

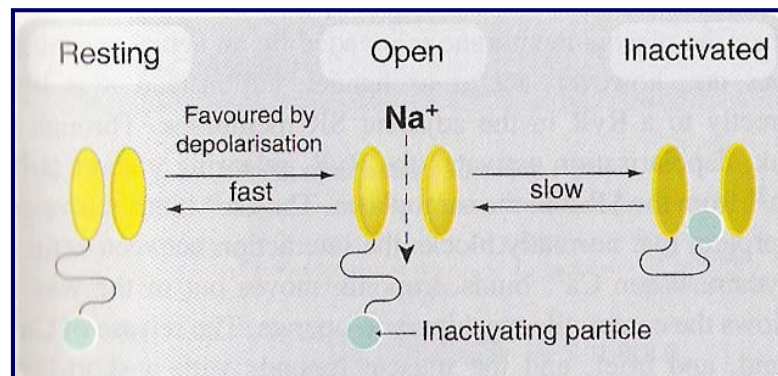


Ach → ouverture du récepteur-canal → entrée de Na<sup>+</sup> → dépolariation « locale » → ouverture de canaux Na<sup>+</sup> sensibles au voltage → dépolariation ↑

Si le potentiel seuil est atteint : potentiel d'action → contraction

Ordres de grandeur :  
 Potentiel d'équilibre pour Na<sup>+</sup> : + 60 mV  
 Potentiel d'équilibre pour K<sup>+</sup> : -90 mV  
 Potentiel de repos de la cellule : - 60 mV





Si les récepteurs restent activés : ↓ excitabilité électrique de la cellule postsynaptique (inactivation du canal Na<sup>+</sup>: block I, désensibilisation du récepteur : block II)

→ Relaxation musculaire

## Modulation de la transmission neuromusculaire

Adjuvants à l'anesthésie : paralysie motrice ( peu d'effets autonomes) – induisent une relaxation musculaire qui facilite la chirurgie (intubation, chirurgie thoracique et abdominale, chirurgie coelioscopique, chirurgie orthopédique ...).

**La conscience et la sensation de douleur sont toujours présentes!**

➔ **Agents non-dépolarisants :**

- antagonistes des récepteurs nicotiniques → curare

**Agents dépolarisants:**

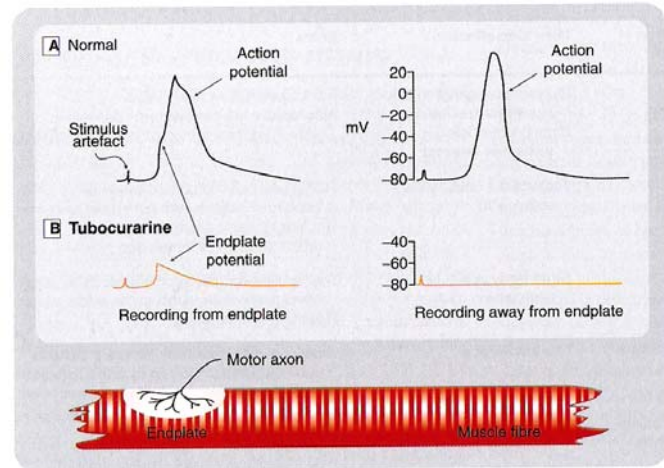
- agonistes des récepteurs nicotiniques → succinylcholine

## Antagonistes des récepteurs nicotiques

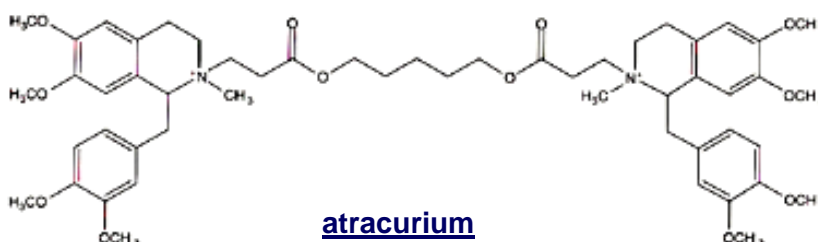
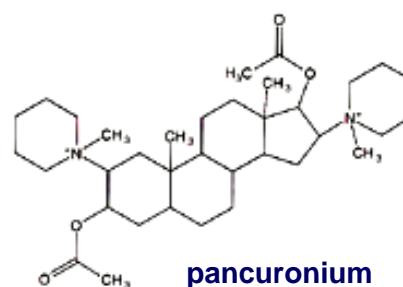
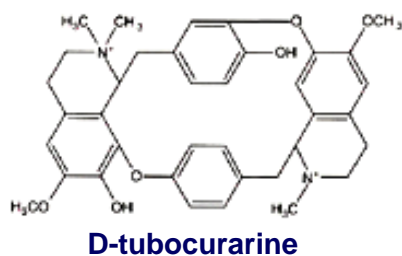
Inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine sur le récepteur post-synaptique nicotinique → le potentiel membranaire n'est pas modifié (agents non-dépolarisants) → la fibre musculaire est toujours stimuable!

Si 70-80 % des récepteurs sont bloqués → l'ach ne peut plus induire un potentiel d'action

Effet réversible par les anticholinestérases (↑ durée de vie de l'Ach, compétition en faveur de l'Ach)



## Antagonistes des récepteurs nicotiques musculaires



## Le curare

---

- Le curare est un mélange de neurotoxines (alcaloïdes : ex: tubocurarine) synthétisées par différentes plantes d'Amérique du Sud.

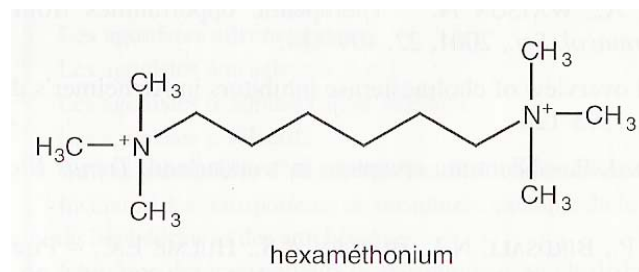
- Certaines tribus aborigènes en enduisent les fléchettes de leurs sarbacanes. Le curare provoque une paralysie totale. La proie intoxiquée demeure consciente, mais sent la paralysie la gagner progressivement. La paralysie des muscles respiratoires entraîne la mort.



- Très faible résorption GI → outils de chasse !

## Antagonistes des récepteurs nicotiques neuronaux

---



→ ganglioplégique :  
bloque la transmission ortho et parasympathique

La réponse d'un organe va dépendre de la prédominance d'un système par rapport à l'autre

## Modulation de la transmission neuromusculaire

Adjuvants à l'anesthésie : paralysie motrice ( peu d'effets autonomes) – induisent une relaxation musculaire qui facilite la chirurgie (intubation, chirurgie thoracique et abdominale, chirurgie coelioscopique, chirurgie orthopédique ...).

**Agents non-dépolarisants :**

- antagonistes des récepteurs nicotiques → curare



**Agents dépolarisants:**

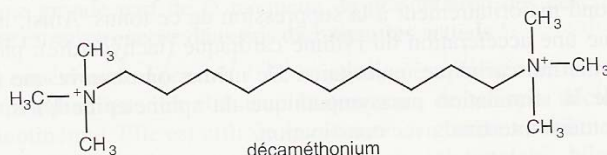
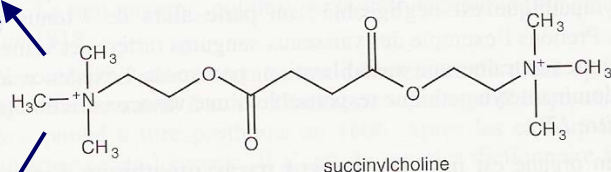
- agonistes des récepteurs nicotiques → succinylcholine

## Agonistes des récepteurs nicotiques musculaires

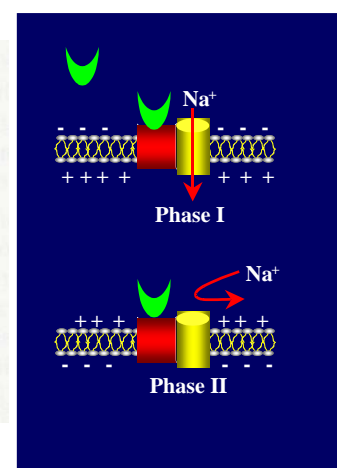
**Liaison au récepteur post-synaptique nicotinique :**

- dépolarisation de la fibre musculaire
- contraction musculaire transitoire
- diminution de l'excitabilité de la fibre musculaire
- effet non réversé (aggravé) par les anticholinestérasés

Hydrolysée par des  
estérasés  
plasmatiques



Délai d'action ultra-court  
Action brève  
Faible variabilité interindividuelle



# Agonistes des récepteurs nicotiques neuronaux

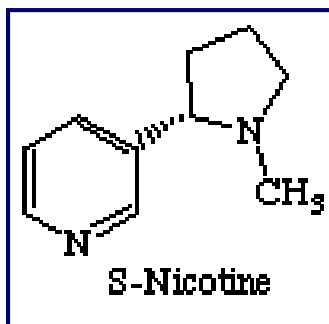
## Stimulants ganglionnaires et gangliolégiques: nicotine et lobéline

### Stimule le récepteur à faible dose.

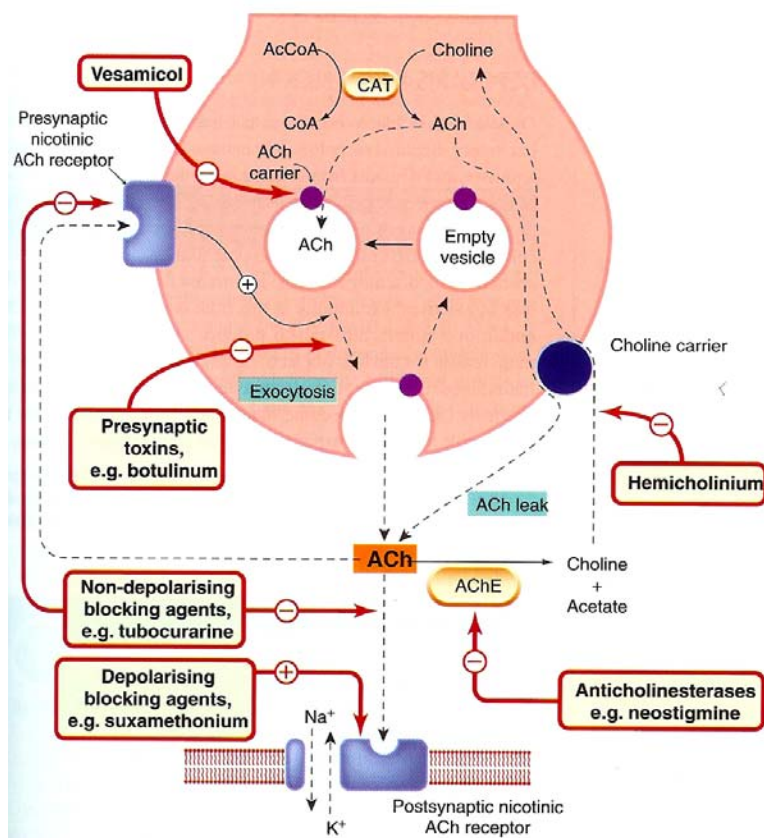
Combinaison d'effet para et orthosympathique  
Stimulant central (attention, mémorisation, anxiolytique, stimule la respiration, induit des vomissements, ... des convulsions).

### Désensibilise le récepteur si stimulation prolongée.

Dépression respiratoire



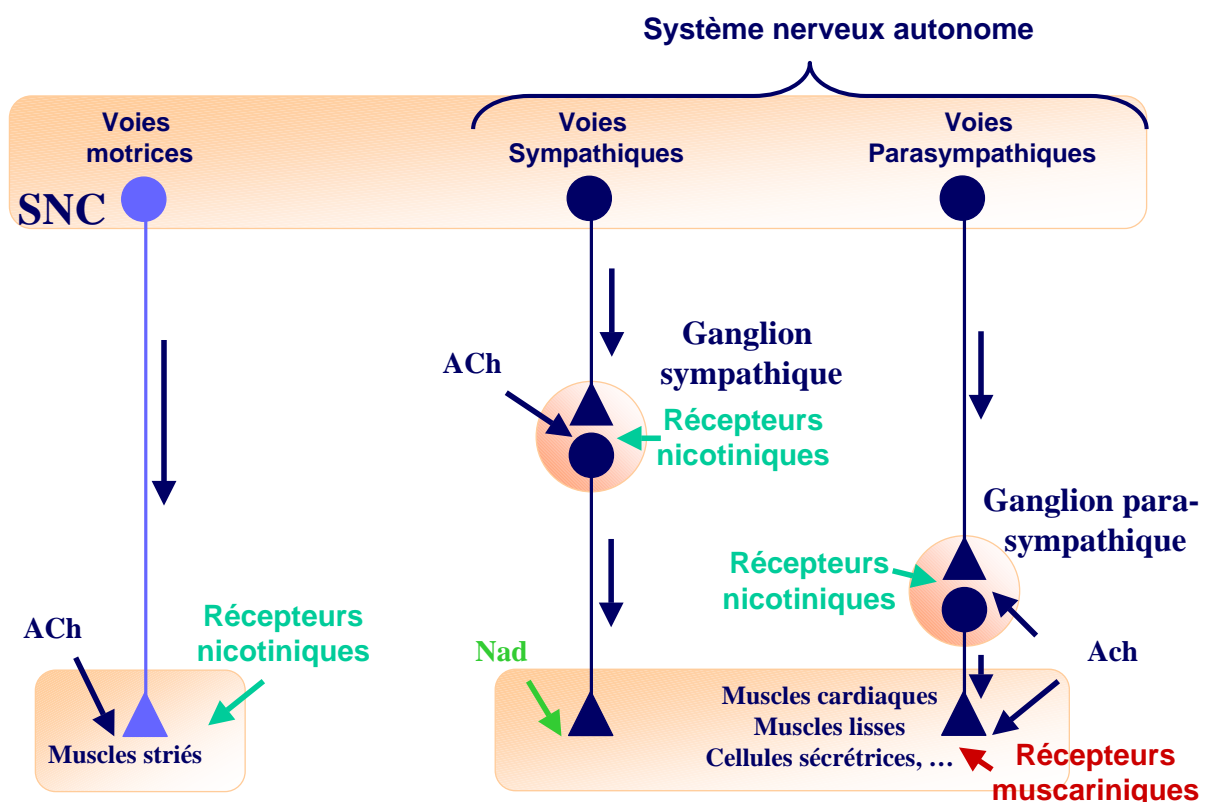
## Modulation pharmacologique de la transmission cholinergique nicotinique



# La transmission cholinergique

1. Introduction
2. Synthèse
  - Synthèse
  - Exocytose
3. Dégradation
4. Les récepteurs
  - a. Récepteurs et effets nicotiniques
  - b. Récepteurs et effets muscariniques**
5. Transmission cholinergiques /SNC

## Récepteurs cholinergiques



# Les récepteurs muscariniques

Récepteurs heptahélicoïdaux couplés aux protéines G

→ Site de liaison de l'Ach localisé au cœur des hélices transmembranaires.

5 récepteurs différents (M1-M5) issus de gènes distincts:

**M1, M3, M5:**

Couplés à Gq/11 → activation de la phospholipase C.

**M2 et M4:**

Couplés à Gi → inactivation de l'adénylate cyclase.

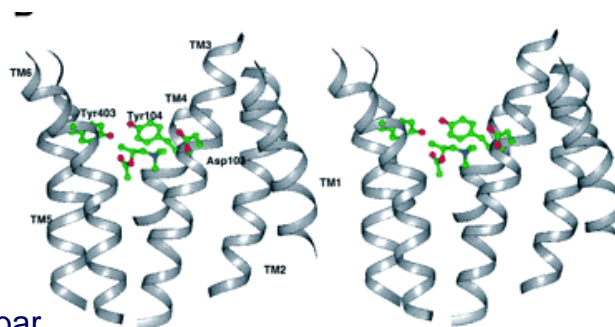
**Localisation:**

Dans le SNC: **M1-M5**

En périphérie:

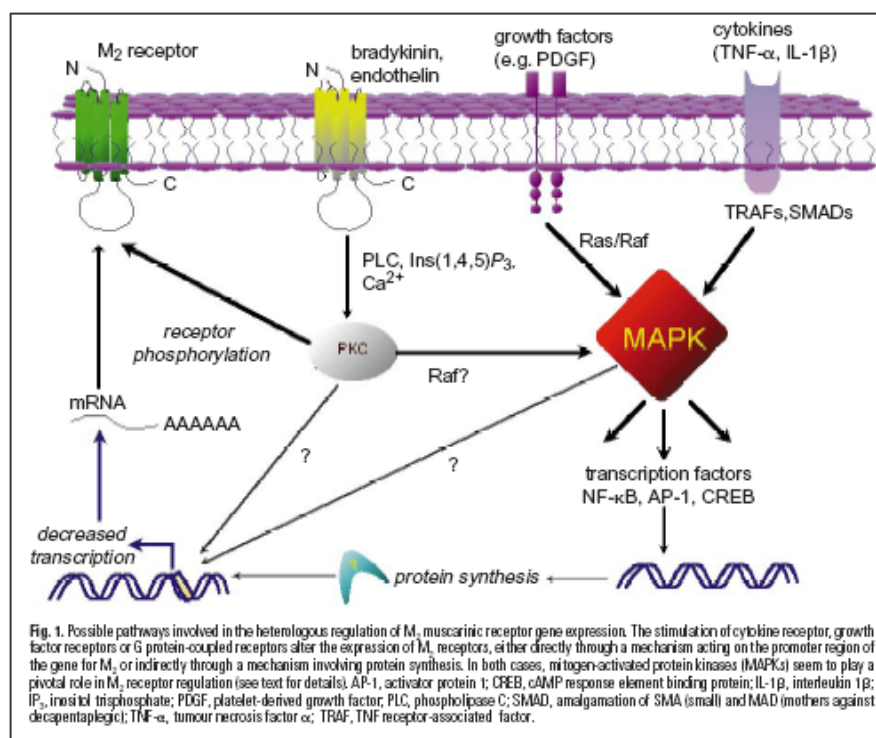
**M1:** ganglions sympathiques et para sympathiques

**M1, M2 et M3** sur les organes innervés par des fibres parasympathiques.

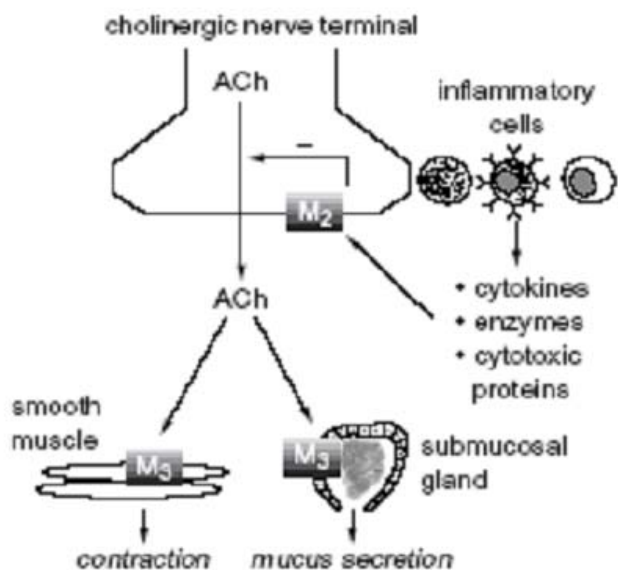


Modèle moléculaire de  $M_2$  mAChR  
Furukawa et al. Mol Pharmacol. 2002 Oct;62(4):778-87.

## Récepteurs muscariniques et régulation



# Les récepteurs muscariniques bronchiques



Haddad and Roussel, TiPS, 19, 1998, 322-327

## Récepteurs postsynaptiques:

### Cellules musculaires lisses :

- M2  $\rightarrow$  Gi  $\rightarrow$   $\downarrow$  cAMP / module négativement la bronchodilatation induite par les récepteurs  $\beta$ 2
- M3  $\rightarrow$  PLC  $\rightarrow$  IP3  $\rightarrow$  Ca<sup>2+</sup>/calmoduline  $\rightarrow$  MLCK activée  $\rightarrow$  **Bronchoconstriction**

### Glandes à mucus :

- M3  $\rightarrow$  PLC  $\rightarrow$  IP3  $\rightarrow$  Ca<sup>2+</sup>/calmoduline  $\rightarrow$  **sécrétion mucus**
- M1  $\rightarrow$  régulation sécrétion eau/électrolytes

### Vaisseaux:

- M3: **vasodilatation**

## •Récepteurs présynaptiques:

# Les récepteurs muscariniques en périphérie

Sur les muscles lisses (bronchiques, intestinaux, vasculaires):

$\rightarrow$  **contraction**

- effet muscarinique médié par M2 et/ou M3
- M2  $\rightarrow$  Gi  $\rightarrow$  AC inactivée  $\rightarrow$   $\downarrow$  cAMP  $\rightarrow$  PKA non active  $\rightarrow$  MLCP non active  $\rightarrow$  état non relaxé des muscles
- M3  $\rightarrow$  Gq  $\rightarrow$  PLC $\beta$  activée  $\rightarrow$  IP3  $\rightarrow$  Ca<sup>2+</sup>  $\rightarrow$  Ca<sup>2+</sup>-calmoduline  $\rightarrow$  MLCK activée



$\rightarrow$  Vaisseaux : vasoconstriction

Mais une vasodilatation peut également intervenir suite à une stimulation de récepteurs muscariniques endothéliaux (NO /cGMP)



## Les récepteurs muscariniques en périphérie

---

Glandes sécrétrices (salivaires, ..):

→ **sécrétion**

- effet muscarinique médié par M3
- M3 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca<sup>2+</sup> → Ca<sup>2+</sup>-calmoduline → sécrétion

Sécrétion acide de l'estomac :

→ **sécrétion**

- effet muscarinique médié par M1
- M1 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca<sup>2+</sup> → Ca<sup>2+</sup>-calmoduline → sécrétion d'histamine → activation de la pompe à protons Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ATPase.

## Les récepteurs muscariniques en périphérie

---

Cardiaque :

→ **chronotrope négatif**

- effet muscarinique médié par M2
- M2 → Gi → canaux KACh → diminution de la pente de dépolarisation diastolique → diminution du rythme

→ **inotrope négatif**

- effet muscarinique médié par M2
- M2 → Gi → AC inactivée → ↓ cAMP → PKA non active → canaux calciques non activés → ↓ Ca<sup>2+</sup> → diminution de la force contractile

## Effet modulateur central

### M1 - M2 – M4

Récepteurs couplés à Gi (action modulatrice):

M2 ou M4 somato-dendritiques:

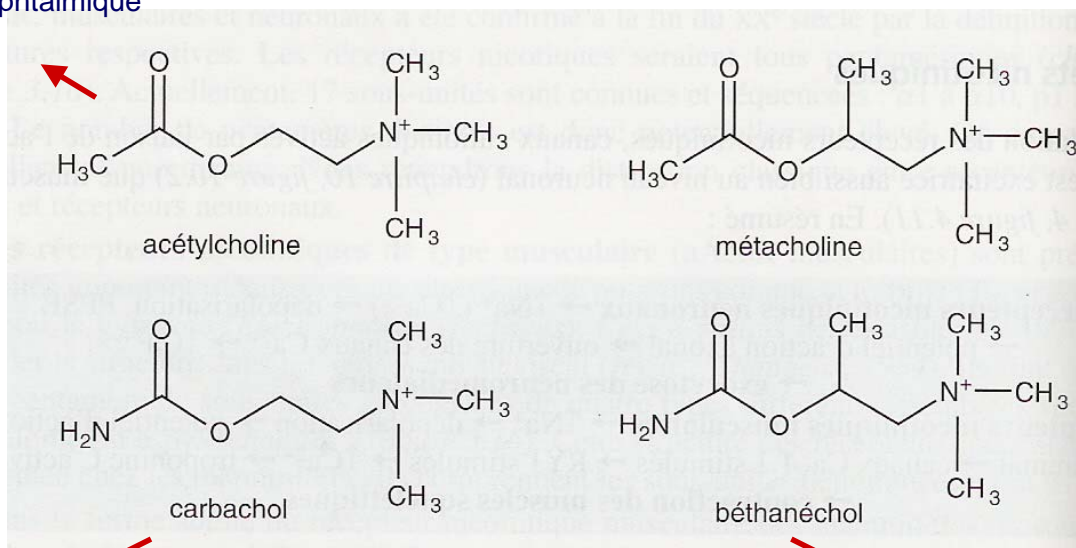
$G_{i\alpha} \rightarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP \rightarrow PKA \text{ inactive} \rightarrow \uparrow \text{conductance } K^+ \rightarrow \text{hyperpolarisation}$   
 $\rightarrow \downarrow \text{potentiel d'action}$

M2 ou M4 présynaptiques:

$G_{i\alpha} \rightarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP \rightarrow PKA \text{ inactive} \rightarrow \text{canaux calciques peu phosphorylés} \rightarrow$   
 $\downarrow \text{influx } Ca^{2+} \rightarrow \downarrow \text{exocytose.}$

## Les agonistes cholinergiques

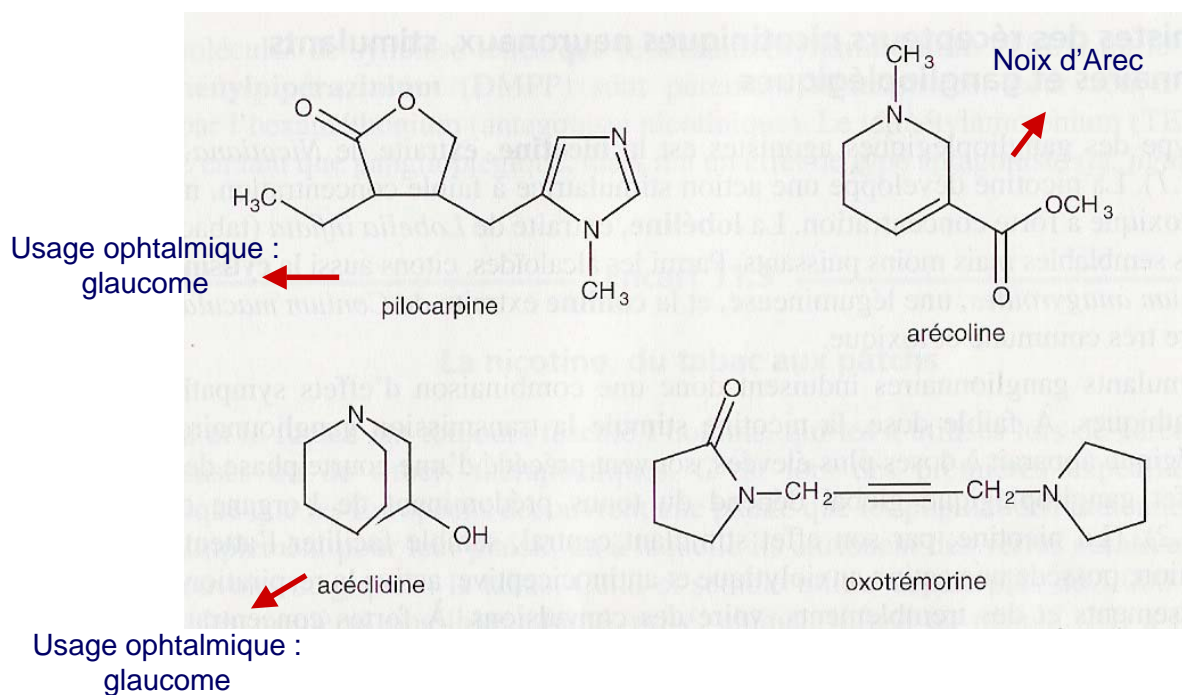
Usage ophtalmique



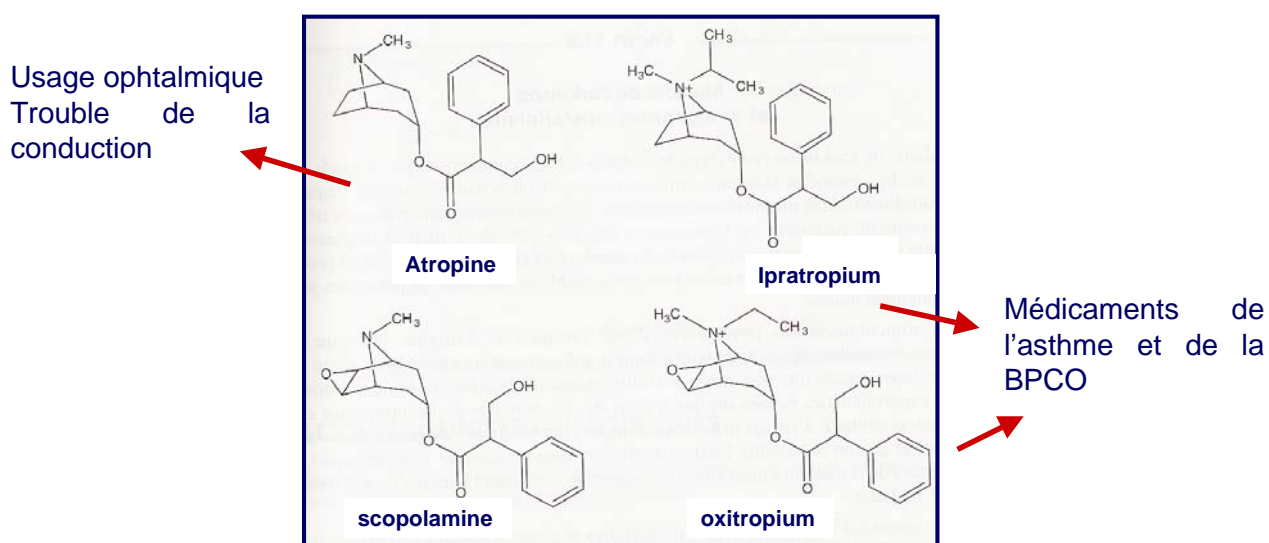
Usage ophtalmique

Anti-muscarinique

## Les agonistes muscariniques



## Les antagonistes muscariniques

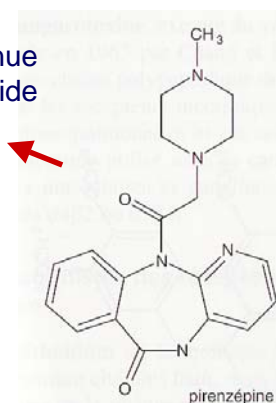


*Atropa  
Belladonna*

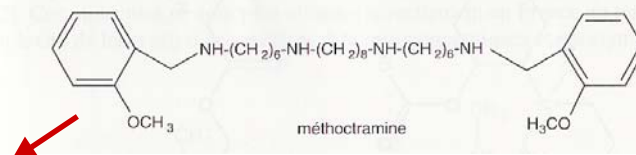


## Les antagonistes muscariniques sélectifs

**Anti M1:** diminue la sécrétion acide de l'estomac



**Anti M4:** mydriatique

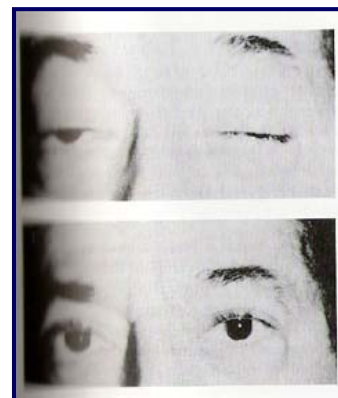
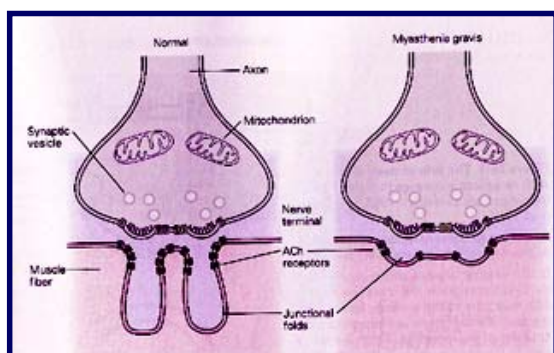


**Anti M2 (expérimental)**

## Pathologie associée à une perturbation de la transmission cholinergique

### La myasthénie grave :

- Maladie auto-immune (très rares cas de myasthénie congénitale).
- Présence d'anticorps dirigés contre les *récepteurs nicotiniques musculaires*.
- diminution de la transmission cholinergique.



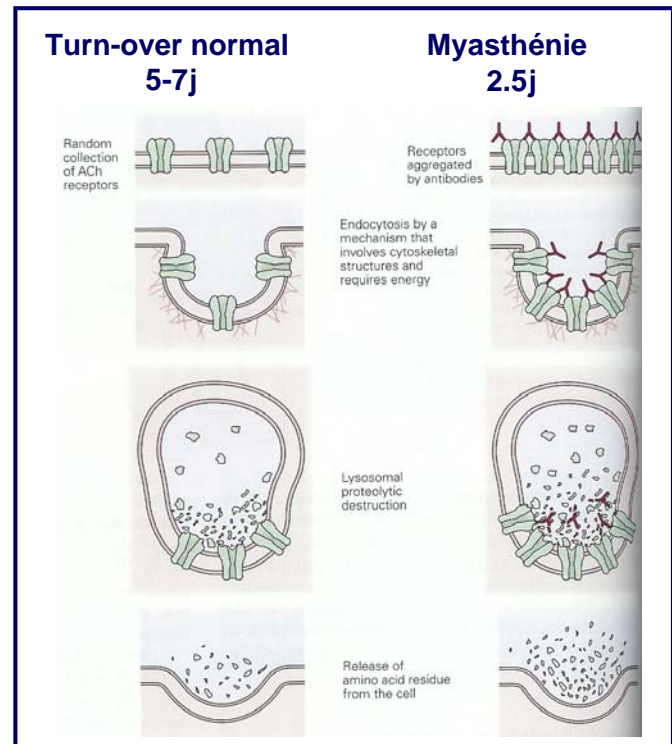
## Pathologie associée à une perturbation de la transmission cholinergique

→ diminution de la transmission synaptique par diminution du nombre de récepteurs fonctionnels ou par diminution des interactions entre l'Ach et son récepteur.

→ diminution du nombre de récepteurs nicotiniques au niveau des jonctions.

→ maladie souvent associée à une tumeur bénigne du thymus (15%)

Kandel et al., figure 16.7



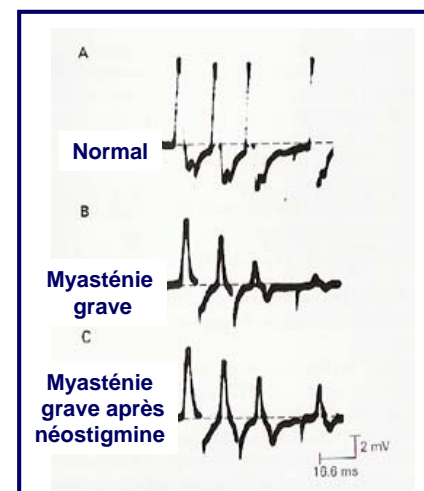
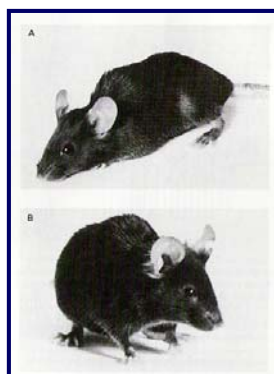
## Myasthénie grave

### Approche thérapeutique:

- anticholinestérases (Neostigmine) → approche symptomatique

- thymectomie (par diminution de la source antigénique: nombreux récepteurs nicotiniques au niveau du thymus; par diminution d'une source de lymphocytes).

- plasmaphérèse (par diminution du nombre d'anticorps circulants).



Kandel et al., figures 16.2 - 16.4

# La transmission cholinergique

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

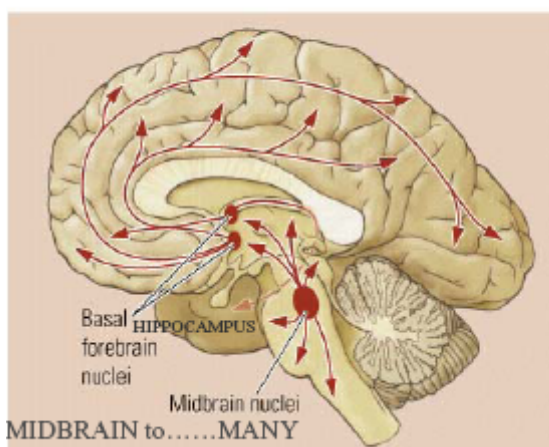
## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiques

b. Récepteurs et effets muscariniques

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

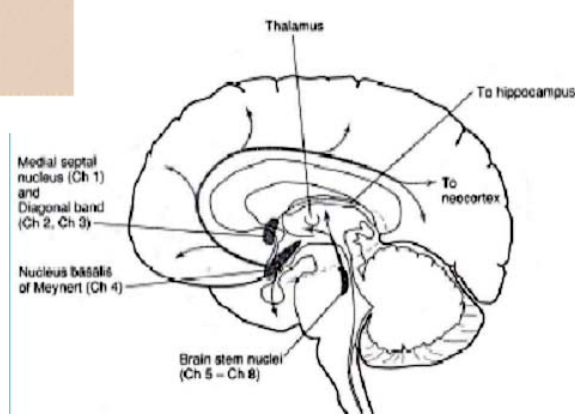
# Les voies cholinergiques centrales



On distingue Ch1 et Ch2 localisés dans la région septale médiane et qui fournissent l'essentiel des afférences Ach à la formation hippocampique. Ch3 projette sur les bulbes olfactifs.

Ch4 (= noyau basal magnocellulaire pour l'animal et **noyau de Meynert** pour l'homme) est réparti de façon très diffuse au pied du pallidum et projette sur l'ensemble du néocortex.

Ch5 et Ch6, localisés respectivement dans les noyaux pédonculopontins et dans les noyaux tegmentaux latérodorsaux, constituent l'origine du système activateur de Moruzzi et Mangoun (→ sommeil). Ils projettent sur les noyaux du thalamus, hypothalamus latéral, colliculi supérieurs, région septale, corps mamillaires (du circuit de Papez), le noyau interpédonculaire, le noyau raphé médian (B8) et le cortex préfrontal médian.





## Les voies cholinergiques

- L'acétylcholine est un neurotransmetteur largement répandu dans le SNC. Les neurones cholinergiques de l'encéphales se concentrent dans un nombre restreint de régions mais nombreuses projections.
- les principales voies cholinergiques principales sont :
  - Le noyau magnocellulaire qui projette vers le cerveau antérieur (cortex) CH4 → cfr. maladie d'Alzheimer
  - Le noyau septo-hippocampe (mémoire)
  - interneurons (corpus striatum cfr. maladies de Huntington et de parkinson)

L'acétylcholine intervient dans de nombreuses fonctions cérébrales comme la motricité, la mémoire, l'attention, l'anxiété, ..

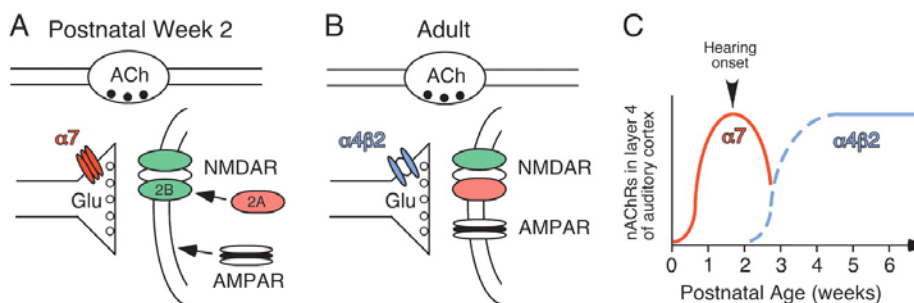
## Les récepteurs cholinergiques du SNC

### Muscariniques :

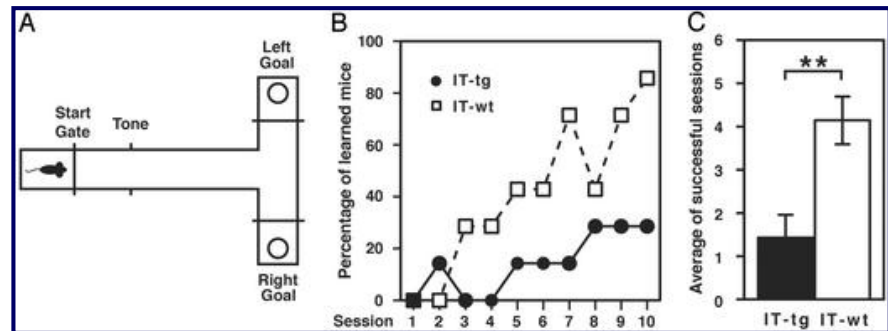
M1-M2-M4 → modulation de l'excitabilité neuronale, plasticité synaptique, régulation de la libération d'Ach  
Neuromodulateur

### Nicotiniques :

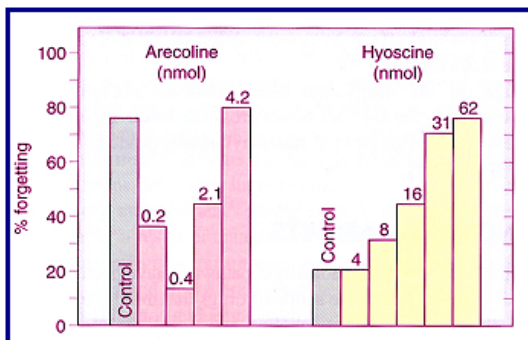
Majoritairement: hétéropentamériques  $\alpha 4\beta 2$  (site d'action de la nicotine dans le SNC) ou homopentamériques  $\alpha 7$   
Si présynaptiques (souvent): facilite la libération de nombreux neurotransmetteurs.  
Si postsynaptiques: transmission ++ rapide



## Acétylcholine et apprentissage



IT-tg : ablation ciblée des neurones cholinergiques par immunotoxine  
 « Kitabatake et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(13):7965-70 »



→ Récepteurs muscariniques

Rang et al., figure 33.7

## Récepteurs nicotiques centraux

Rôle modulateur (présynaptique) :

- régule la libération de neurotransmetteurs

Rôle transmetteur (postsynaptique) :

- transmission rapide au niveau de l'hippocampe, du cortex sensitif et des zones participant au phénomène de récompense.



## Récepteurs nicotiques centraux et dysfonctions

---

Des altérations du nombre ou de la fonction de certains récepteurs nicotiques participent ou pourraient participer à différentes pathologies du SNC:

- Maladie de Parkinson (réduction apparente du nombre de nAChRs)
- Schizophrénie (réduction apparente du nombre de nAChRs ( $\alpha_7$ ))
- Maladie d'Alzheimer (réduction apparente du nombre de nAChRs ( $\alpha_4\beta_2$ ))
- Dépendance à la nicotine
- Certaines formes d'épilepsie (mutations sur  $\alpha_4$  et/ou  $\beta_2$ ?,  $\uparrow$  sensibilité à l'Ach?)
- Syndrome de Tourette
- Syndrome d'hyperactivité et déficit d'attention
- ...

## Maladie d'alzheimer et Ach

---



Affection neurodégénérative conduisant progressivement et irréversiblement à la perte de mémoire (amnésie) et des fonctions cognitives:

**Aphasie** perte du langage

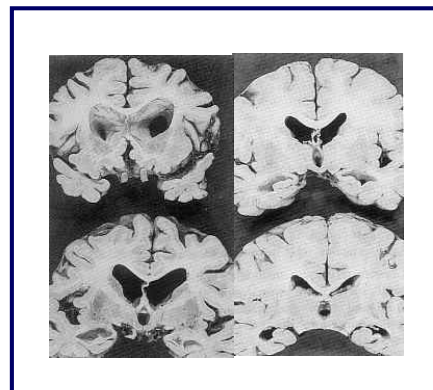
**Apraxie** perte de la stratégie des mouvements

**Agnosie** perte de la reconnaissance visuelle

## Maladie d'alzheimer et Ach

La maladie résulte de **2 types de lésions** dans le cerveau maintenant bien caractérisées :

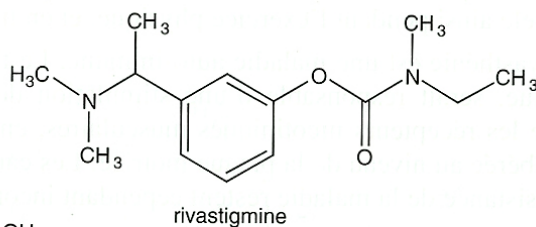
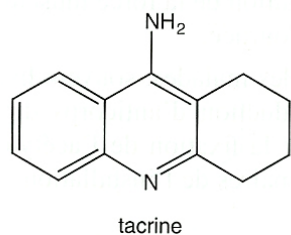
**Plaques séniles** : dépôts extracellulaires anormaux d'une protéine (peptide  $\beta$ -amyloïde), fragment d'une protéine de membrane



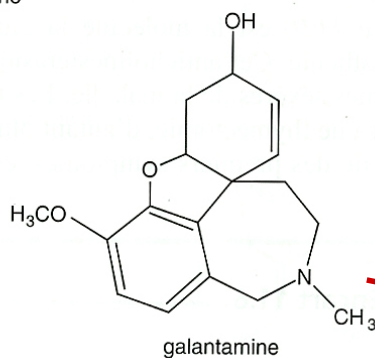
**Dégénérescence neurofibrillaire**: accumulation de filaments anormaux constitués de la protéines Tau ( $\tau$ ) phosphorylées.

→ Diminution dramatique des neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal qui innervent l'hipocampe et le neocortex.  
→ Perte de la mémoire et des capacités cognitives

## Maladie d'alzheimer et Ach

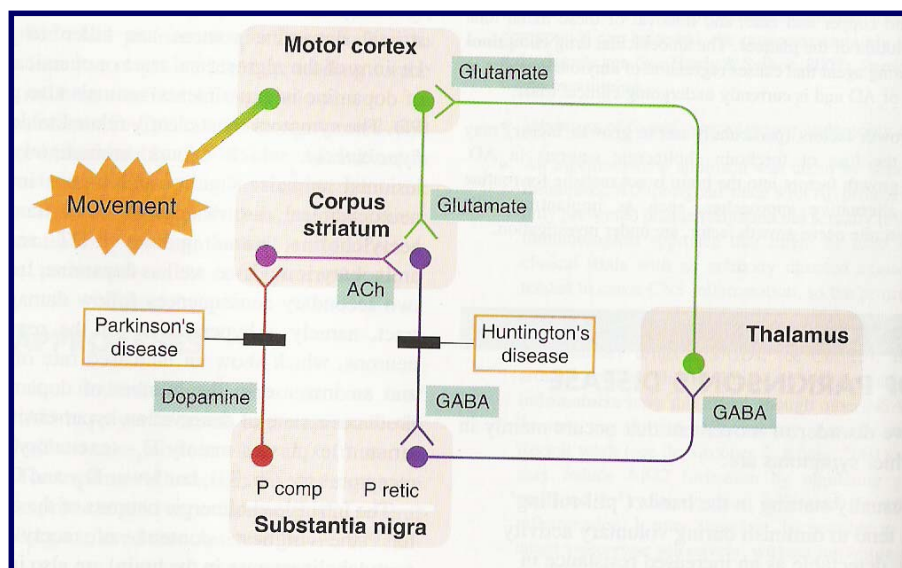


**Inhibiteurs d'acétylcholinestérase**



→ Action sur les récepteurs nicotiques

## Maladie de Parkinson et Ach



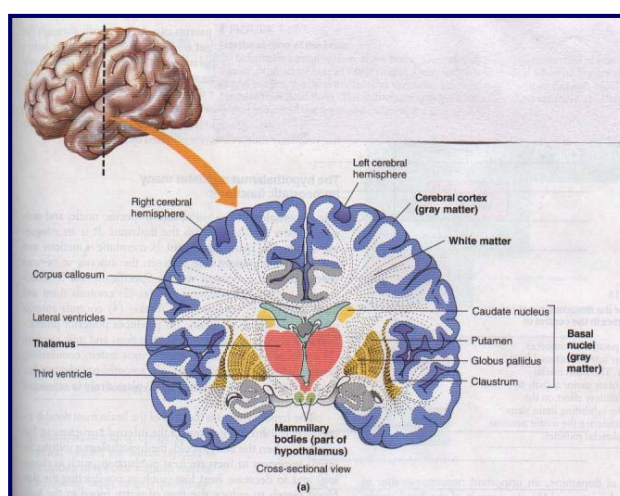
### • Triades :

Tremblements (pill-rolling)  
Hypertonie  
Akinésie (dopamine)

### • Maladie dégénérative

- Raréfaction des neurones dopaminergiques reliant la substance noire au striatum inhibiteur de la transmission cholinergique

## Maladie de Parkinson et Ach



### Boucles de rétrocontrôle:

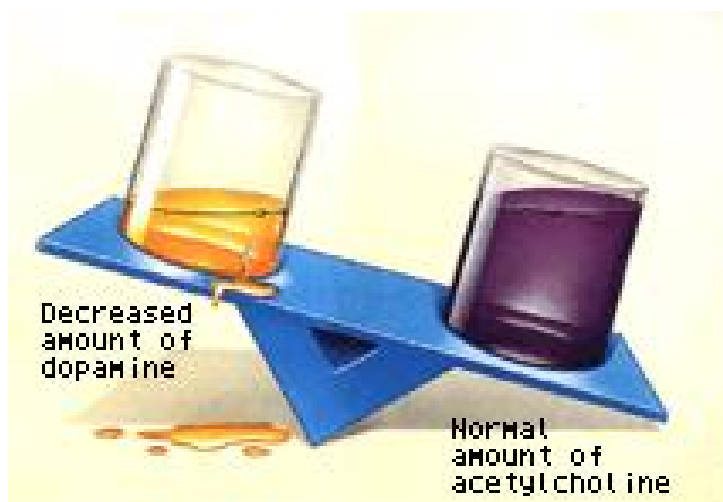
Voies directes et indirectes  
Balance excitation/inhibition

### Neurotransmetteurs :

Excitateurs : Ach/glutamate  
Inhibiteurs : dopamine/GABA

## Maladie de Parkinson et Ach

---



### Traitement :

Essentiellement symptomatique

Association de « dopaminergiques » et « anticholinergiques »

## Maladie de Parkinson et démence

---

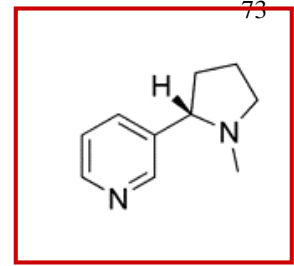
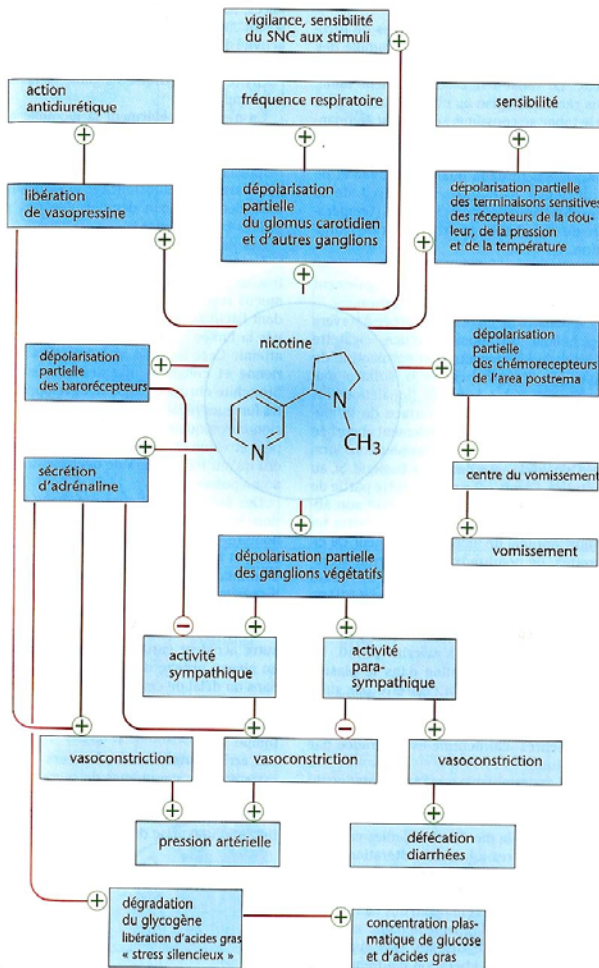
### MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIA • MEDIENMITTEILUNG

Une étude clé publiée le 9 décembre 2004 dans le *New England Journal of Medicine* montre que rivastigmine (Exelon®) pourrait avoir des effets bénéfiques chez les personnes atteintes de démence associée à la maladie de Parkinson

- Rivastigmine a démontré des effets bénéfiques significatifs sur une large fourchette de symptômes tels que la perte de mémoire, les difficultés de concentration et les troubles du comportement
- Les capacités des patients à gérer les activités de la vie quotidienne se sont également améliorées

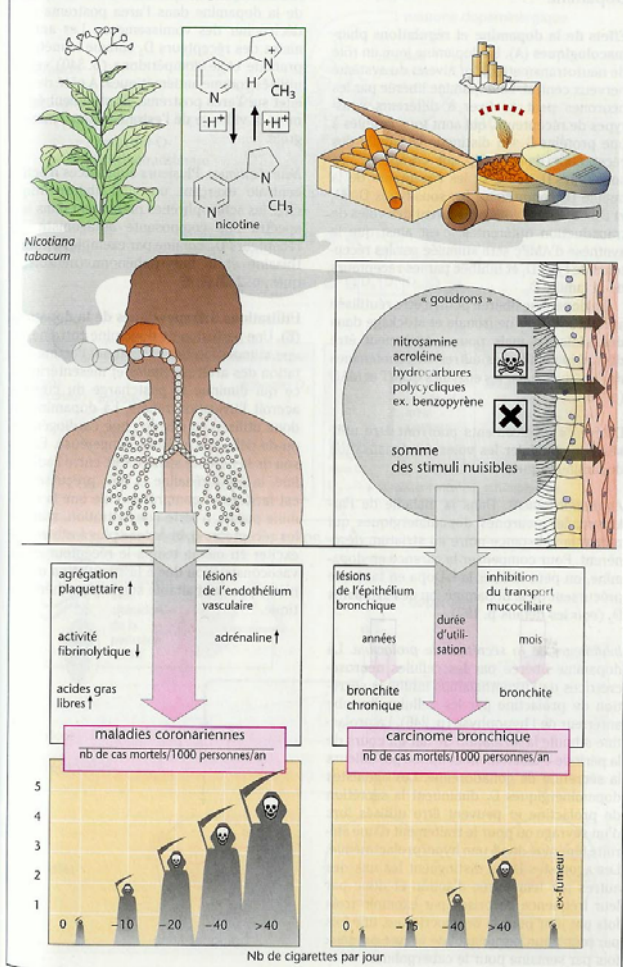
Berne, le 9 décembre 2004 – Rivastigmine peut procurer des effets bénéfiques significatifs en cas de démence associée à la maladie de Parkinson selon une étude publiée dans le dernier numéro du *New England Journal of Medicine*. Cette étude, intitulée EXPRESS (EXelon in PaRkinson's disEaSe dementia Study), est le premier essai clinique réalisé à grande échelle dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement de la maladie d'Alzheimer chez des patients parkinsoniens atteints de démence.<sup>1</sup> Rivastigmine est largement employé dans la maladie d'Alzheimer depuis son autorisation en 1997.<sup>2</sup>

Entre 40 et 80 % des patients atteints de la maladie de Parkinson seront atteints de démence



# Nicotine

- Feuilles du tabac (0,3-5% du poids sec) (autres solanacées : tomates, aubergines, pdt)
  - Propriétés carcinogéniques très limitées
  - Dose létale : 40-60mg/homme (qté inhalée par cigarette 3mg)
  - Métabolite :cotinine → persiste jusque 48h dans la circulation → marqueur
  - Fortes doses : « depolarizing block » des récepteurs nicotiniques → léthal!
- cfr. utilisation dans insecticides



# Nicotine et cigarette

Près de **50%** des fumeurs réguliers mourront prématurément des suites de leur tabagisme :

1. Cancers
2. Maladies cardiovasculaires
3. Maladies pulmonaires
4. Autres

## Quelques faits....

---

L'arrêt du tabagisme peut induire un retour (partiel ou total) à une valeur « normale » de risques :



- arrêt du tabagisme au cours du 1er trimestre de la grossesse (tôt) :
  - Diminution des risques d'une grossesse problématique à un taux très proche du taux observé chez les non-fumeuses .
- risques cardiovasculaires :
  - Diminution majeure des risques après 6 mois à 2 ans d'arrêt.
- risques pulmonaires :
  - Réduction plus lente et moins prononcée des risques (fonction respiratoire : 1an; cancers : 5 à 15 ans)

**L'arrêt du tabagisme est un enjeu important pour la santé publique**

## Moyens pharmacologiques d'aide à l'arrêt du tabagisme

---

La nicotine n'est pas responsable des effets indésirables du tabagisme mais elle est majoritairement responsable de la dépendance qui y est associée.

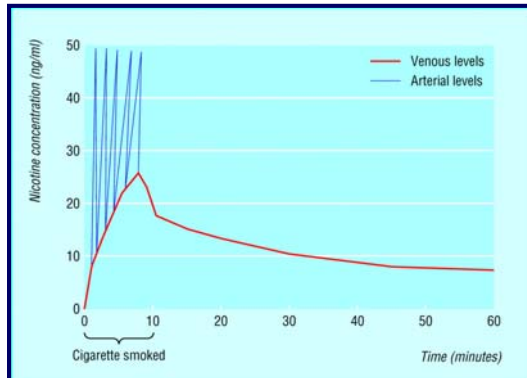
- effet de « renforcement » dû à la nicotine
- syndrome de manque en cas de privation

→ Compulsion à fumer (envie irrésistible de fumer)

Le syndrome de manque et la dépendance ne sont pas les seules explications de la compulsion. Certains stimuli sensoriels associés directement à la cigarette et au fait de fumer peuvent également la favoriser.

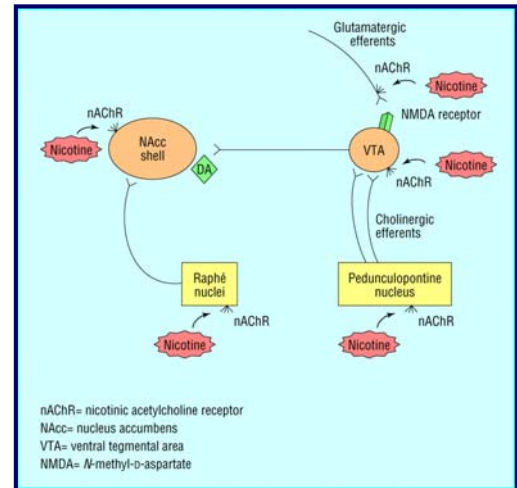
→ Des cigarettes sans nicotine peuvent temporairement diminuer l'envie de fumer et la sensation de manque. »

# Nicotine et cigarette



→ Cerveau : 10 -16 sec  
(plus rapide qu'une intraveineuse)

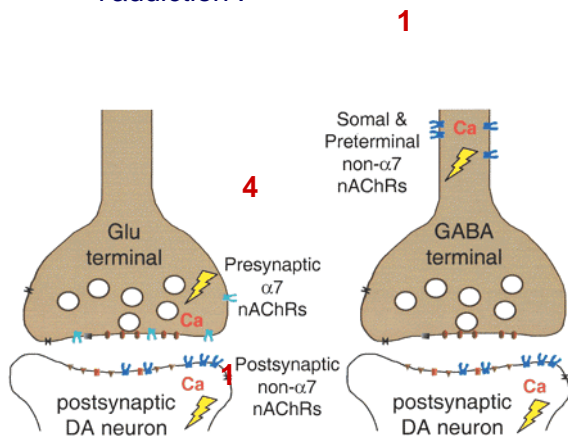
Jarvis, M. J  
BMJ 2004;328:277-279



Pathways of nicotine reinforcement and addiction.

# Nicotine et addiction

Différents modèles tentent d'expliquer les mécanismes qui induisent et maintiennent l'addiction :



1. La nicotine active les récepteurs nicotiques de type  $\beta 2^*$  (non- $\alpha 7$ )  
→ activation des neurones DA et GABA
2. Désensibilisation des récepteurs  $\beta 2^* \gg \alpha 7$
3. ↓ activité Gabaergique
4. Stimulation de la libération de Glu par les récepteurs présynaptiques  $\alpha 7$  (peu désensibilisés)  
→ Activation neurones DA

Activation prolongée de la transmission dopaminergique → favorise l'addiction

+ up-régulation fonctionnelle des récepteurs  $\alpha_4\beta_2$  et  $\alpha_7$  (forme à haute affinité pour la nicotine favorisée chez les fumeurs chroniques?).

# Nicotine et addiction

## Nicotine Activation of $\alpha 4^*$ Receptors: Sufficient for Reward, Tolerance, and Sensitization

Andrew R. Tapper,<sup>1</sup> Sheri L. McKinney,<sup>1</sup> Raad Nashmi,<sup>1</sup>  
Johannes Schwarz,<sup>1,2</sup> Purnima Deshpande,<sup>1</sup> Cesar Labarca,<sup>1</sup>  
Paul Whiteaker,<sup>3</sup> Michael J. Marks,<sup>3</sup> Allan C. Collins,<sup>3</sup>  
Henry A. Lester<sup>1\*</sup>

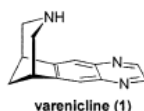
SCIENCE VOL 306 5 NOVEMBER 2004

The identity of nicotinic receptor subtypes sufficient to elicit both the acute and chronic effects of nicotine dependence is unknown. We engineered mutant mice with  $\alpha 4$  nicotinic subunits containing a single point mutation, Leu<sup>97</sup> → Ala<sup>97</sup> in the pore-forming M2 domain, rendering  $\alpha 4^*$  receptors hypersensitive to nicotine. Selective activation of  $\alpha 4^*$  nicotinic acetylcholine receptors with low doses of agonist recapitulates nicotine effects thought to be important in dependence, including reinforcement in response to acute nicotine administration, as well as tolerance and sensitization elicited by chronic nicotine administration. These data indicate that activation of  $\alpha 4^*$  receptors is sufficient for nicotine-induced reward, tolerance, and sensitization.

## Moyens pharmacologiques d'aide à l'arrêt du tabagisme : nouvelles pistes

### ➤ Varenicline : agoniste partiel des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$

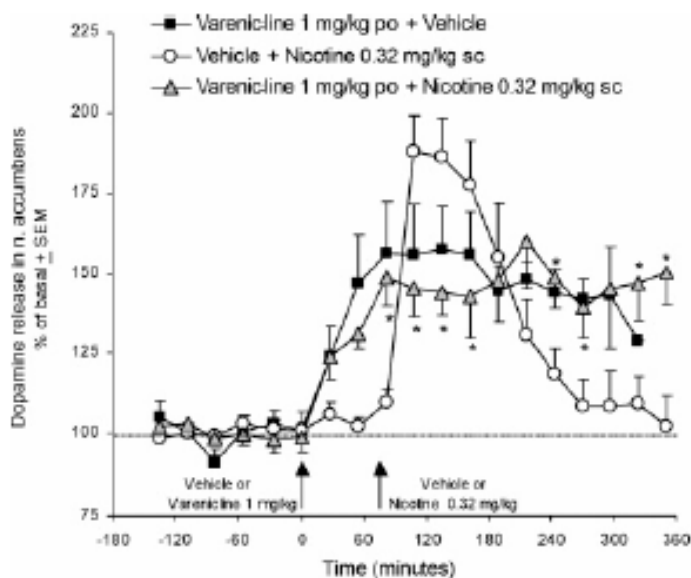
#### Mode d'action ?



Les récepteurs nicotiques du sous-type  $\alpha 4\beta 2$  ont été associés avec les propriétés de renforcement de la nicotine et donc l'addiction.

→ Agonisme partiel spécifique sur ces récepteurs : bonne efficacité, ↘ effets secondaires

→ Induit un tonus dopaminergique prolongé et suffisant pour empêcher le manque tout en inhibant la sur-stimulation dopaminergique induite par la nicotine.





# Moyens pharmacologiques d'aide à l'arrêt du tabagisme : nouvelles pistes

81

## ➤ Bupropion (Zyban) : antidépresseur

### Mode d'action ? (en partie via ses métabolites)

- Inhibiteur (faible) du re-uptake de Nad et Dopamine → ↑ DA
- Antagoniste des récepteurs nicotiques ?
- Fortes doses atténuent les propriétés de renforcement de la nicotine
- Soulage de certains symptômes associés au syndrome de manque (dépression, irritabilité, troubles de la concentration)

## ➤ Rymonabant : antagoniste des récepteurs canabinoïdes CB1

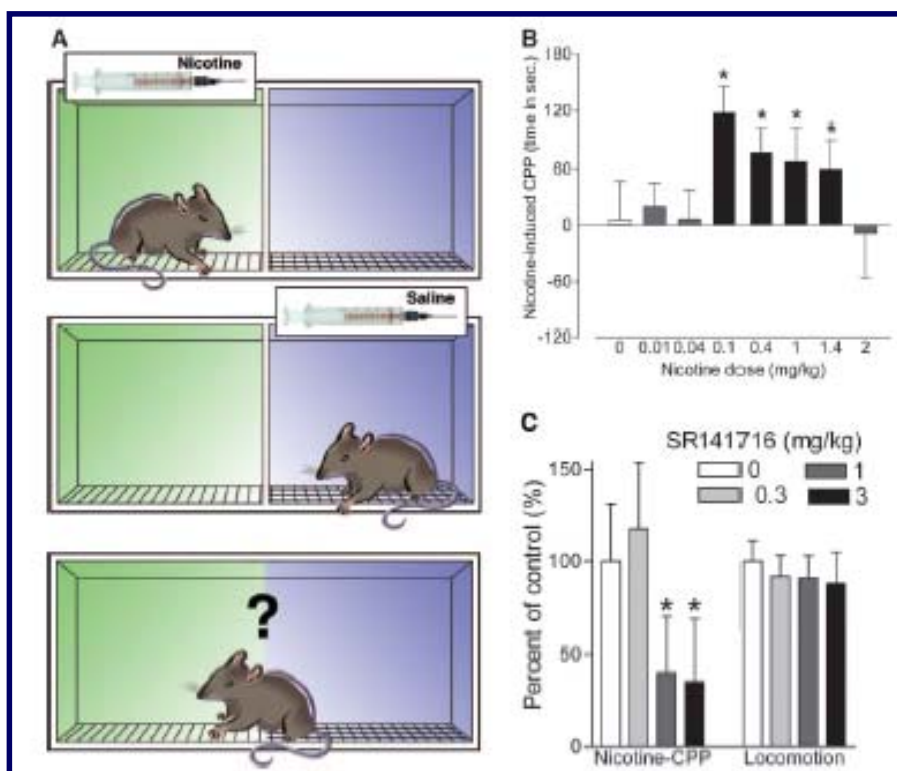
### Mode d'action ?

- diminue la prise de poids associée à l'arrêt du tabagisme (cause importante de rechute)
- diminue l'hyperactivité du système endocannabinoïde et l'action sur la libération de dopamine dans le nucleus accumbens.

→ Motivation /envie /récompense /renforcement

82

## Rimonabant et nicotine



Cpp : conditioned place preference

Le Foll and Goldberg, JPET (2005) 312, 875-883

# Moyens pharmacologiques d'aide à l'arrêt du tabagisme : nouvelles pistes

---

83

## ➤ Vaccins « anti-nicotine »

### Mode d'action ?

Vaccin → anticorps dirigé contre la nicotine → diminution du passage de la barrière hémato-encéphalique

→ Diminution de la concentration de nicotine aux abords des récepteurs qui médient (notamment) les effets indésirables de la nicotine (libération de dopamine dans le nucleus accumbens).

→ Diminution des propriétés de renforcement de la nicotine (l'arrêt du tabagisme est facilité). Possibilité d'augmentation temporaire de la consommation!

### Cô cibler la prévention?

Parents >> enfants (problèmes éthiques, nombreux rappels nécessaires )

Populations à risques (risques génétiques pour la dépendance à la nicotine >>> nombreux allèles impliqués (problèmes éthiques? et coût🔪)

→ **Intéressant pour éviter les rechutes?**

# Moyens pharmacologiques d'aide à l'arrêt du tabagisme

---

84

## Cible : Nicotine → Substitution nicotinique

- La nicotine, lorsqu'elle est inhalée avec la fumée de tabac, crée une dépendance
- Le manque de nicotine peut entraîner des symptômes désagréables de sevrage : besoin urgent de fumer, irritabilité, déprime, difficultés de concentration, anxiété, troubles du sommeil, maux de tête , appétit augmenté, prise de poids.
- Les substituts nicotiques compensent une partie de la nicotine que l'organisme recevait avec la cigarette mais sans le CO, les goudrons et autres substances nocives...
- Ils atténuent les symptômes de sevrage et permettent de se concentrer sur l'aspect social et comportemental de la consommation de cigarettes.

# Moyens pharmacologiques d'aide à l'arrêt du tabagisme

---

85

## Thérapie « active » :

- gommes à mâcher
- pastilles
- microtablettes sublinguales
- cartouches « inhaler »



## Thérapie « passive » :

- systèmes transdermiques (patches)

Effets indésirables communs (minimes) : vertiges, nausées, céphalées, ....

L'association avec le tabagisme est à proscrire...évidemment!

L'association des thérapies « passive » et « active » est en général déconseillée mais peut être intéressante (sous accompagnement...éviter les surdosages).

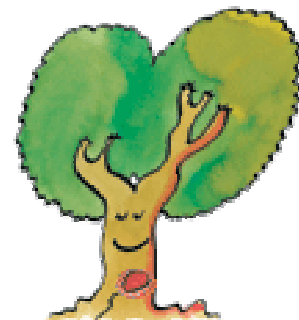
# Avantages/inconvénients

---

86

## Patches/timbres/dispositifs transdermiques:

- Bonne compliance (1 patch/jour)
- Évite le « sous-dosage »
  
- 16 h : évite les troubles du sommeil
- 24h : diminue l'envie de la « cigarette » du matin



→ même si la concentration moyenne en nicotine est en général plus élevée que chez les patients utilisant une thérapie active, ce système ne reproduit pas les pics de concentration associés à la cigarette; protège moins contre l'envie irrésistible de cigarette souvent associée aux stimuli autres que la cigarette (cigarette d'après diner, cigarette des moments de stress, compagnie de fumeurs..).

→ Effets indésirables particuliers : rougeurs de la peau et démangeaisons locales et passagères, qui disparaissent au bout de 48 heures après le retrait du patch

## Gommes/pastilles sublinguales:

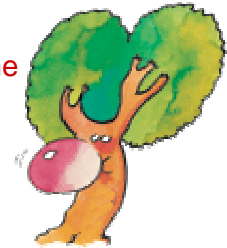
**Principe** : Les gommes à mâcher libèrent des quantités contrôlées de nicotine dans la bouche. La nicotine qui est avalée n'est pas absorbée, car elle est détruite par le foie. Le maximum de nicotine dans le sang (7-8 ng/mL) est obtenu 30 minutes après le début de la mastication, (ce qui correspond à une quantité beaucoup moins élevée et une diffusion beaucoup plus lente que lorsqu'on fume une cigarette (20-25 ng/mL en 5 minutes)).

### Avantages :

- Adaptation de la dose à chaque type de fumeur/circonstances
- Si très tolérants : augmentation des doses
- Si sensibles aux effets secondaires: diminution des doses
- Répond mieux aux « envies » et « circonstances ».

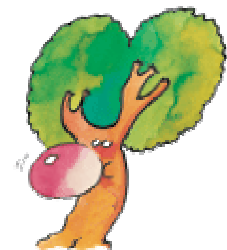
### Inconvénients:

- erreur souvent commise : prise uniquement en cas d'envie.
- Sous-dosage chronique : n'empêche pas le développement du syndrome de manque.
- L'envie compulsive de cigarette peut entraîner la rechute en 10 min!!
- Importance du choix de la formulation en fonction des habitudes tabagiques



## Conseils pratiques:

- Mâcher lentement la gomme : le goût apparaît
- Après environ 10 mastications, observer une pause en calant la gomme entre la joue et la gencive
- Attendre que le goût s'atténue
- Recommencer à mâcher lentement la gomme (une gomme = 30 minutes)



Une mastication trop rapide libère une quantité trop importante de nicotine, un goût fort et piquant, une diminution de l'efficacité de la gomme, le hoquet ou encore mal à l'estomac. Éviter de boire du café ou du jus de fruits (acide) avant et pendant la prise de la gomme, car ces boissons diminuent son efficacité.

## Inhalateur:

Un moyen actif qui combat à la fois la dépendance envers la nicotine et l'habitude gestuelle. L'inhalateur apaise l'envie de fumer et reproduit le rituel du geste et de l'inhalation.

