

TRANSMISSION CHOLINERGIQUE

Pr. V. LEBLAIS

Faculté de Pharmacie – Bâtiment Henri-Moissan
Bâtiment HM1, 3ème étage, UMR51180
veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

TRANSMISSION CHOLINERGIQUE

1- Localisation des voies cholinergiques

1-1- Voies cholinergiques centrales

1-2- Voies cholinergiques périphériques

2- Biosynthèse et dégradation de l'acétylcholine

3- Diversité des récepteurs et des effets cholinergiques

4- Augmentation de la transmission cholinergique

4-1- Agonistes des récepteurs cholinergiques

4-1-1- Agonistes des récepteurs cholinergiques

4-1-2- Agonistes des récepteurs muscariniques

4-1-3- Agonistes des récepteurs nicotiniques musculaires

4-1-4- Agonistes des récepteurs nicotiniques neuronaux

4-2- Autres cholinomimétiques: inhibiteurs d'acétylcholinestérases

5- Diminution de la transmission cholinergique

5-1- Antagonistes des récepteurs cholinergiques

5-1-1- Antagonistes des récepteurs muscariniques

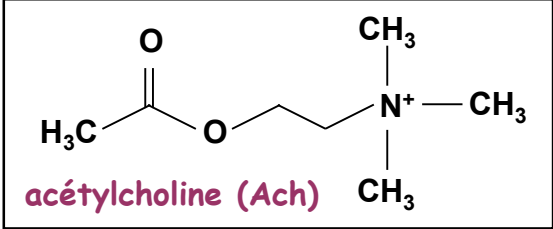
5-1-2- Antagonistes des récepteurs nicotiniques musculaires

5-1-3- Antagonistes des récepteurs nicotiniques neuronaux

5-1-4- Antagonistes non compétitifs des récepteurs nicotiniques

5-2- Autres possibilités pour diminuer la transmission cholinergique



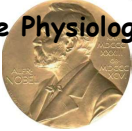
INTRODUCTION



acétylcholine (ACh)

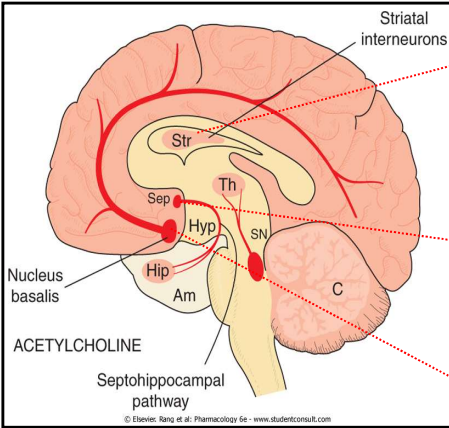
Historique:

<u>1867</u>	<u>Adolf von Baeyer</u>	synthèse de l'ACh
<u>1914</u>	<u>Henry Dale</u>	effets nicotiques et muscariniques de l'ACh
<u>1926</u>	<u>Otto Loewi</u>	ACh = neuromédiateur (1 ^{er} neuromédiateur identifié)
<u>1936</u>	<u>H. Dale & O. Loewi</u>	prix Nobel de Physiologie et Médecine

Voies cholinergiques centrales

acétylcholine = neuromédiateur du SNC



Striatum interneurons
Str
Th
Sep
Hyp
SN
Nucleus basalis
Hip
Am
C
ACETYLCHOLINE
Septohippocampal pathway

© Elsevier Rang et al. Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Am, amygdaloid nucleus; C, cerebellum; Hip, hippocampus; Hyp, hypothalamus; Sep, septum; SN, substantia nigra; Str, corpus striatum; Th, thalamus.

Rang and Dale's Pharmacology. 2007.

➤ **Interneurones:**

Interneurones du striatum

✓ **Fonctions** : contrôle de la motricité posturale (voies extrapyramidales)
maladie de Parkinson, Chorée de Huntington

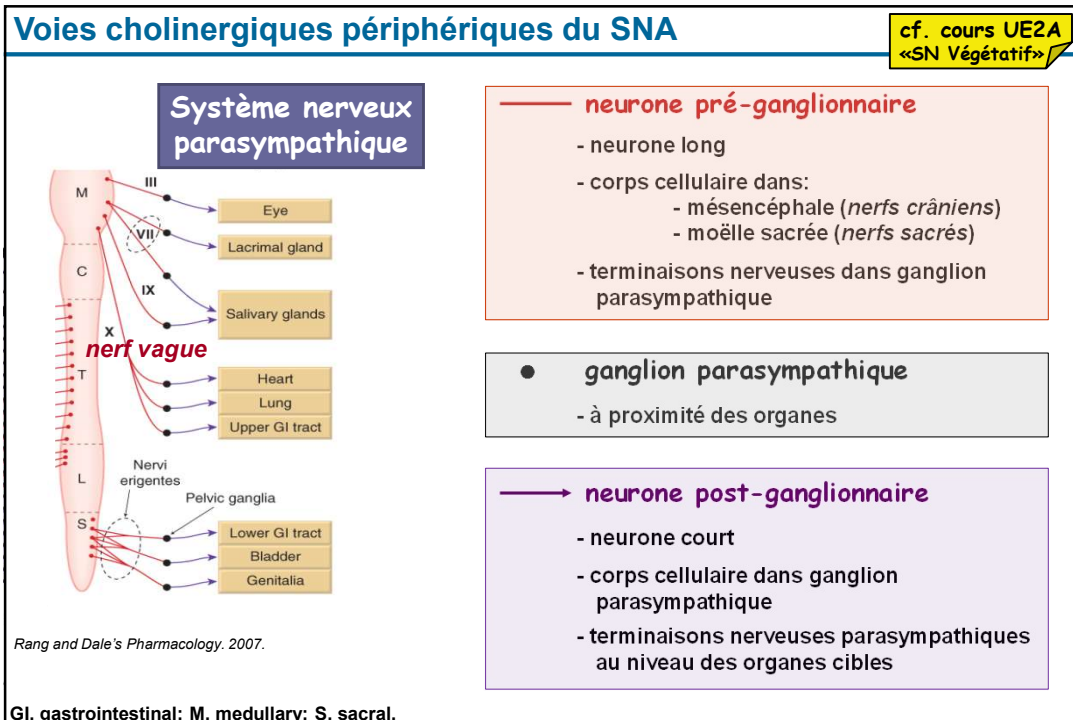
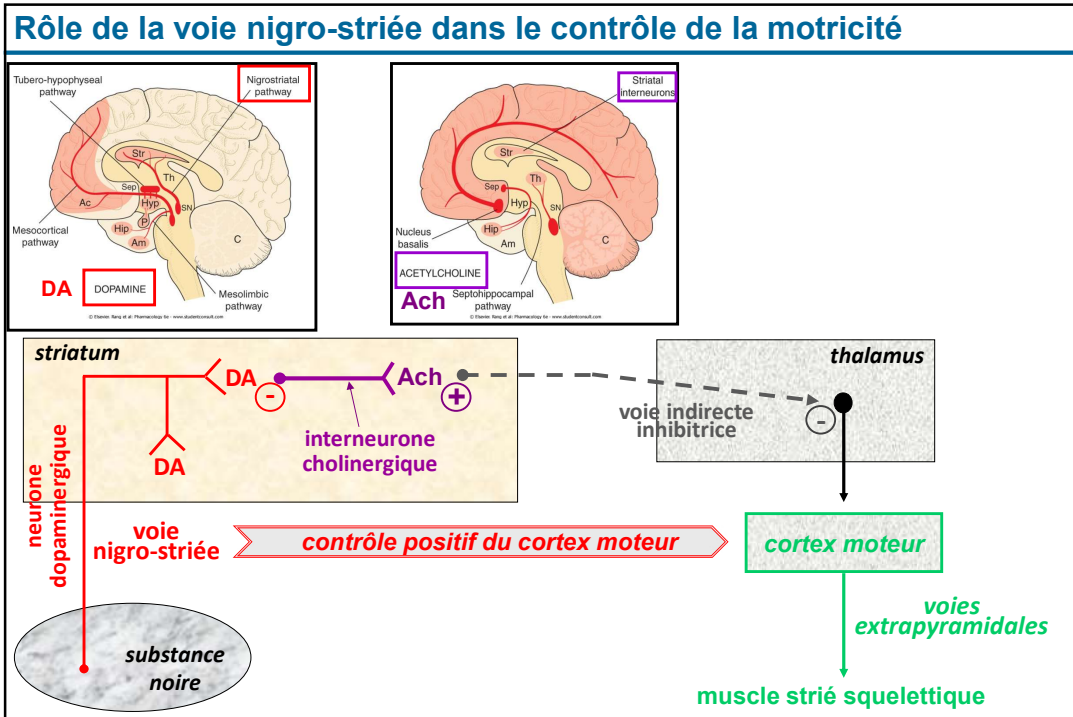
➤ **Neurones à projections diffuses:**

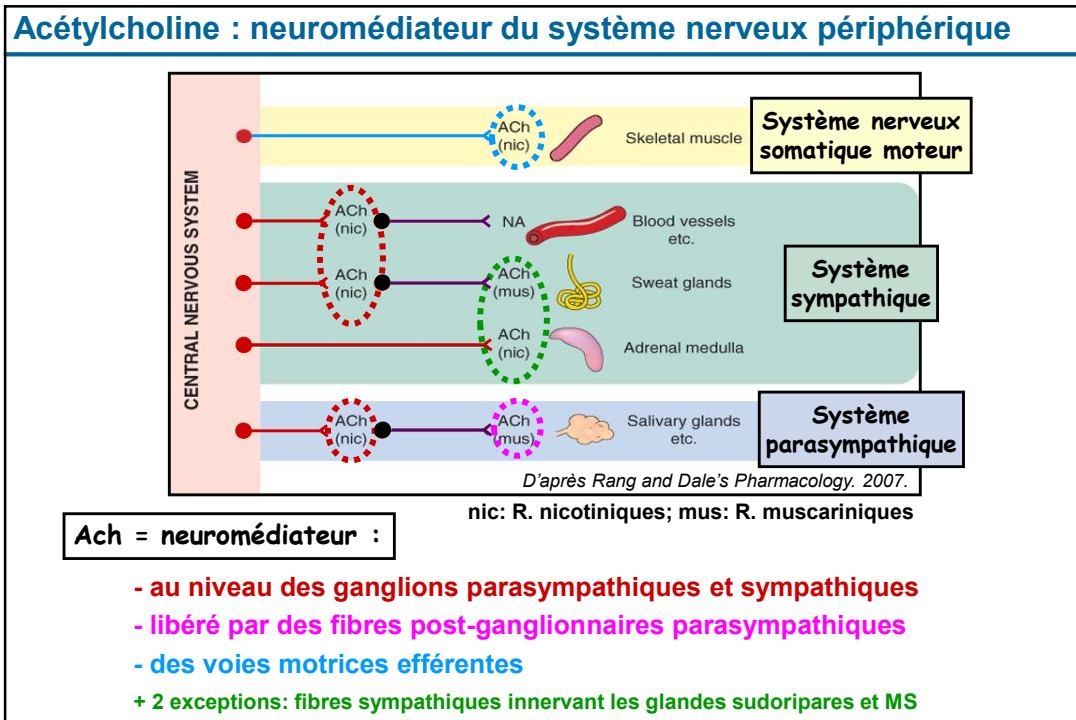
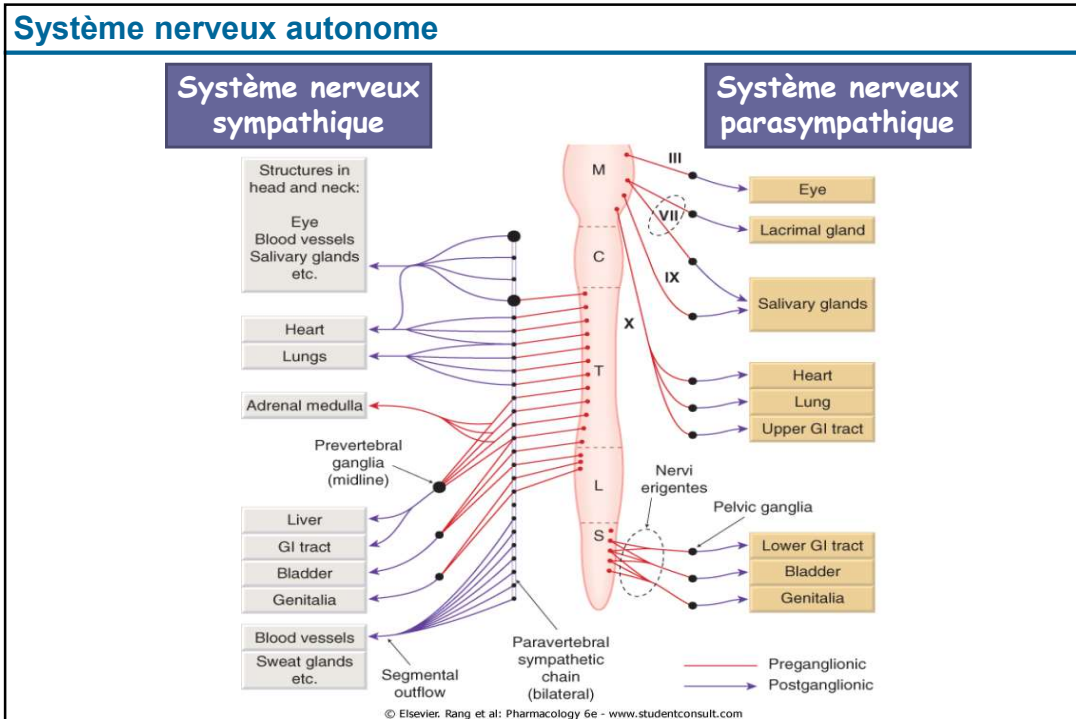
Noyau septal médian

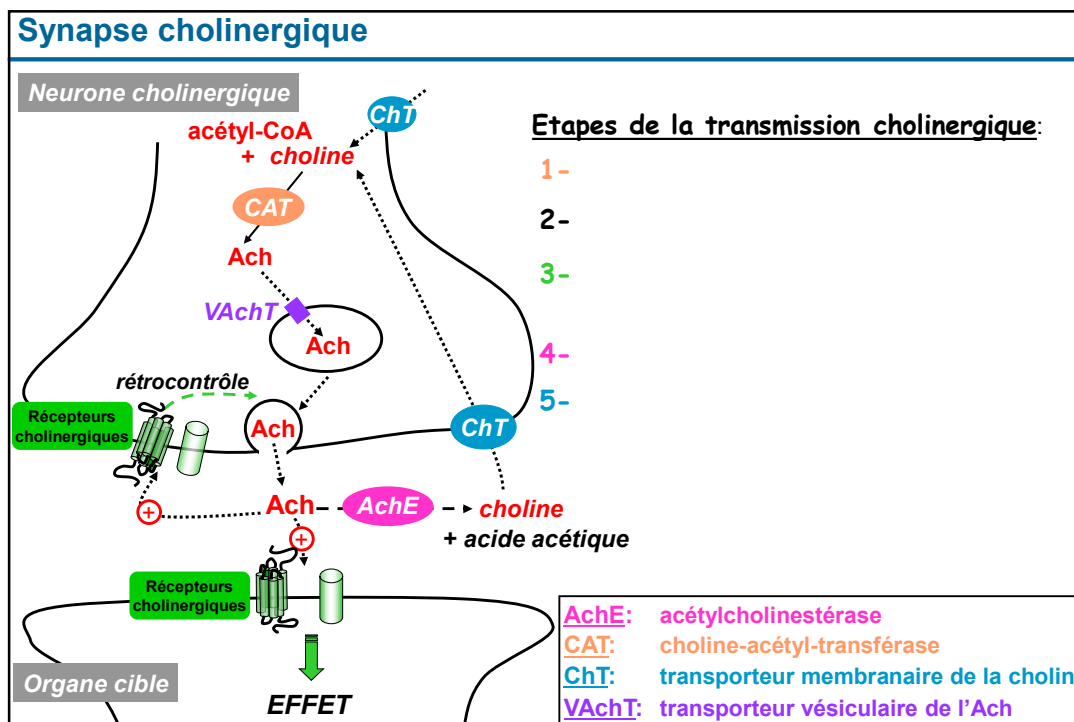
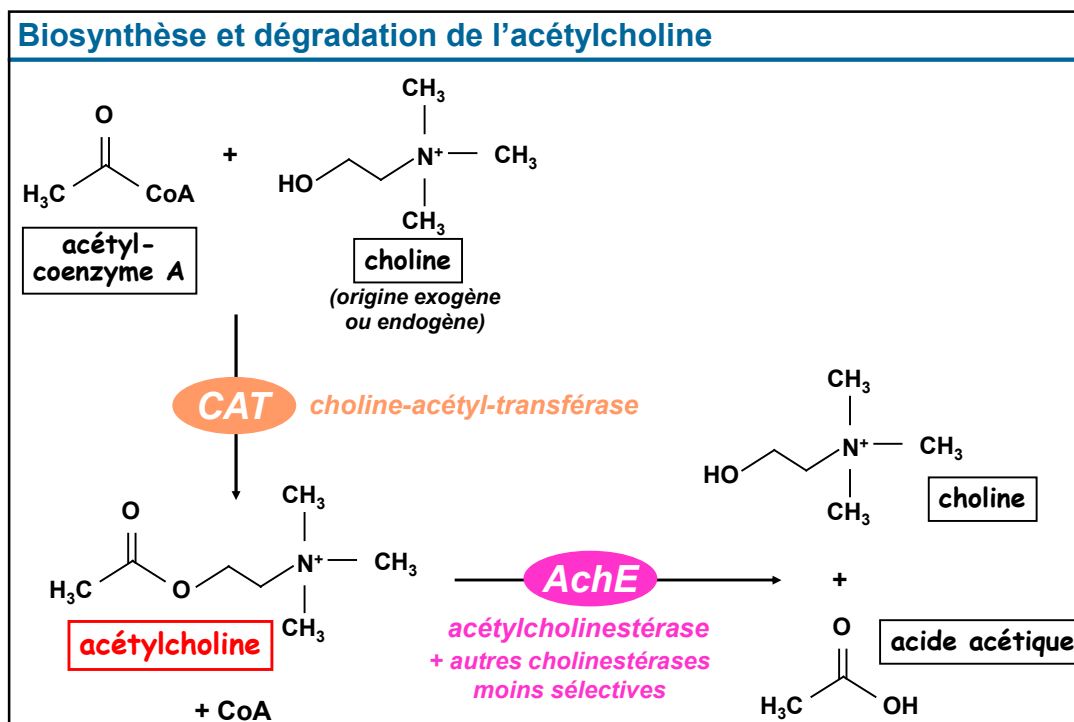
✓ projections axonales dans l'hippocampe
✓ **Fonctions** : mémorisation, apprentissage

Noyau basal de Meynert

✓ projections axonales dans le cortex
✓ **Fonctions** : - éveil, vigilance
- cycle veille-sommeil
- mémorisation
maladie d'Alzheimer, démences







Découverte des récepteurs cholinergiques

✓ Travaux de Dale (1914):

tissu étudié :	<i>muscle squelettique, ganglions du SNA</i>	<i>organes innervés par PS</i>
effets de l'Ach : - pour une [ACh] - mimés par - antagonisés par	élevée nicotine curare	faible muscarine atropine

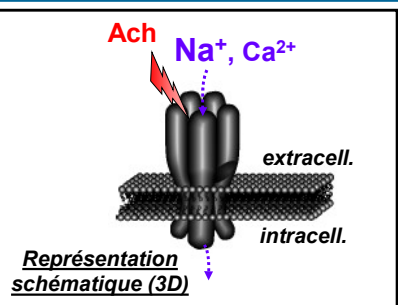
⇒ concept de l'existence de 2 types de récepteurs à l'Ach :

R. nicotiniques **R. muscariniques**

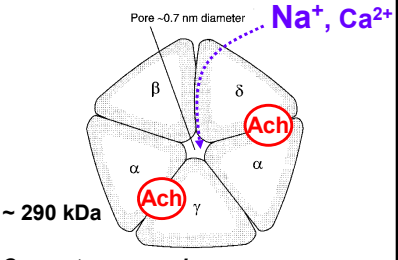
Classification des récepteurs cholinergiques

	Récepteurs nicotiniques (nAChR)	Récepteurs muscariniques (mAChR)
<u>Famille de R.</u>	récepteurs-canaux à perméabilité cationique	
<u>Sous-types de R.</u>	musculaires	neuraux
<u>Localisation</u>	muscles striés squelettiques	ganglions du SNA, neurones du SNC
<u>Pharmacologie</u>		M ₁ M ₂ M ₃ M ₄ M ₅
<u>médiateur</u>	acétylcholine	
<u>agonistes sélectifs</u>	suxaméthonium	nicotine
<u>antagonistes sélectifs</u>	d-tubocurarine (curarisants)	hexaméthonium (ganglioplégiques)
		cellules effectrices du SNA parasympathique, neurones du SNC
		muscarine
		atropine

Récepteurs nicotiques = nAChR



Représentation schématique (3D)




Coupe transversale

~ 290 kDa

D'après Offermanns et Rosenthal «*Encyclopedic Reference of Molecular Pharmacology*», Eds Springer; Et Rang, Dale et Ritter. Ed. Churchill Livingstone.

Récepteur-canal à perméabilité cationique

➤ **Structure** : identifiée par JP Changeux (Collège de France)



torpille californienne (*Torpedo marmorata*)
gymnote (*Electrophorus lectricus*)

structure pentamérique

- 5 sous-unités organisées sous forme de rosette
- 17 sous-unités connues (α 1-10, β 1-4, γ , δ , ϵ)

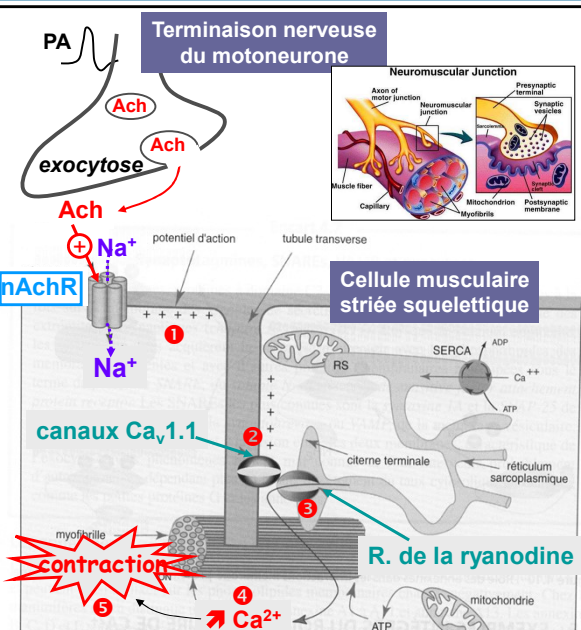
⇒ grande diversité potentielle de R.

➤ **Mode de fonctionnement** :

influx de cations (Na^+ ou Ca^{2+})
⇒ dépolarisation membranaire

"transmission excitatrice rapide"

Récepteurs nicotiques musculaires



Terminaison nerveuse du motoneurone

Cellule musculaire striée squelettique

R. de la ryanodine

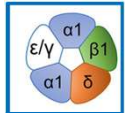
contraction

D'après Landry et Gies, «*Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique*»

➤ **Localisation**: cellule musculaire striée squelettique (MSS)

"jonction neuromusculaire"

➤ **Structure**: $2 \alpha 1, \beta 1, \delta, \gamma$ OU ϵ

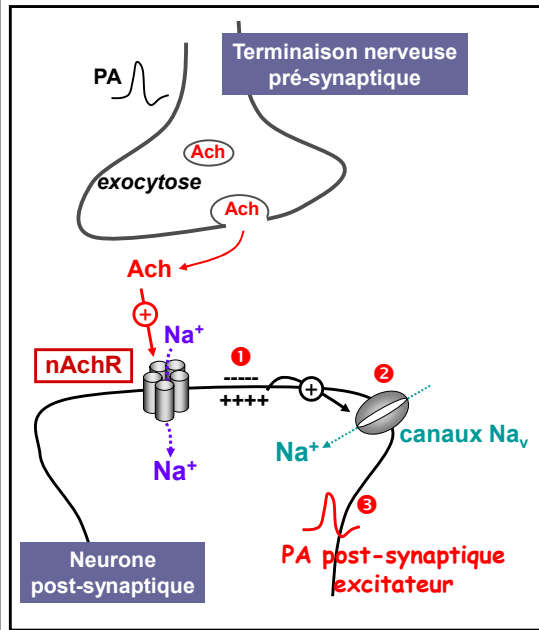


➤ **Rôle physiologique**:

- 1) dépolarisation membranaire
- 2) activation des canaux $\text{Ca}_v1.1$
- 3) activation des récepteurs de la ryanodine
- 4) $[\text{Ca}^{2+}]$ cytosolique
- 5) contraction de la cellule MSS

"motricité volontaire"

Récepteurs nicotiniques neuronaux



Localisation:

- ganglions du SNA (OS et PS): **neurone post-ganglionnaire**
- SNC: **neurone pré- et post-synaptique**

Structure: diverses combinaisons des sous-unités α 2-7, α 9, α 10, β 2-4

ganglions: α 3, β 4, α 3, β 4

SNC: α 4, β 2, α 4, β 2

α 7, α 7

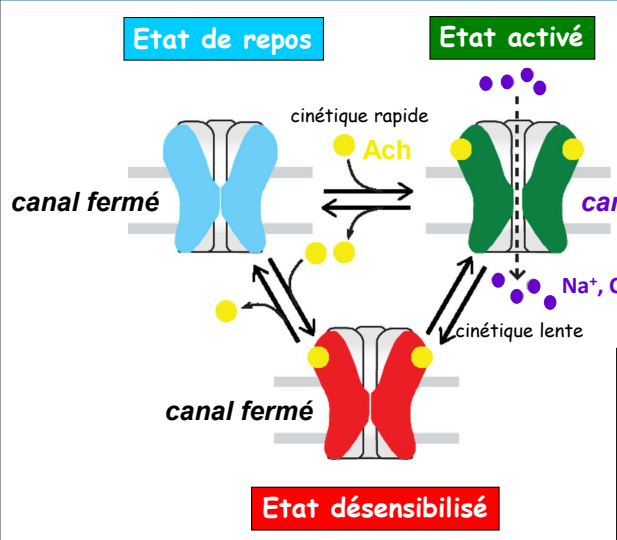
Rôle physiologique:

Ex: neurone post-synaptique

- ① dépolarisation membranaire
- ② activation des canaux Na_v
- ③ propagation d'un PA post-synaptique excitateur (PPSE)

"transmission synaptique excitatrice"

Etats conformationnels du récepteur nicotinique



Etat de repos: canal fermé

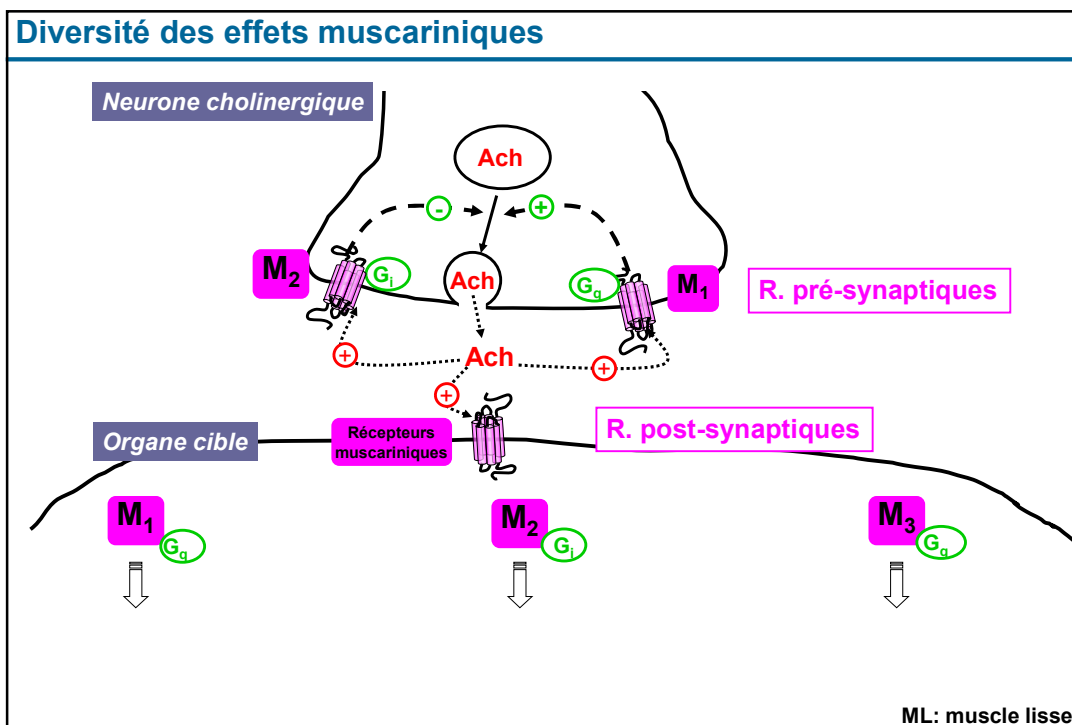
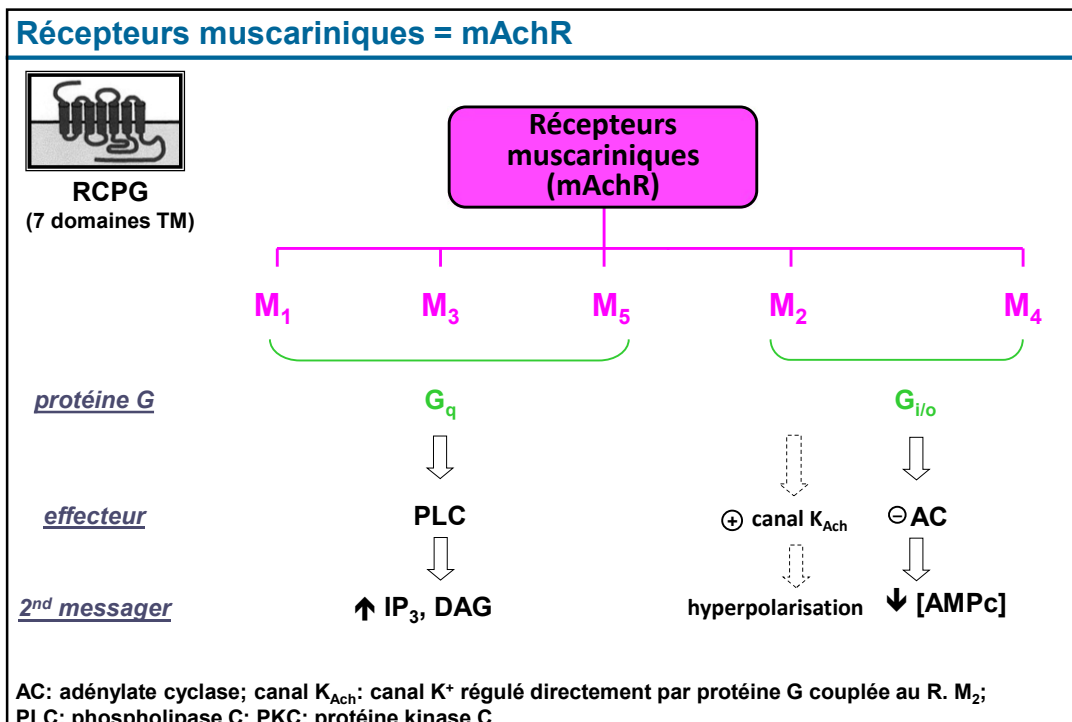
Etat activé: canal ouvert

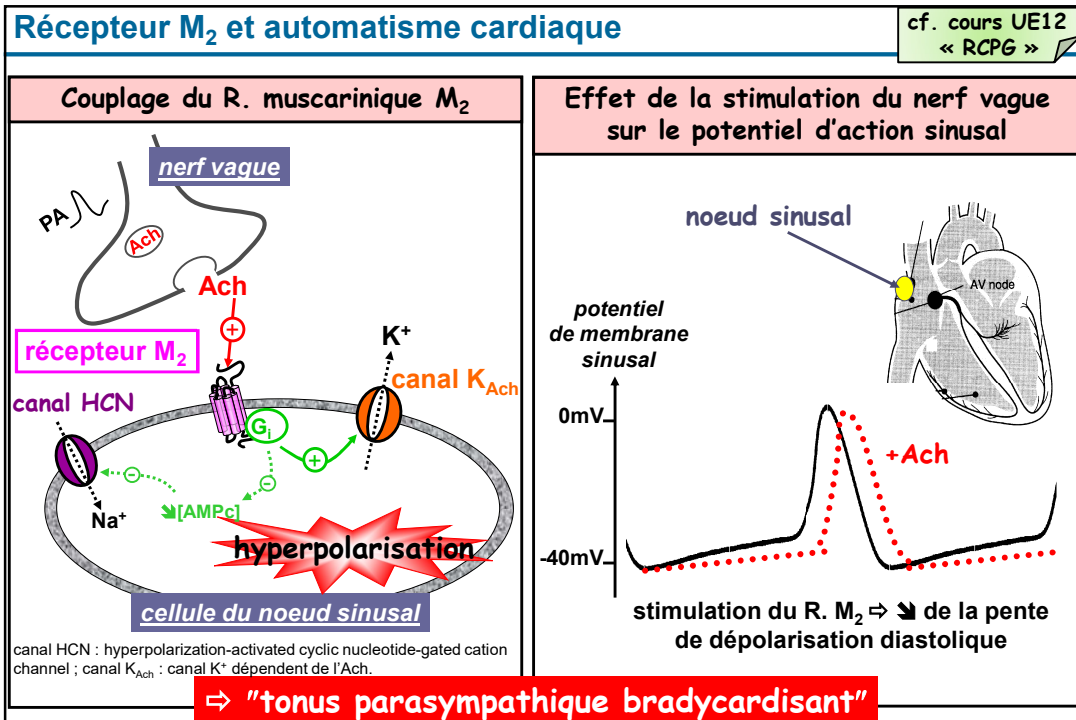
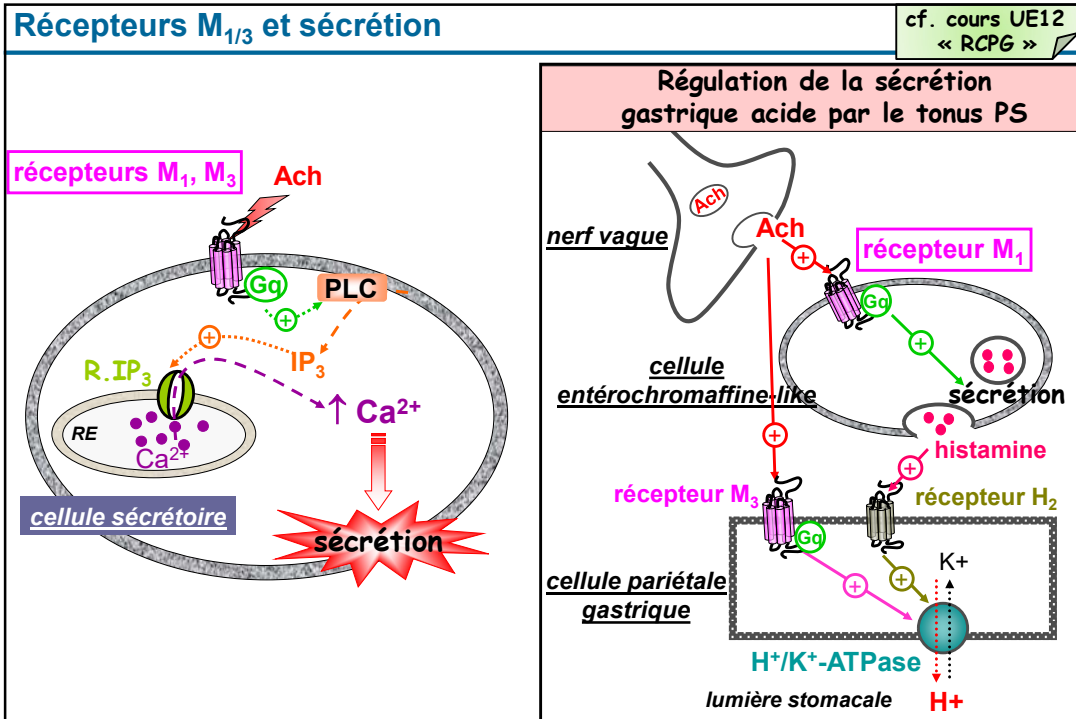
Etat désensibilisé: canal fermé

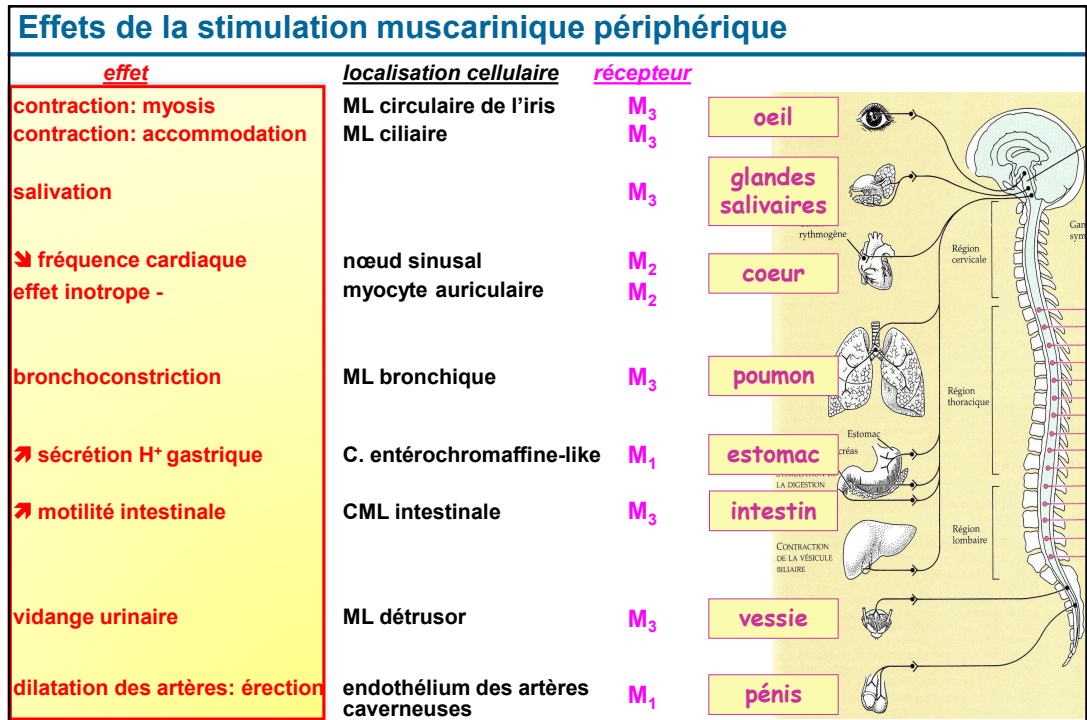
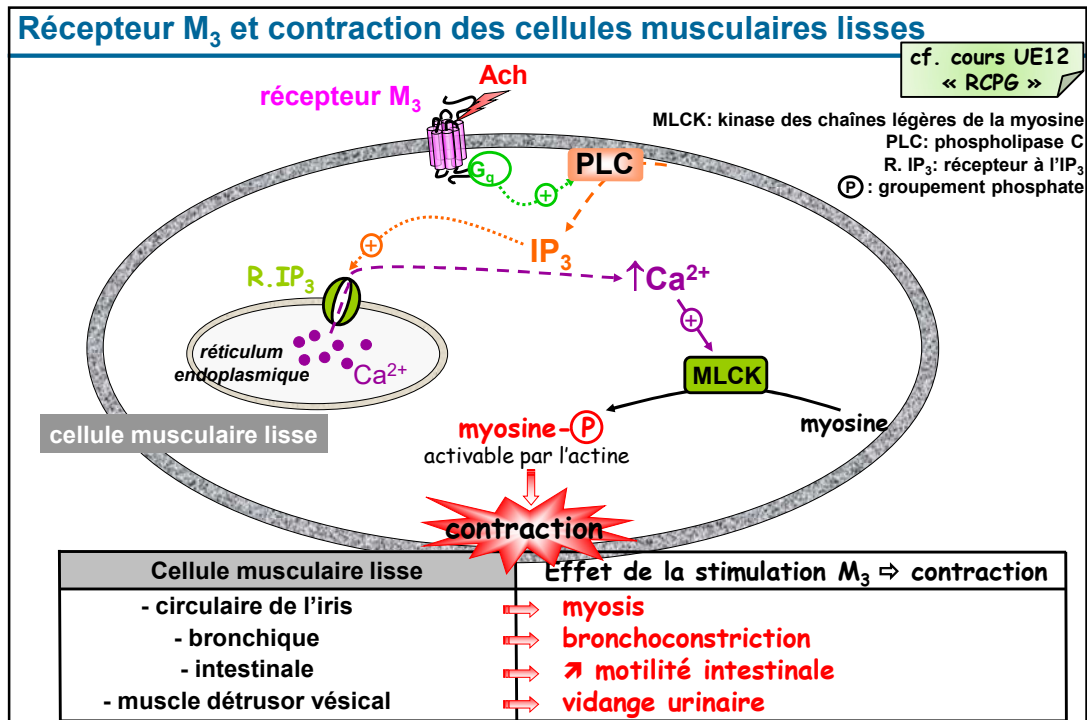
Modulation pharmacologique du récepteur nicotinique

- ✓ **différents sites de liaison**
 - site de liaison de l'Ach
 - agonistes
 - antagonistes compétitifs
 - sites modulateurs allostériques
- ✓ **états conformationnels préférentiels**

D'après Corradi et Bouzat Mol Pharmacol 2016;90:288-299.







Système nerveux autonome

- système nerveux sympathique :
 - mobilisation des ressources de l'organisme
 - réponse **généralisée** le plus souvent

Système nerveux parasympathique

Système nerveux sympathique

- système nerveux parasympathique :
 - restauration de l'énergie dépensée
 - réponse bien **localisée**

Augmentation de la transmission cholinergique

Neurone cholinergique

agents « cholinomimétiques », « parasympathomimétiques »

« directs ou indirects »

Organe cible

agonistes des R. cholinergiques

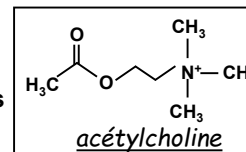
- non sélectifs
- muscariniques
- nicotiniques

Agonistes cholinergiques non sélectifs (1)

➤ médiateur endogène : **Acétylcholine**

Propriétés pharmacologiques et autres:

- **agoniste non sélectif** : affinité R. muscariniques > R. nicotiniqes
- rapidement dégradée par estérases
- ne traverse pas BHE

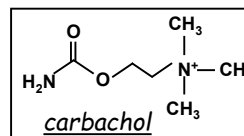


Effets de l'injection d'acétylcholine : effets périphériques, de courte durée

- effets muscariniques :
 - effets de la stimulation PS : cardiaques, musculaires, sécrétoires
 - vasodilatation généralisée
 - stimulation des glandes sudoripares
- + effets nicotiniques à forte concentration :
 - sécrétion d'adrénaline par médullo-surrénale
 - activation ganglions OS et PS
 - contraction musculaire squelettique

Agonistes cholinergiques non sélectifs (2)

➤ analogues de synthèse : **Métacholine, Carbachol**



Propriétés pharmacologiques et autres :

- **agonistes non sélectifs**: affinité R. muscariniques ≥ R. nicotiniques
- non hydrolysables par estérases
- ne traversent pas BHE

Effets : idem Ach mais effets prolongés

Agonistes sélectifs muscariniques (1)

➤ analogues de synthèse : **Béthanéchol, Oxotrémorine**

Propriétés pharmacologiques et autres :

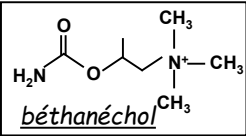
- agonistes sélectifs des R. muscariniques
oxotrémorine: sélectivité pour R. M₁
- non hydrolysables par estérases
- passage BHE : - béthanéchol: *NON*
- oxotrémorine: *OUI*

Utilisation : oxotrémorine = outil expérimental pour induire des effets centraux :

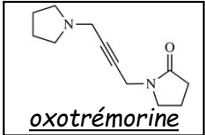
- syndrome extra-pyramidal: modèle de maladie de Parkinson

syndrome extrapyramidal:
tremblements de repos + rigidité musculaire + akinésie

- troubles du sommeil



béthanéchol



oxotrémorine

Agonistes sélectifs muscariniques (2)

➤ « alcaloïdes » naturels :

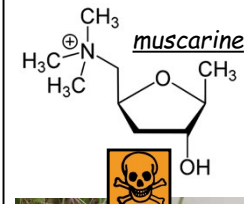
Muscarine

- isolée à partir d'*Amanita muscaria*, présente dans clitocybes et inocybes
- agoniste sélectif des R. muscariniques
- non hydrolysée par estérases
- effets périphériques (intoxication muscarinique par ingestion)



syndrome muscarinique ou sudorien:
sudation, salivation, rhinorrhée, crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, myosis, troubles de l'accommodation, bradycardie, hypotension, bronchoconstriction

Pilocarpine

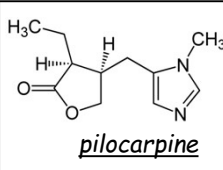
- isolée à partir des feuilles de Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*)
- agoniste sélectif des R. muscariniques
- non hydrolysée par estérases
- effets périphériques et centraux



muscarine

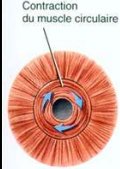
Amanita muscaria *Clitocybe blanc*



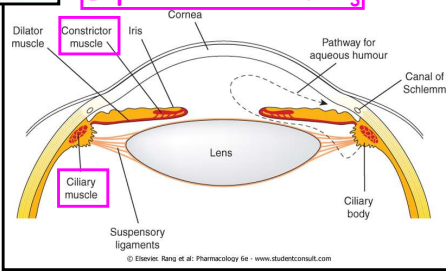
pilocarpine

Indications thérapeutiques des agonistes muscariniques (1)

- **ophtalmologie** : (collyre / sol. inj. pour voie oculaire)
 - induction rapide d'un myosis
 - Acétylcholine (MIOCHOLE®)
 - Carbachol (MIOSTAT®)
 - diagnostic de causes de mydriases
 - Pilocarpine (PILO®, ISOPTO-PILOCARPINE®)
 - diminution de pression intra-oculaire (glaucome chronique à angle ouvert; crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle)
 - Pilocarpine (PILO®, ISOPTO-PILOCARPINE®)
- **sécheresse buccale ou oculaire** : (voie orale)
 - Pilocarpine (SALAGEN®)




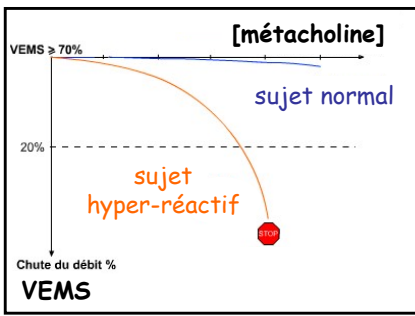
Expression des R. M₃



Indications thérapeutiques des agonistes muscariniques (2)

- **pneumologie** : Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) (diagnostic de l'asthme)
 - métacholine / carbachol (voie locale pulmonaire, nébulisation)

test de provocation bronchique (ou d'hyperréactivité bronchique)

Agonistes sélectifs des récepteurs nicotiques musculaires

Suxaméthonium, Décaméthonium

jonction neuromusculaire

terminaison nerveuse du motoneurone

cellule musculaire striée squelettique

analogues de synthèse (ammoniums IV)

suxaméthonium

Site d'action et effet:

activation des **R. nicotiques de la jonction neuromusculaire**

⇒ dépolarisation prolongée de la cellules MSS
 ⇒ blocage de la transmission neuromusculaire = **bloc neuromusculaire**
 = "**curares dépolarisants**"

Utilisation thérapeutique:

myorelaxant, adjuvant d'anesthésie
 Suxaméthonium (CELOCURINE®) (voie parentérale)

Agonistes sélectifs des récepteurs nicotiques neuronaux

Nicotine, Lobéline

alcaloïdes naturels, isolés à partir de feuille de tabac

Propriétés pharmacologiques :

- agonistes des R. nicotiques neuronaux
- transition vers état désensibilisé (à forte dose, exposition prolongée)

Site d'action et effets :

- transmission ganglionnaire (OS et PS) et SNC
- effets complexes biphasiques : activation puis blocage de la transmission

⇒ **effets stimulants ganglionnaires (PS & OS) et/ou ganglioplégiques + effets centraux**

Utilisation thérapeutique de la nicotine :

aide au sevrage tabagique Nicotine $\left\{ \begin{array}{l} \text{(NICOPATCH®) (dispositif transdermique)} \\ \text{(NICORETTE®) (gomme à mâcher)} \end{array} \right.$

nicotine

tabac

Nicotine et dépendance

➤ **Rôle des R. nicotiques dans la régulation de la transmission dopaminergique du système méso-limbique (circuits de récompense et dépendance)**

noyau accumbens (Ac)

activation des nAChR
⇒ ↗ libération de dopamine dans le noyau Ac

DA : dopamine; Glu : glutamate

D'après Picciotto TIPS, 2003.

➤ **Sevrage nicotinique :**
 ⇒ ↘ brutale de dopamine dans le noyau Ac, avec désir obsédant de fumer

➤ **Substitution nicotinique dans l'aide au sevrage tabagique :**

Nicotine	<i>agoniste entier</i>
Varénicline (Champix®)	<i>agoniste partiel des R. nicotiques α4β2</i>

Inhibiteurs d'acétylcholinestérase

Mécanisme d'action : inhibition d'AChE ⇒ ↗ [ACh] dans fente synaptique

Effets : - muscariniques puis nicotiniques
 - périphériques +/- centraux

➤ **Inhibiteurs irréversibles :** **organophosphorés** cf. cours Toxicologie

toxiques! utilisation comme insecticides (malathion), gaz de combat (sarin)

➤ **Inhibiteurs réversibles :**

Néostigmine, Pyridostigmine	<i>effets périphériques</i>
------------------------------------	-----------------------------

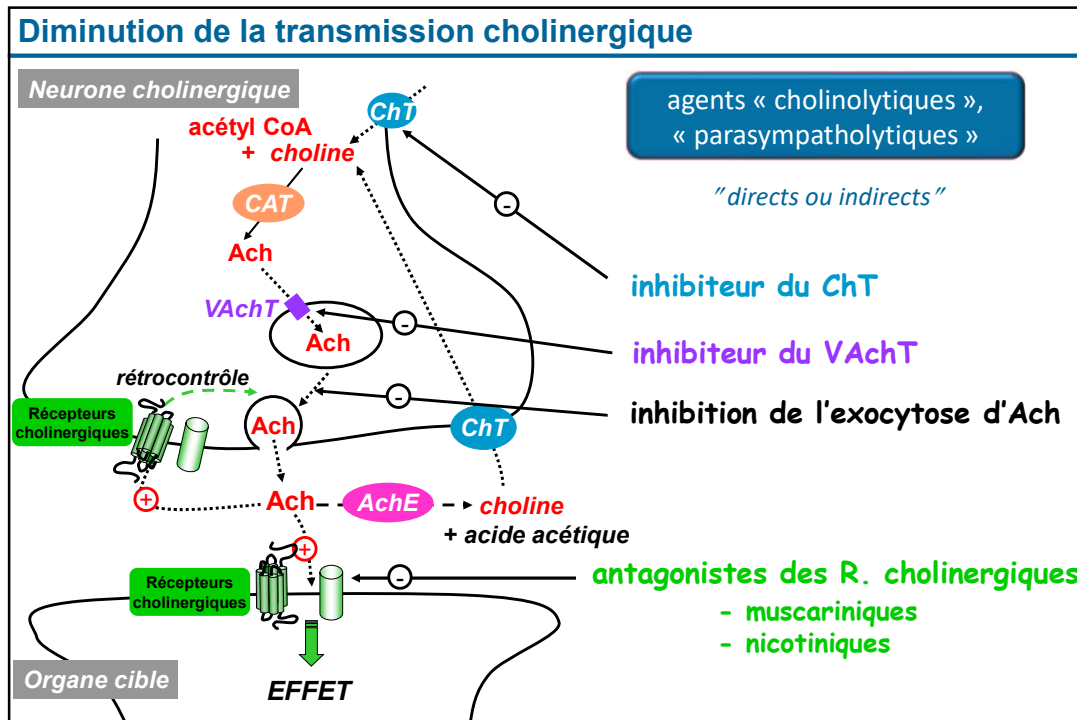
Utilisation thérapeutique : - troubles digestifs dyspeptiques, atonie intestinale
 - myasthénie
 - décurarisation (par curare non dépolarisant) *

Pyridostigmine (MESTINON®), Néostigmine* (PROSTIGMINE®)

Rivastigmine, Donépézil, Galantamine	<i>effets centraux</i>
---	------------------------

HAS - 2016 - Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer : **SMR insuffisant**

Donépézil (ARICEPT®), Rivastigmine (EXELON®), Galantamine (REMINYL®) **déremboursement au 1/08/18**



Antagonistes des récepteurs muscariniques (1)

Molécules :

Atropine, Scopolamine

- alcaloïdes naturels isolés des solanacées
- ammonium III

CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@@H](C(=O)O)C2

atropine

Atropa belladonna

CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@@H](C(=O)O)C2

scopolamine

Datura stramoine

Bipéridène, Oxybutynine, Solifénacine, Trihexyphénidyle, Tropatépine, Tropicamide

- molécules de synthèse
- ammonium III

CN1CC[C@@H]2C[C@@H](C1)C[C@@H](C2)C(=O)O

trihexyphénidyle

Ipratropium, Tiotropium, Tiémonium, Trospium

- molécules de synthèse
- ammonium IV

CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@@H](C(=O)O)C2

ipratropium

Antagonistes des récepteurs muscariniques (2)

Propriétés pharmacologiques :
antagonistes compétitifs, non sélectifs des divers sous-types de R. muscariniques

Effets :
périphériques: cardiaques, sécrétoires, ML

effets parasympholytiques:

tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, ↓ sécrétions lacrymales, épaissement sécrétions bronchiques, troubles de l'accommodation, risque de glaucome, bronchodilatation, constipation, rétention urinaire

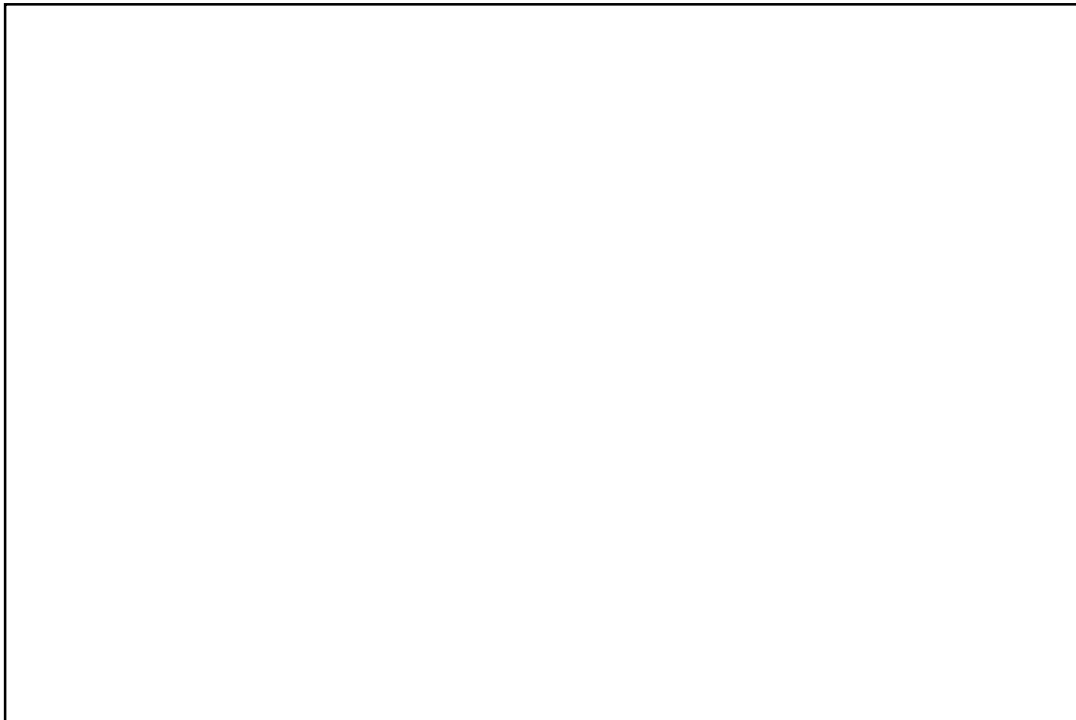
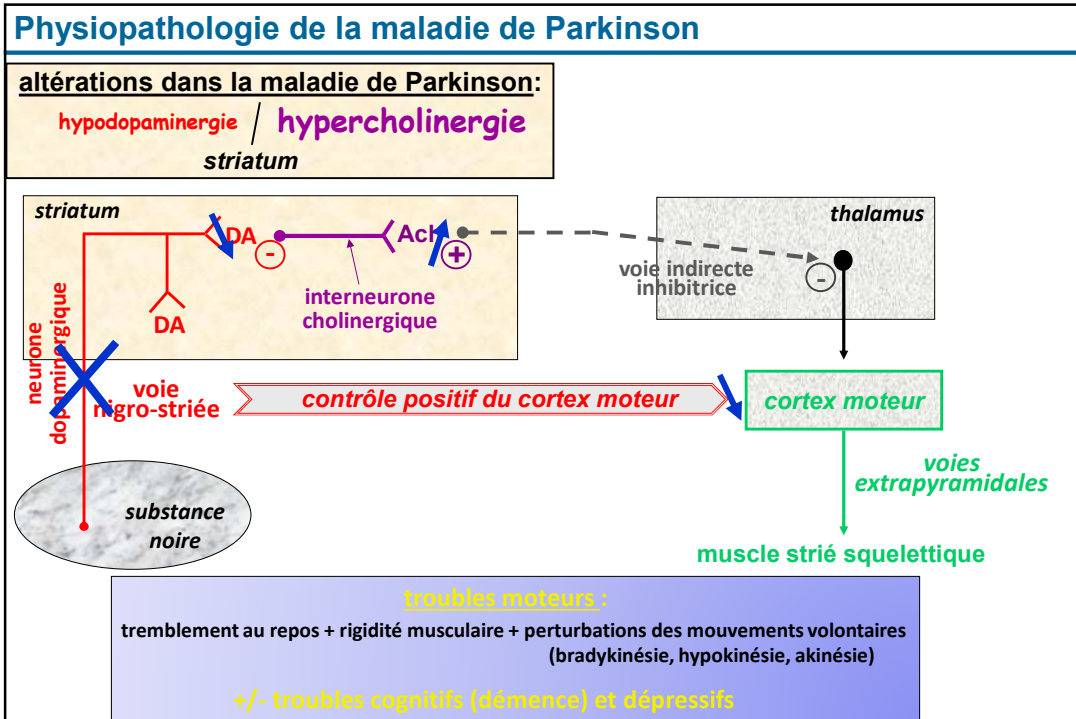
+/- **effets centraux :** - selon lipophilie de la molécule
- excitateurs ou dépresseurs

excitabilité, irritabilité, confusion mentale, amnésie, voire coma

Antagonistes des récepteurs muscariniques (3)

Indications thérapeutiques :

- **cardiologie :** médicament d'urgence
bradycardie, BAV, malaise vagal (voie parentérale) Atropine (ATROPINE RENAUDIN®)
- **ophtalmologie :**
obtention d'une mydriase (collyre) Atropine (ATROPINE ALCON®)
Tropicamide (MYDRIATUM®)
- **pneumologie :**
asthme, poussées BPCO (voie inhalée) Ipratropium (ATROVENT®)
Tiotropium (SPIRIVA®)
- **digestive, génito-urinaire :**
 - spasmes et/ou douleurs des sphères digestive et génito-urinaire (voie orale) Tiémonium (VISCERALGINE®)
 - (voie parentérale) Atropine (ATROPINE RENAUDIN®)
Scopolamine (SCOBUREN®)
 - incontinence urinaire (voie orale) Solifénacine (VESICARE®)
Oxybutynine (DITROPAN®)
Trospium (CERIS®)
- **neurologique :**
 - mal des transports (voie transdermique) Scopolamine (SCOPODERM®)
 - maladie de Parkinson et syndrome parkinsonien sous neuroleptique (voie orale) Trihexyphenidyle (ARTANE®, PARKINANE®)
Bipéridène (AKINETON®)
Tropatépine (LEPTICUR®)





Antagonistes des récepteurs nicotiques musculaires (1)

Molécules :

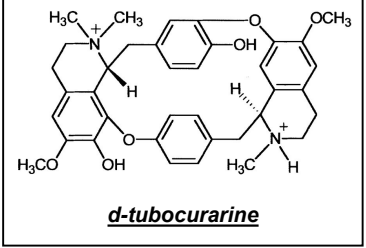
➤ **d-Tubocurarine**

- principal alcaloïde du curare
- ammonium IV





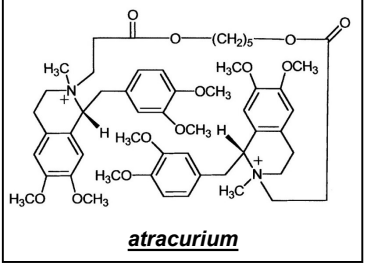
Chondodendron tomentosum



d-tubocurarine

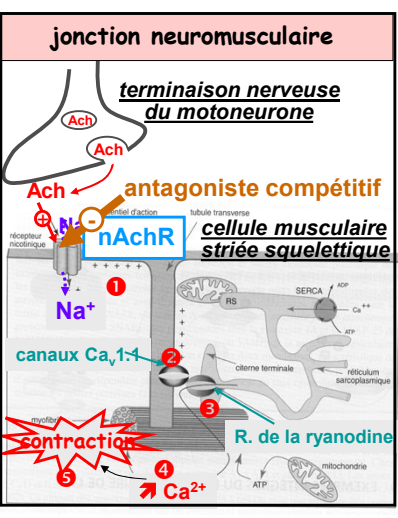
➤ **Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium, Pancuronium, Rocuronium, Vecuronium**

- molécules de synthèse
- analogues structuraux de d-tubocurarine
- ammonium IV



atracurium

Antagonistes des récepteurs nicotiques musculaires (2)



Site d'action et effet :

antagonisme compétitif des **R. nicotiques de la jonction neuromusculaire**

stabilisation de l'état fermé du canal

⇒ blocage de la transmission neuromusculaire = **bloc neuromusculaire**

= **"curares non dépolarisants"**

Utilisation thérapeutique : anesthésiologie

adjuvant pour induire relaxation musculaire lors d'intervention chirurgicale

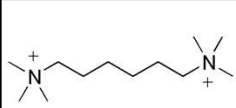
Atracurium (TRACRIUM®), Mivacurium (MIVACRON®), Pancuronium (PAVULON®)...

(voie parentérale)

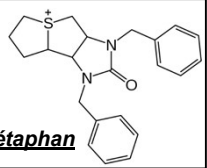
Antagonistes des récepteurs nicotiques neuronaux

Hexaméthonium, Trimétaphan

molécules de synthèse



hexaméthonium



trimétaphan

Site d'action et effet :

antagonisme compétitif des **R. nicotiques neuronaux périphériques**
stabilisation de l'état fermé du canal

⇒ blocage de transmission ganglionnaire (OS et PS), sans dépolarisation
= ganglioplégiques "d'emblée"

⇒ effets complexes dépendants du tonus prédominant (effet hypotenseur)

Utilisation thérapeutique : aucune

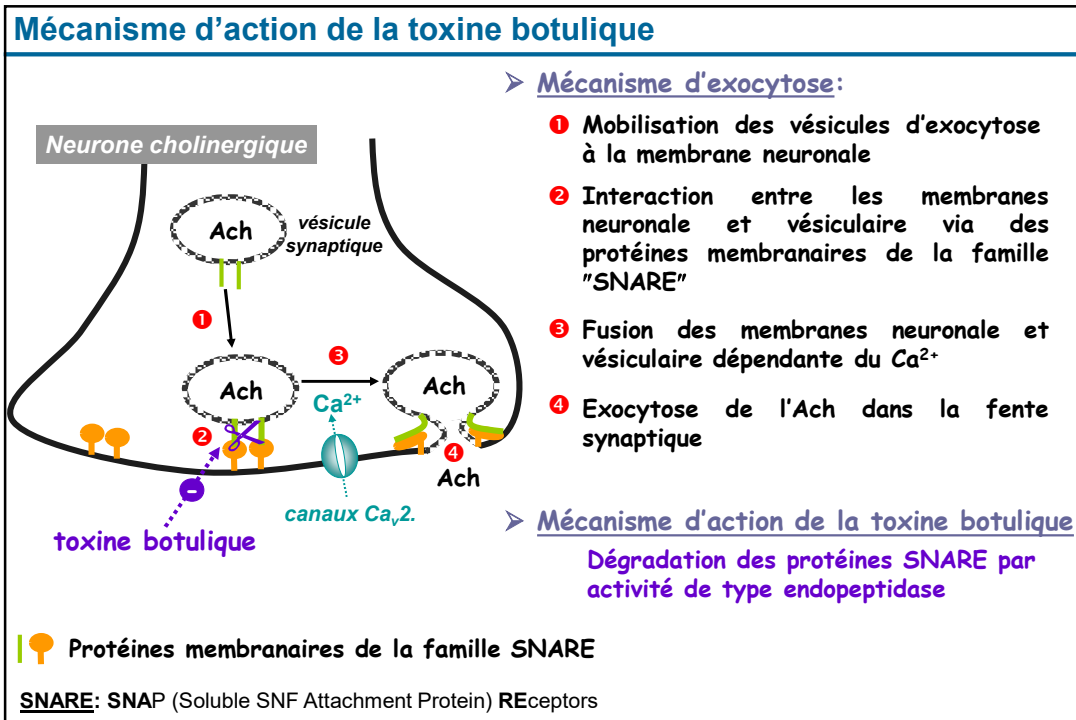
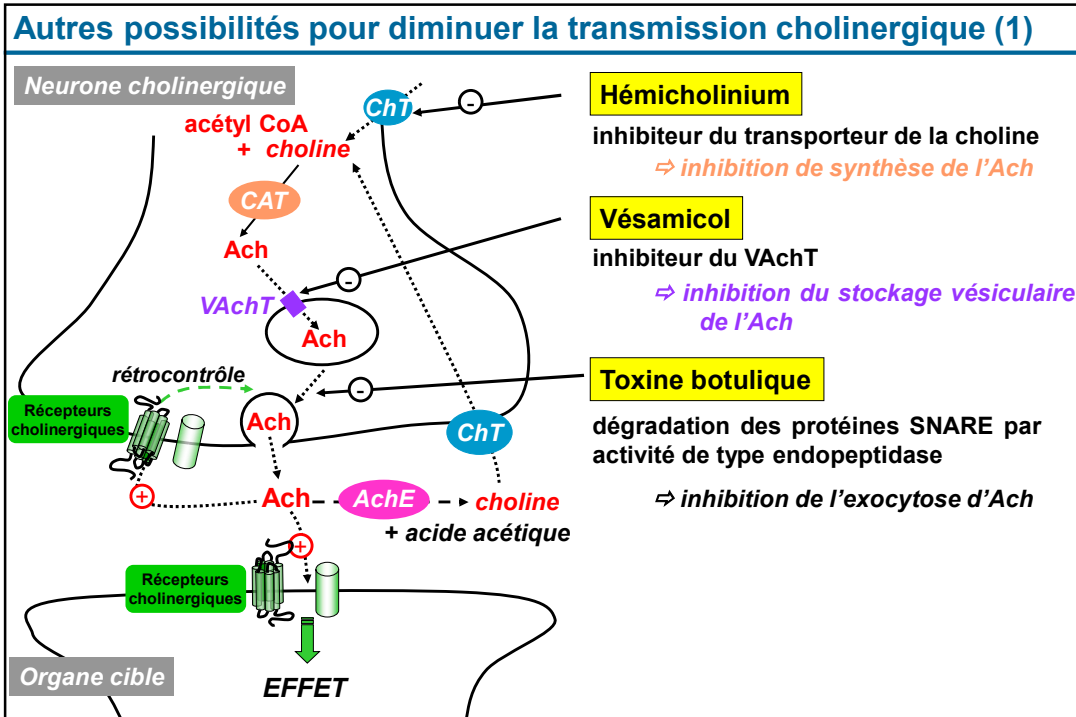
Antagonistes non compétitifs des récepteurs nicotiques


- bloqueurs de canal
- non sélectifs du R. nicotinique

Lidocaïne - anesthésique local
 - bloqueur des canaux Na_v, K

Phencyclidine (PCP) - anciennement utilisé comme anesthésique général
 mais délire post-opératoire avec hallucinations
 - psychotrope
 - bloqueur du canal du R. NMDA, des R. opioïdes


Chlorpromazine - neuroleptique sédatif (LARGACTIL®)
 - effets antidopaminergiques, antihistaminiques,
 adrénolytiques...






Prix Nobel de Physiologie et Médecine - 2013

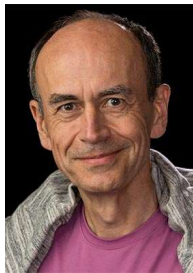
"for their discoveries of machinery regulating vesicle traffic,
a major transport system in our cells"



James E. Rothman (1950-)
Yale University, USA



Randy W. Schekman (1948-)
University of California, Berkeley, USA



Thomas C. Südhof (1955-)
Stanford University, USA

Autres possibilités pour diminuer la transmission cholinergique (2)

Toxine botulique

Mécanisme d'action : activité de type endopeptidase
 ⇒ dégradation des protéines SNARE
 ⇒ *inhibition de l'exocytose d'Ach*


Site d'action et effet :
 - neurones cholinergiques moteurs
 ⇒ bloc neuromusculaire : effets myorelaxants
 - neurones cholinergiques post-ganglionnaires
 ⇒ "dénervation cholinergique temporaire"

Intoxication : botulisme ⇒ paralysie flasque, hypotonique

Utilisation thérapeutique : - certains phénomènes spastiques (dystonie cervicale)*

Toxine botulique de type A (BOTOX®)
 - troubles de l'oculomotricité
 - hyperhidrose

Toxine botulique de type B* (NEUROBLOC®)
 (voie parentérale IM, SC)
 - correction temporaire des rides inter-sourcilières
 - traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique (AMM 2011; injection par voie cystoscopique)



Clostridium botulinum

XX février 2013
NeuroBloc® : DHPC

Information importante de pharmacovigilance : risques associés à l'utilisation hors AMM de NeuroBloc® (toxine botulinique de type B)

Informations complémentaires concernant le risque

NeuroBloc® (toxine botulinique de type B) n'est indiqué que dans le traitement de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique). NeuroBloc® ne doit pas être administré chez les patients connus pour présenter d'autres maladies neuromusculaires (par exemple : sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie périphérique) ou des troubles de la jonction neuromusculaire (par exemple myasthénie ou syndrome de Lambert-Eaton).

De rares cas de diffusion de la toxine à distance du site d'injection ont été rapportés avec NeuroBloc® (et avec l'ensemble de la classe des toxines botuliniques). Certains de ces cas sont survenus : 1) chez des patients présentant des déficits neuromusculaires sous-jacents, 2) chez des enfants et 3) le plus souvent, dans le cadre d'une utilisation hors AMM. Lorsque le médicament est utilisé dans l'indication autorisée selon les informations de prescription, la majorité des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine sont des événements spontanément résolutifs, comme par exemple : sécheresse buccale, dysphagie, vision trouble et trouble de l'accommodation, qui ne nécessitent pas de surveillance médicale particulière.

Transmission cholinergique: nombreuses cibles thérapeutiques

anesthésiologie
antispasmodique
cardiovasculaire
ophtalmologie
pneumologie
neurologie
sevrage tabagique

implications en toxicologie!

QUE SAVOIR ?

- ✓ **Structure** des médiateurs : noradrénaline, adrénaline, acétylcholine
- ✓ **Cellules synthétisant** ces médiateurs
- ✓ **Synapses** (nor)adrénergique et cholinergique
- ✓ **Récepteurs** adrénergiques et cholinergiques :
 - structure,
 - voie de signalisation associée,
 - localisation cellulaire prédominante,
 - effets physiologiques associés
- ✓ **Moyens pharmacologiques modulant ces transmissions** :
 - mécanisme d'action (agoniste/antagoniste, inhibiteur/activateur...),
 - conséquence physiologique,
 - utilisation thérapeutique associée,
 - 1 nom de molécule/médicament (**DCI**)