Chapitre IV :

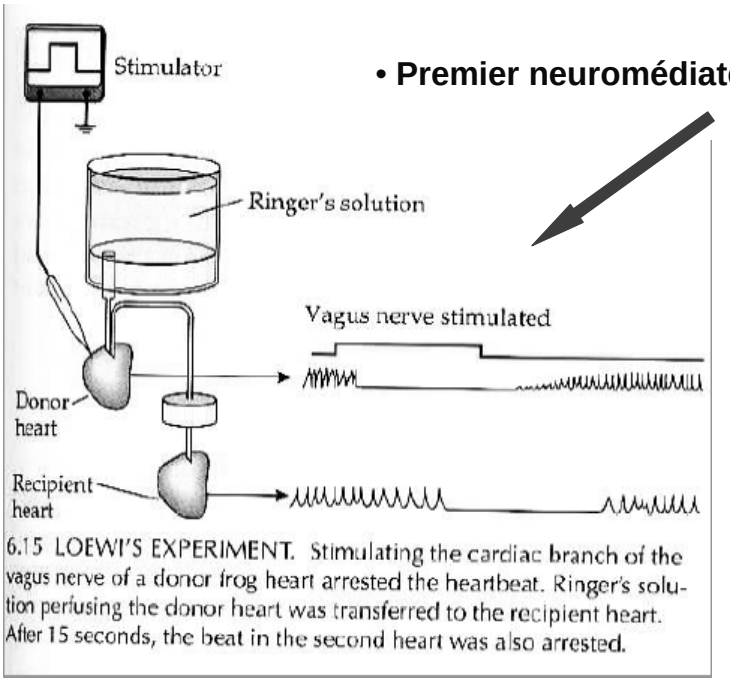
la transmission cholinergique

La transmission cholinergique

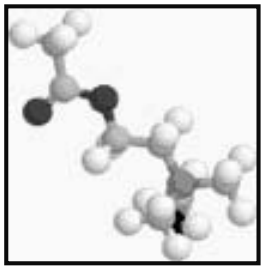
1. Introduction
2. Synthèse
   - Synthèse
   - Exocytose
3. Dégradation
4. Les récepteurs
   a. Récepteurs et effets nicotiniques
   b. Récepteurs et effets muscariniques
5. Transmission cholinergiques /SNC

Loewi's experiment

- **Synthétisée par A. Von Baeyer en 1867 (Prix Nobel, 1905)**
- **Premier neuromédiateur identifié (1926, Otto Loewi)**

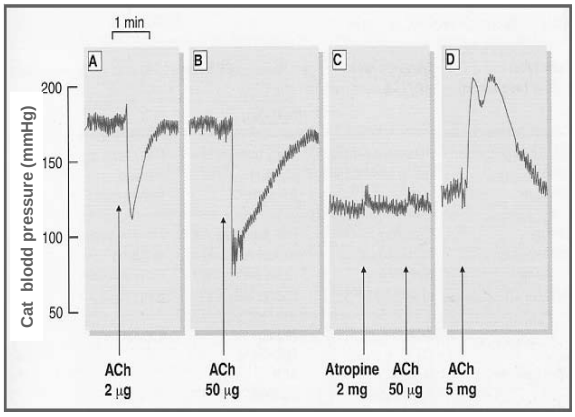


6.15 LOEWI'S EXPERIMENT. Stimulating the cardiac branch of the vagus nerve of a donor frog heart arrested the heartbeat. Ringer's solution perfusing the donor heart was transferred to the recipient heart. After 15 seconds, the beat in the second heart was also arrested.



Dichotomie effets muscariniques/nicotiniques

Dale's experiment



Rang et al., figure 10.1

Effets muscariniques :

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

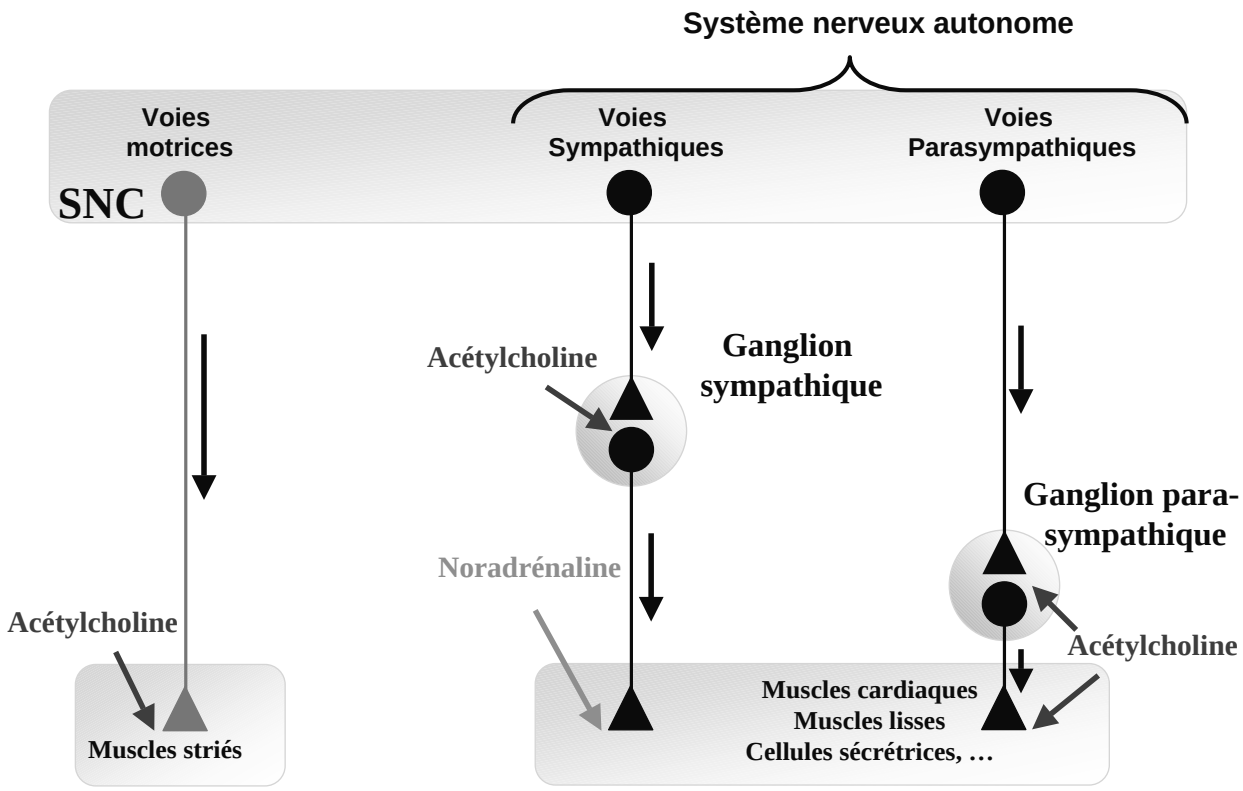
→ Stimulation du système parasympathique

Effets nicotiniques :

- reproduits par la nicotine
- abolis par le curare

→ Stimulation des ganglions autonomes
→ Stimulation des muscles volontaires
→ Sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale

Transmission cholinergique en périphérie



Transmission cholinergique/SNC

L'acétylcholine joue:

- un rôle **excitateur**
  - → par activation des récepteurs nicotiniques
- un rôle **modulateur**
  - → par activation des récepteurs muscariniques

Elle intervient dans de nombreuses fonctions cérébrales comme la motricité, la mémoire, l'anxiété, ..

→ **maladie d'Alzheimer**
→ **maladie de Parkinson**

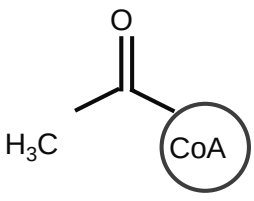
La transmission cholinergique

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**

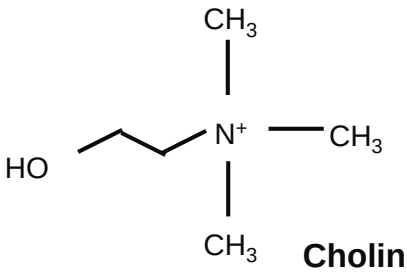
Synthèse

Métabolisme des glucides

Acétyl Co-enzyme A



+

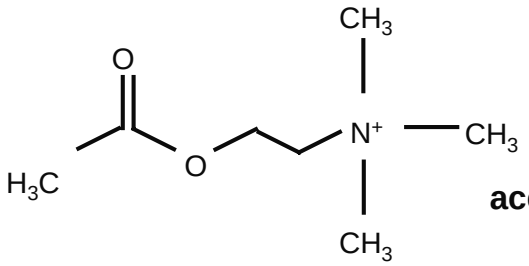


Choline

Origine alimentaire, endogène (glycine) ou recapture

Choline-acétyl-transférase
(terminaison nerveuse)

+



Stockée dans vésicules de sécrétion

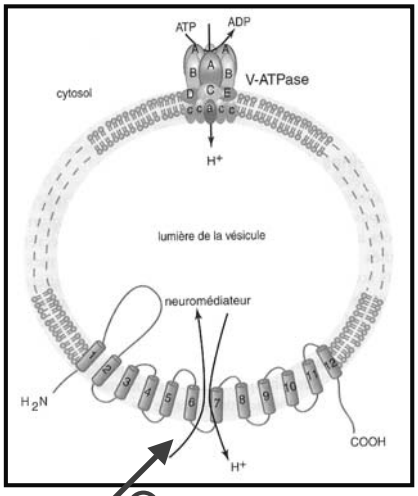
acétylcholine

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 ?

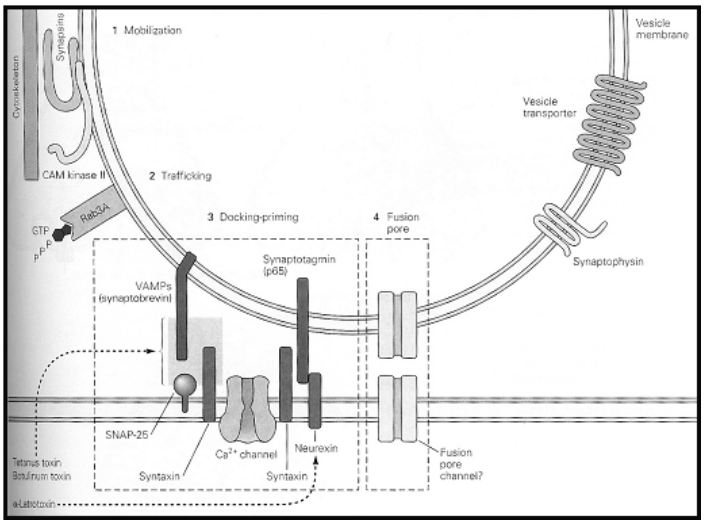
• 300 000 vésicules/terminaison nerveuse
• 1000 et 50000 molécules d'acétylcholine/vésicule

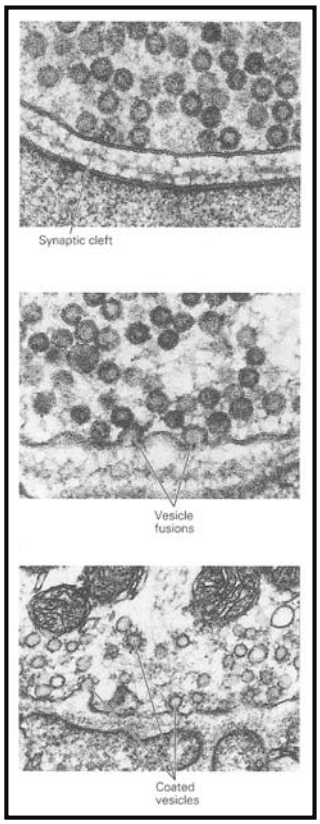


Landry et Gies, p269

Vésamicol ⊖

Exocytose

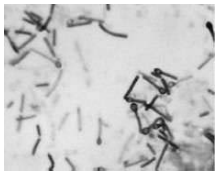




Potentiel d'action

→ ↑ [Ca^{2+}]
→ fusion membrane vésiculaire/ membrane axonale
→ formation d'un pore et libération du neurotransmetteur
→ phénomène rapide (0.2msec)

Exocytose: site d'action de différentes toxines



Clostridium tetani

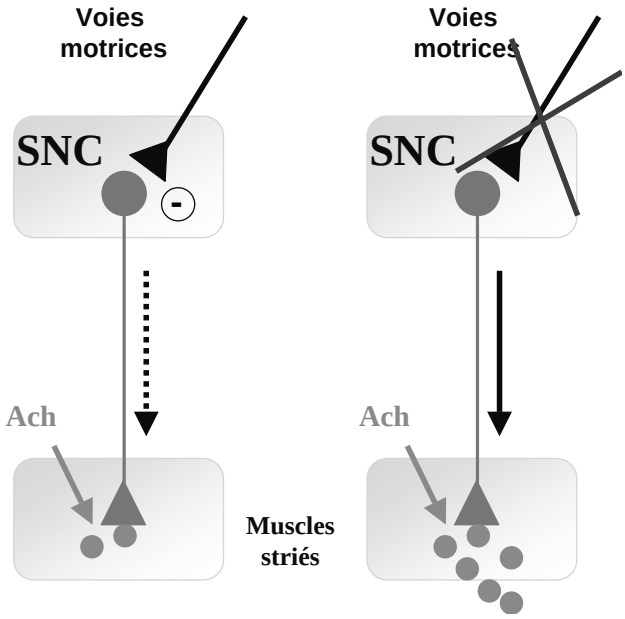
Toxine tétanique :
métalloprotéase (endopeptidase Zn-dpte)

Tétanos :

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

Stimulation de la transmission cholinergique motrice

→ Paralysie spastique, hypertonique



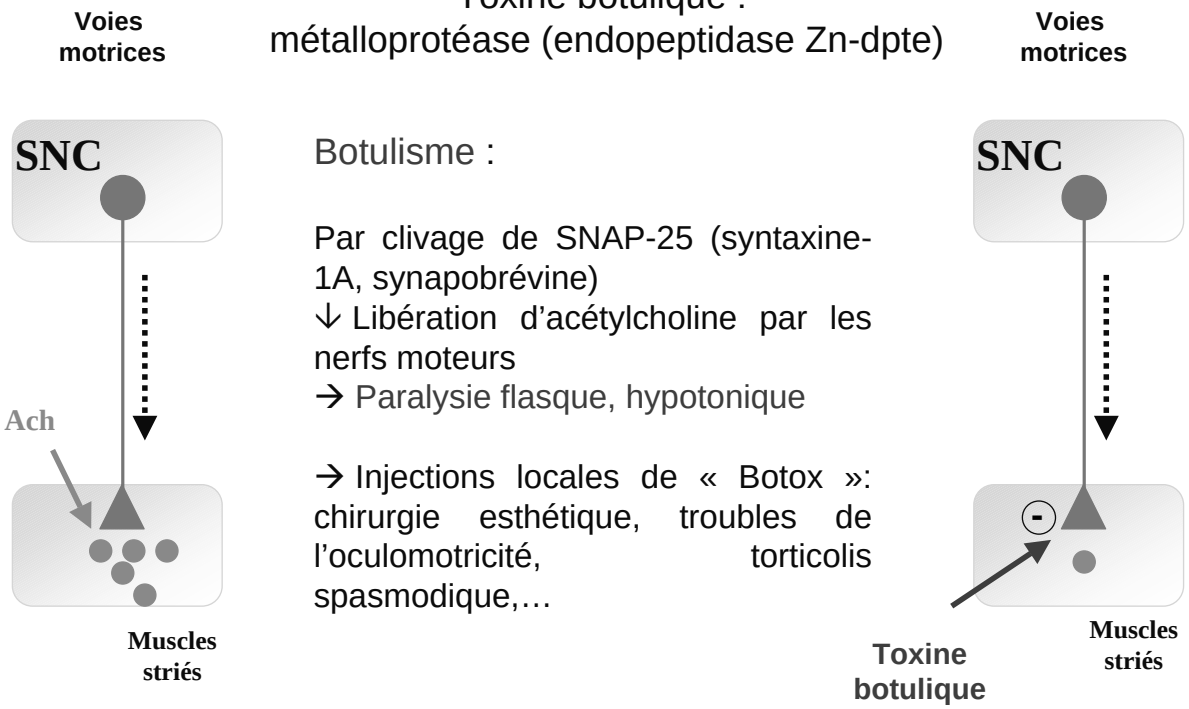
Exocytose: site d'action de différentes toxines

Toxine botulique :
métalloprotéase (endopeptidase Zn-dpte)

Botulisme :

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

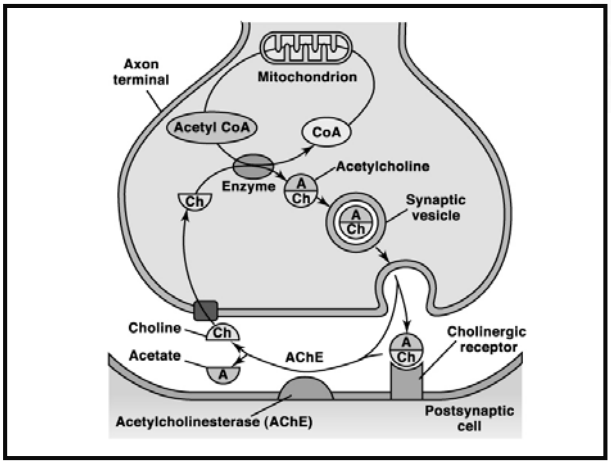
→ Injections locales de « Botox »: chirurgie esthétique, troubles de l'oculomotricité, torticolis spasmodique,…



Dans la synapse

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

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



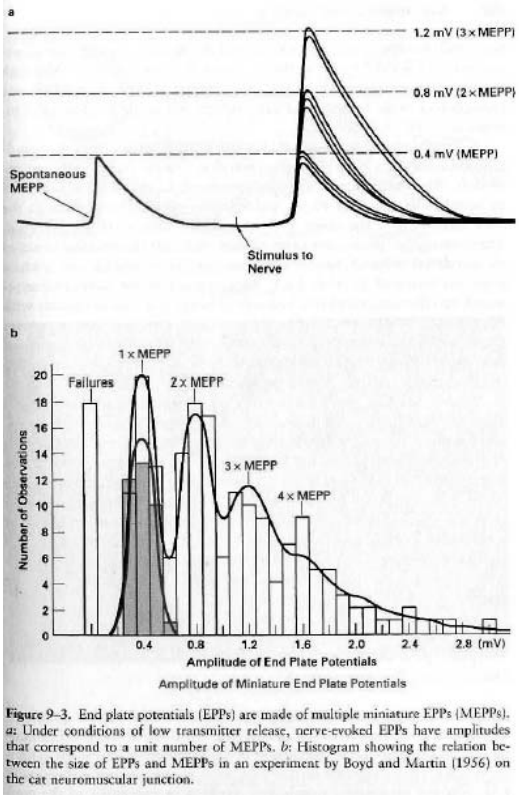
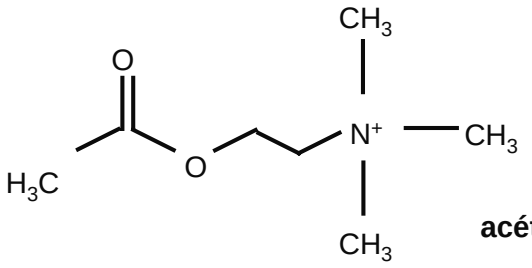


Figure 9–3. End plate potentials (EPPs) are made of multiple miniature EPPs (MEPPs). *a*: Under conditions of low transmitter release, nerve-evoked EPPs have amplitudes that correspond to a unit number of MEPPs. *b*: Histogram showing the relation between the size of EPPs and MEPPs in an experiment by 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 nicotiniques**
   b. **Récepteurs et effets muscariniques**
5. **Transmission cholinergiques /SNC**

Métabolisme

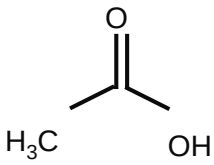


acétylcholine

Fente synaptique
Membrane cellulaire externe
Acétylcholinestérase

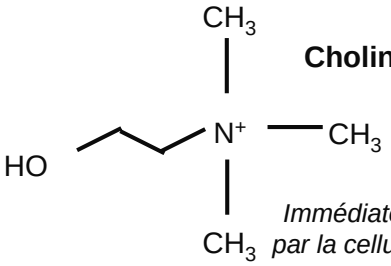
Plasmatiques ou tissulaires
Cholinestérases

Acide acétique



+

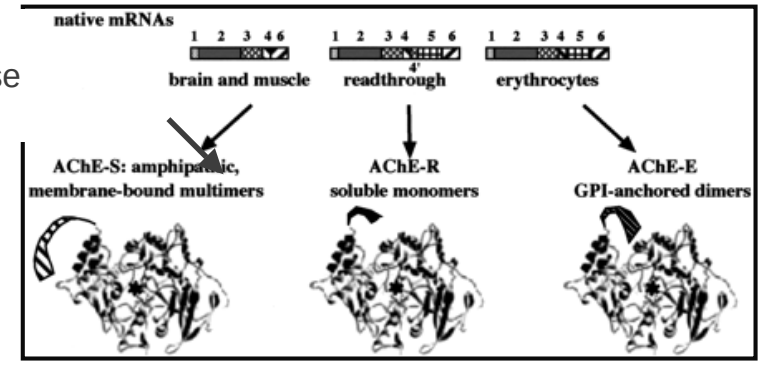
Choline



Immédiatemetnt recaptée par la cellule présynaptique

Acétylcholinestérases

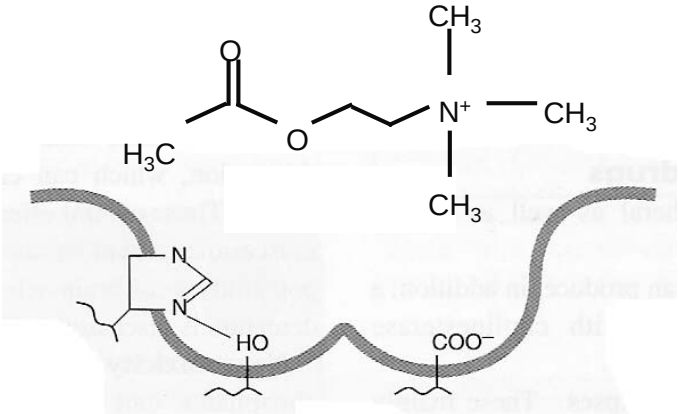
Acétyl-cholinestérase synaptique



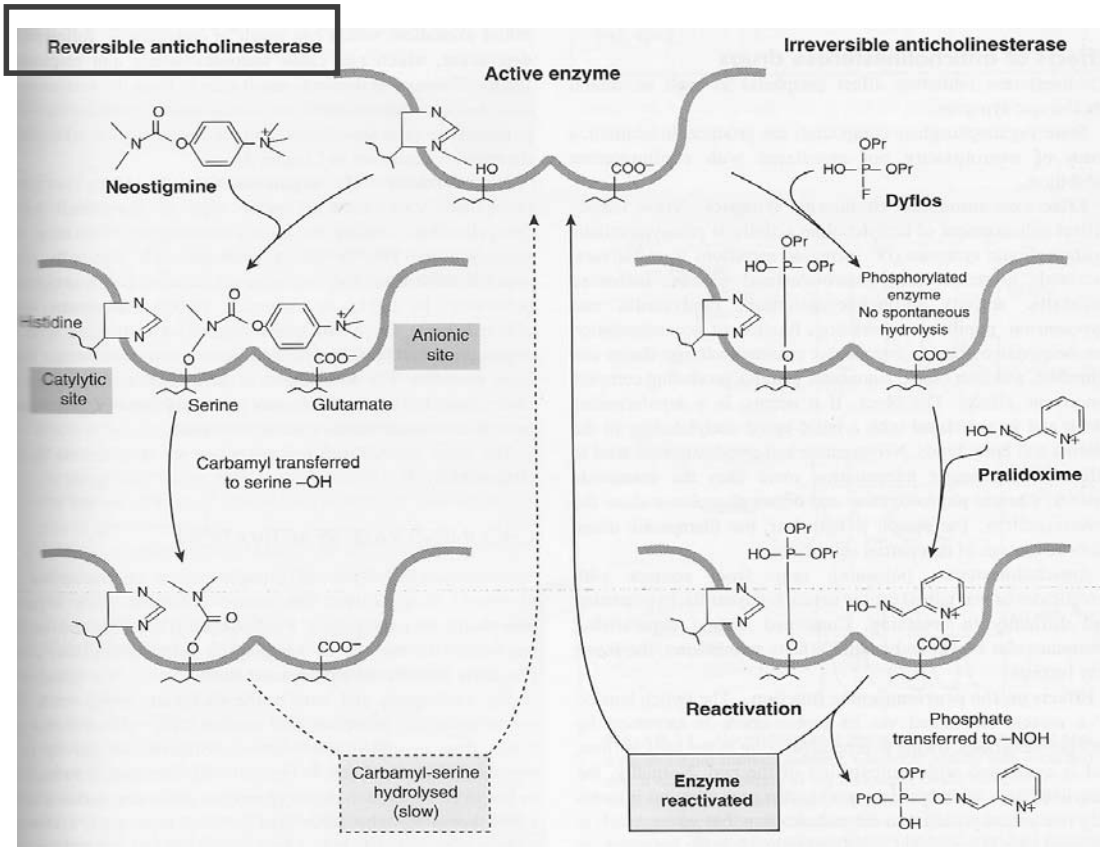
From Grisaru et al. *Eur. J. Biochem.* **264**, 672-686 (1999)

<u>3 domaines:</u>

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



Anticholinestérases



Applications thérapeutiques

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

Liaison réversible au site actif
→ Inhibition compétitive et réversible

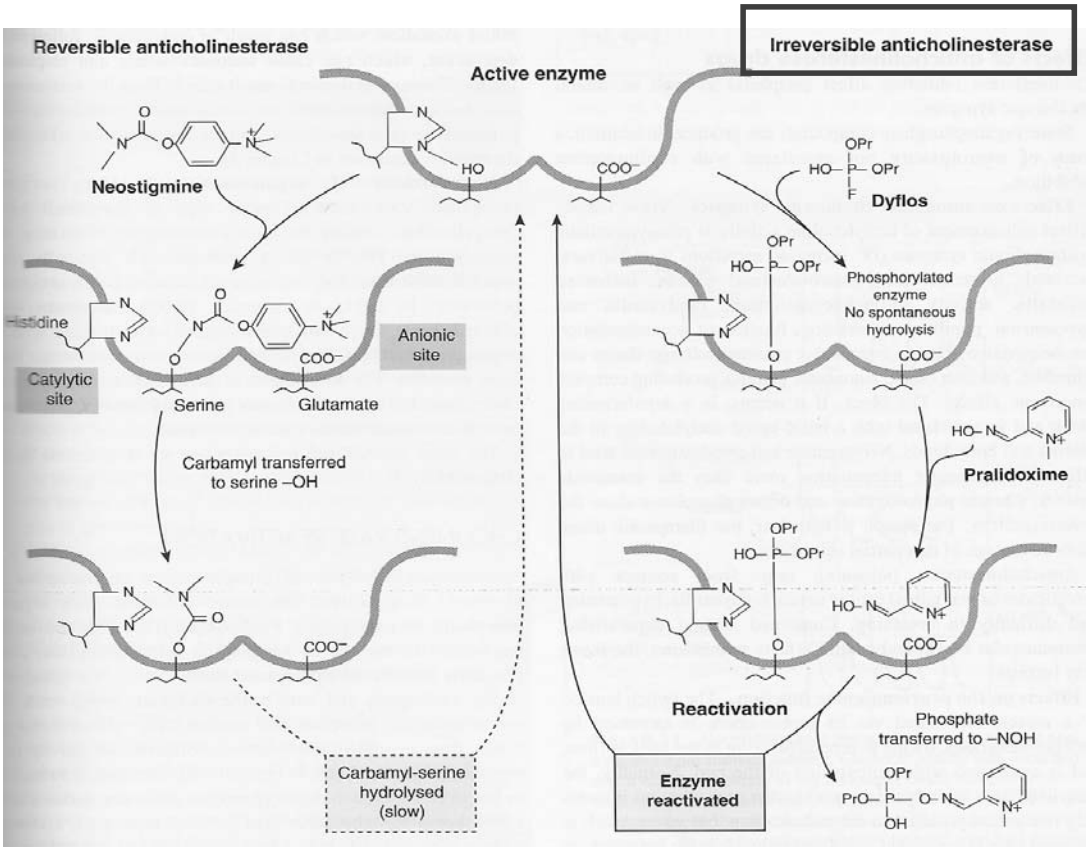
En thérapeutique :

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)

Anticholinestérases

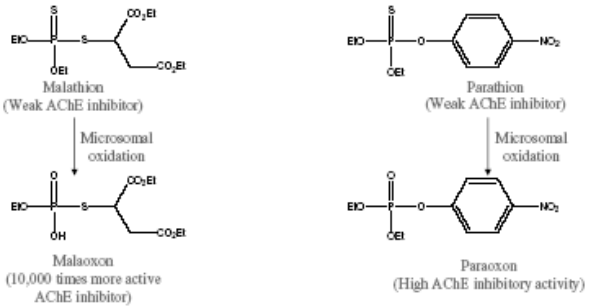


Autres applications

Insecticides (malathion) - Gaz de combat (sarin)

Malathion :

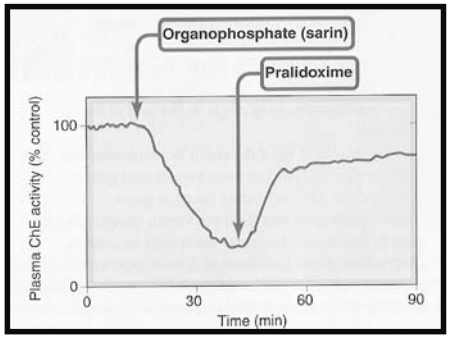
Anti-poux - faible passage transdermique - détoxification par des carboxylestérases (+ efficace que chez l'insecte)



Gaz de combat :

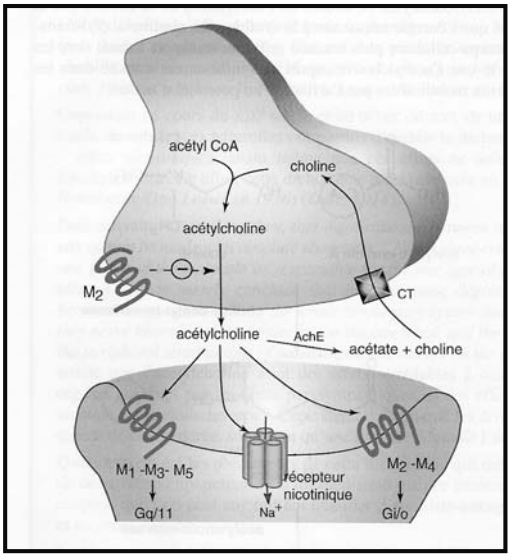
symptômes muscariniques (myosis , salivation, diarrhée) symptômes nicotiniques (crampes, paralysie,…) + effets centraux (confusion, arrêt respiratoire, convulsions) – neurotoxicité (par démyélinisation)

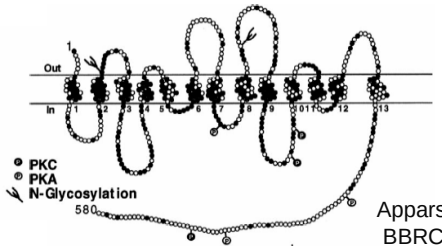
Détoxification : atropine et pralidoxime



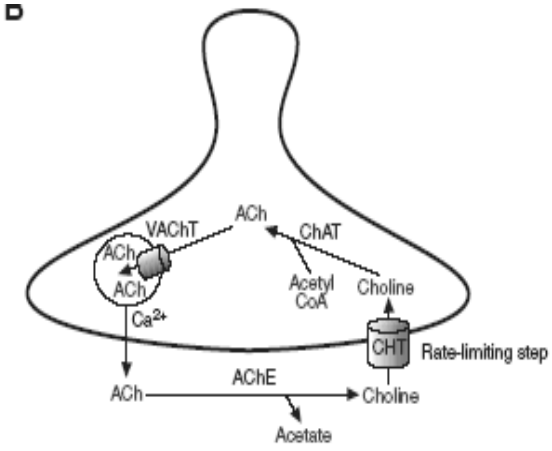
Rang et al. figure 10.10

Devenir de la choline





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

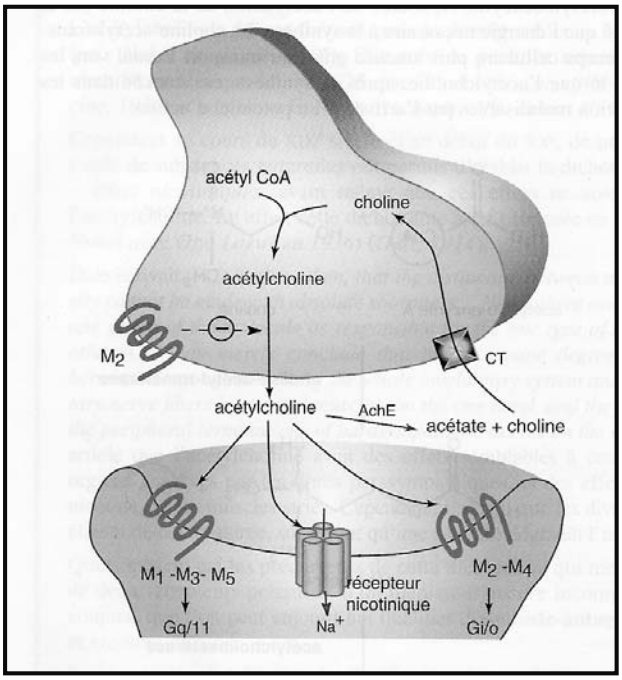


- **Choline transporter**

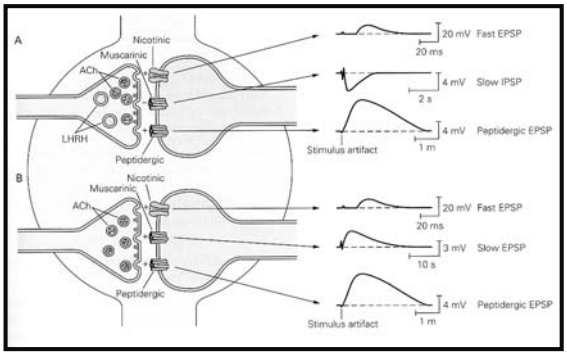
Influx de Na^+, Cl^-, efflux de K^+

- **plus de 50% de la choline est recaptée**

Devenir de l'acétylcholine



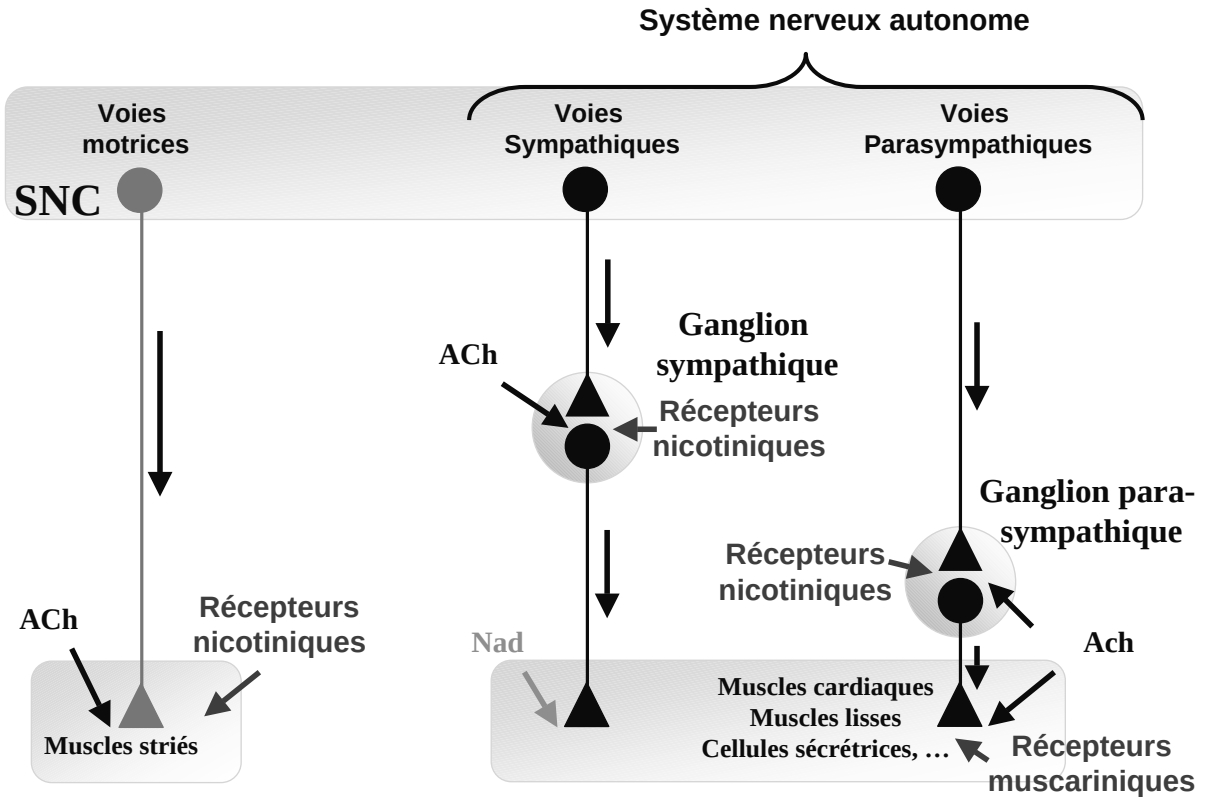
- Jonctions neuro-musculaires
- Ganglions du système autonome
- Neurotransmetteur du système parasympathique
- SNC



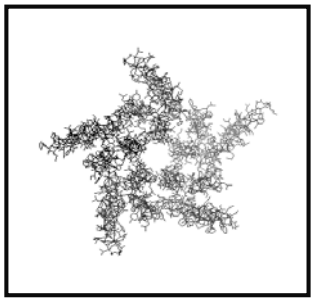
La transmission cholinergique

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

Récepteurs cholinergiques

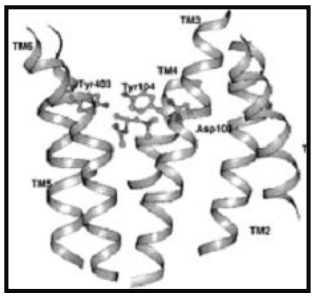


Récepteurs cholinergiques



Nicotiniques :

jonctions neuromusculaires
ganglions du sytème autonome
SNC



Muscariniques :

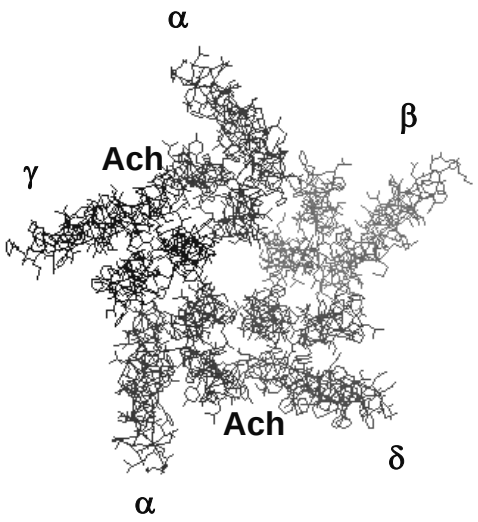
innervation parasympathique
SNC

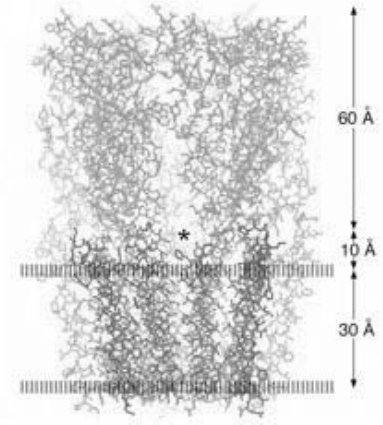
La transmission cholinergique

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 ($\alpha_{1\text{-}7,\ 8,\ 9\text{-}10}$, $\beta_{1\text{-}\ 4}$, γ, δ et ε), plus de 10 combinaisons diffférentes 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

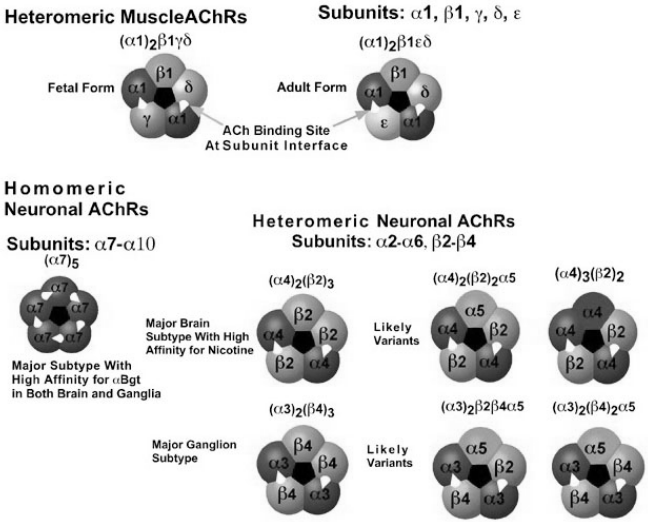
Récepteurs nicotiniques musculaires:

α_1- α_1- β_1- γ- δ (forme embryonnaire) et α_1- α_1- β_1- ε- δ (forme adulte)

α et β possèdent des sites de liaison pour l'Ach (portion N-terminales, 2 sites par récepteur).

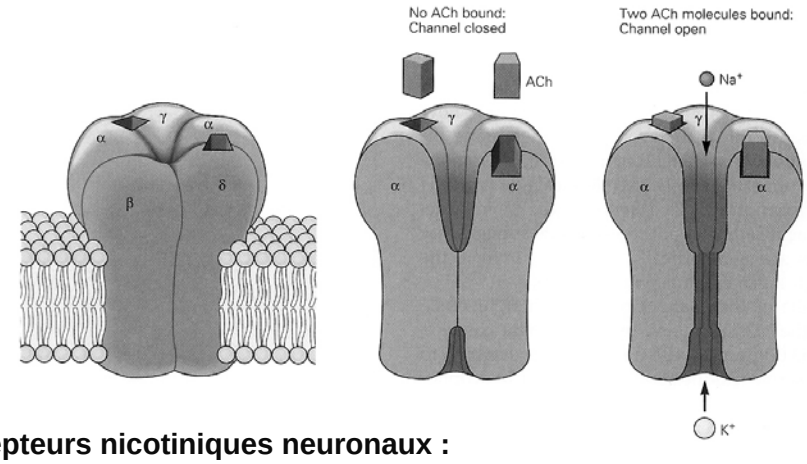
Récepteurs nicotiniques neuronaux (nAChR):

assemblages homo (α_7, α_8 ,α_9 ,α_{10}) ou hétérotrimériques : α_4, α_7, β_2 très présentes dans le SNC et α_3, β_4 dans les ganglions. Grande perméabilié aux ions Ca^{2+}.



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

Les effets nicotiniques

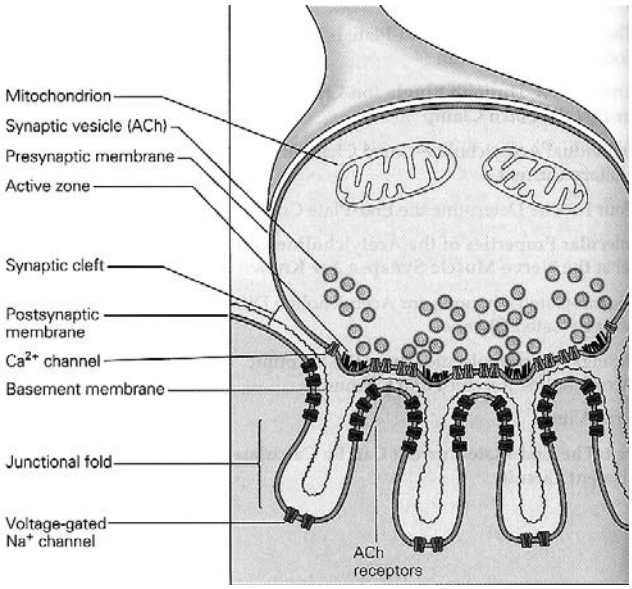


Kandel et al., p200

Récepteurs nicotiniques neuronaux :
↑ Na^+ (Ca^{2+}) → dépolarisation, potentiel postsynaptique excitateur
→ Potentiel d'action axonal excitateur → ouverture des canaux Ca^{2+} → ↑ Ca^{2+}
→ exocytose des neuromédiateurs

Récepteurs nicotiniques musculaires :
↑ Na^+ → dépolarisation → Potentiel d'action sarcolemmal→ canaux $Ca_V1.1$ → RY1 stimulés → ↑ Ca^{2+} → troponine C activée
→ contraction du muscle squelettique

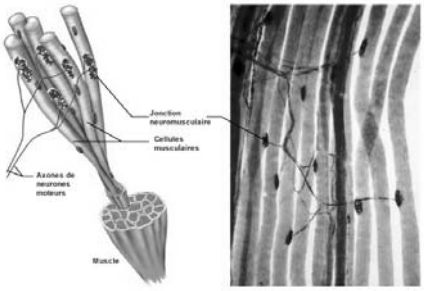
Jonction neuromusculaire

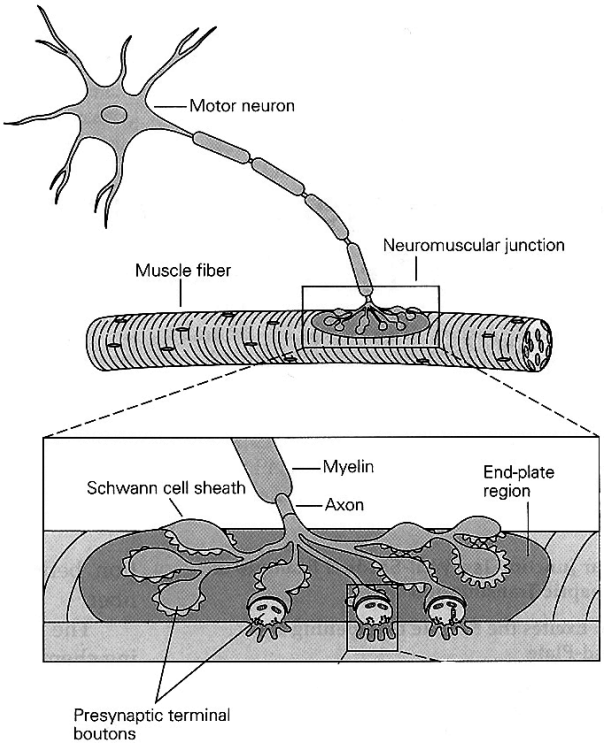


→ Tous les évènements se font à une échelle beaucoup plus grande qu'au niveau d'une synapse neuronale (nbre de quanta libérés, nbre de récepteurs activés : 10-100X moins!!! dans la synapse neuronale).

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

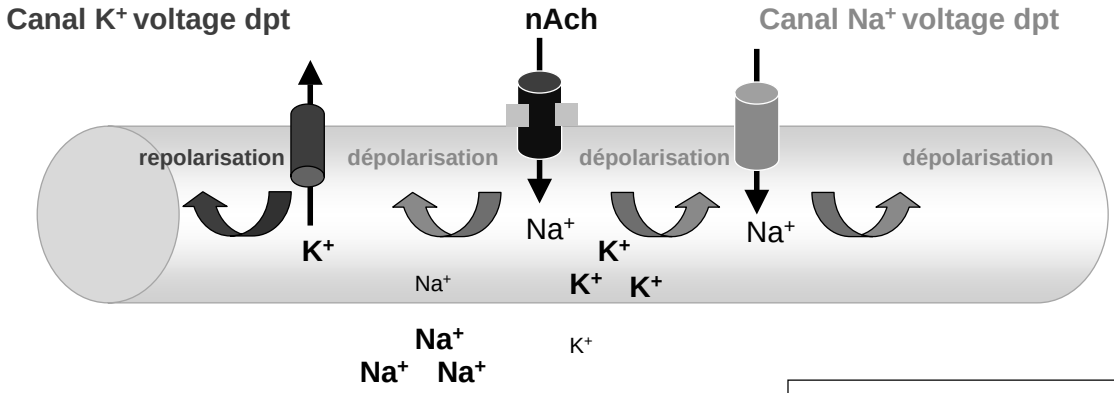
Jonction neuromusculaire





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

Jonction neuromusculaire

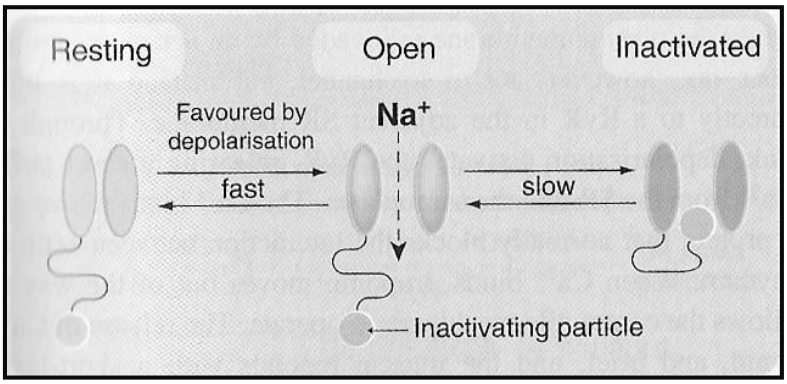


Ordres de grandeur :
Potentiel d'équilibre pour Na^+ : + 60 mV
Potentiel d'équilibre pour K^+ : -90 mV
Potentiel de repos de la cellule : - 60 mV

Ach → ouverture du récepteur-canal → entrée de Na^+ → dépolarisation « locale » → ouverture de canaux Na^+ sensibles au voltage → dépolarisation ↑

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

Jonction neuromusculaire



Si les récepteurs restent activés : ↓ excitabilité électrique de la cellule postsynaptique (inactivation du canal Na^+: 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

La conscience et la sensation de douleur sont toujours présentes!

Agents non-dépolarisants :

- **antagonistes des récepteurs nicotiniques → curare**

Agents dépolarisants:

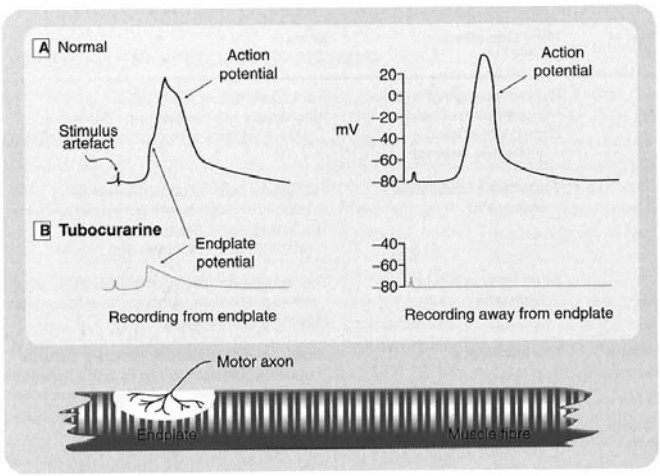
- **agonistes des récepteurs nicotiniques → succinylcholine**

Antagonistes des récepteurs nicotiniques

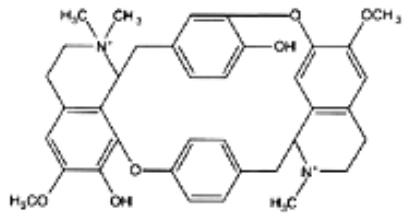
Inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine sur le récepteur post-synaptique nicotinique → le potentiel membranaire n'est pas modifié (agents non-dépolarisants) → la fibre musculaire est toujours stimulable!

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

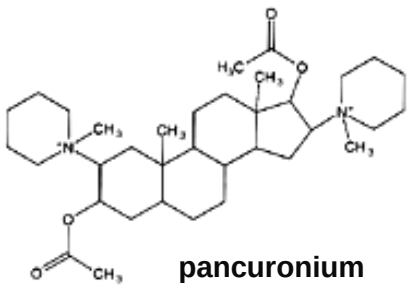
Effet réversible par les anticholinestérases (↑ durée de vie de l'Ach, compétition en faveur de l'Ach)



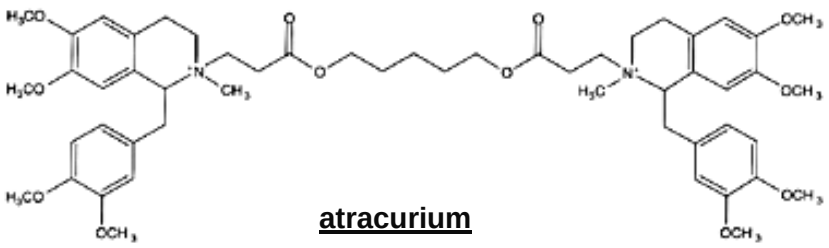
Antagonistes des récepteurs nicotiniques musculaires



D-tubocurarine



pancuronium



atracurium

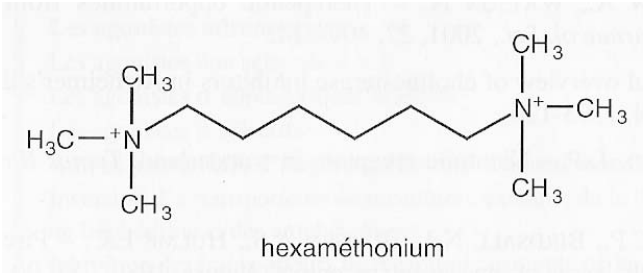
Le curare

• 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 nicotiniques neuronaux



hexaméthonium

→ganglioplégique :
bloque la transmission ortho et parasympathique

La réponse d'un organe va dépendre de la prédomiance 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

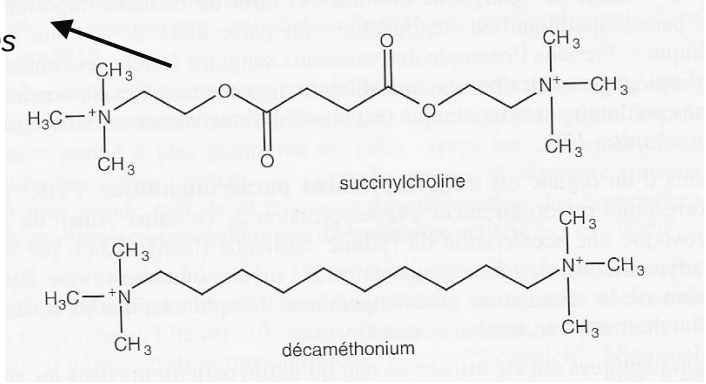
Agents non-dépolarisants :
- **antagonistes des récepteurs nicotiniques → curare**

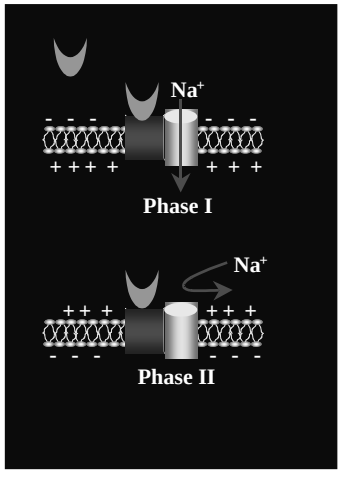
Agents dépolarisants:
- **agonistes des récepteurs nicotiniques → succinylcholine**

Agonistes des récepteurs nicotiniques 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 anticholinestérases

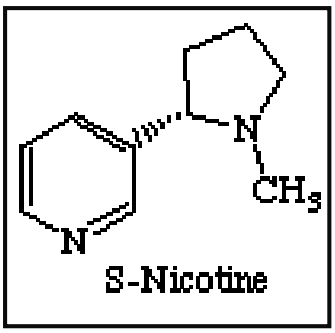
Hydrolysée par des estérases plasmatiques





Agonistes des récepteurs nicotiniques neuronaux

Stimulants ganglionnaires et gangliolégiques: nicotine et lobéline



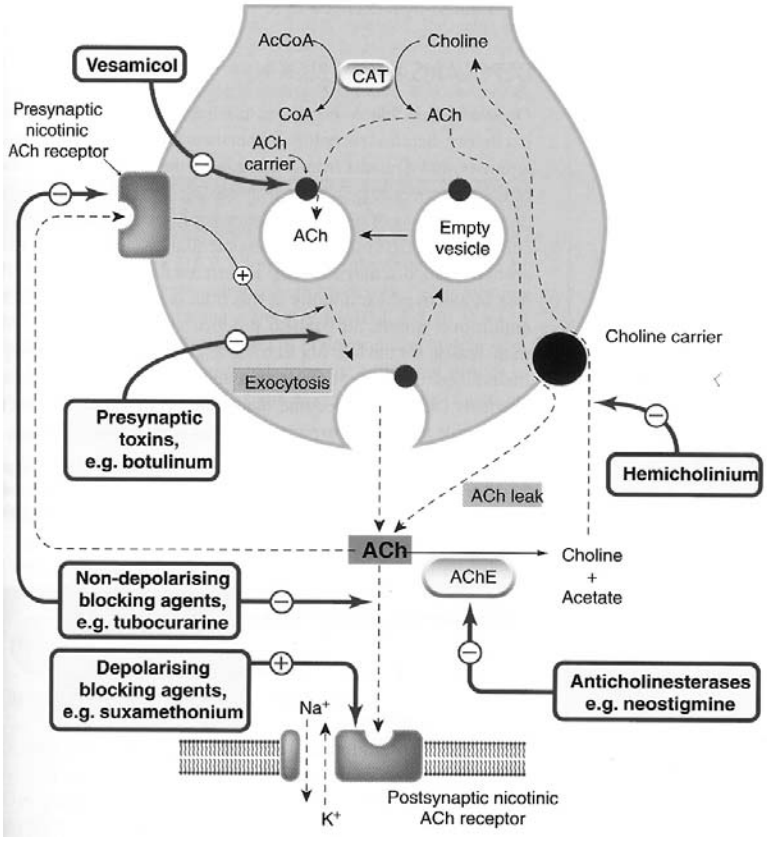
Stimule le récepteur à faible dose.

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**

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.

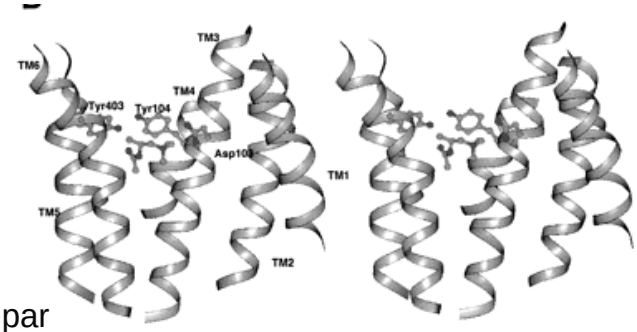
Localisation:

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 molécularie de M_2 mAChR
Furukawa et a. Mol Pharmacol. 2002 Oct;62(4):778-87.

Récepteurs muscariniques et régulation

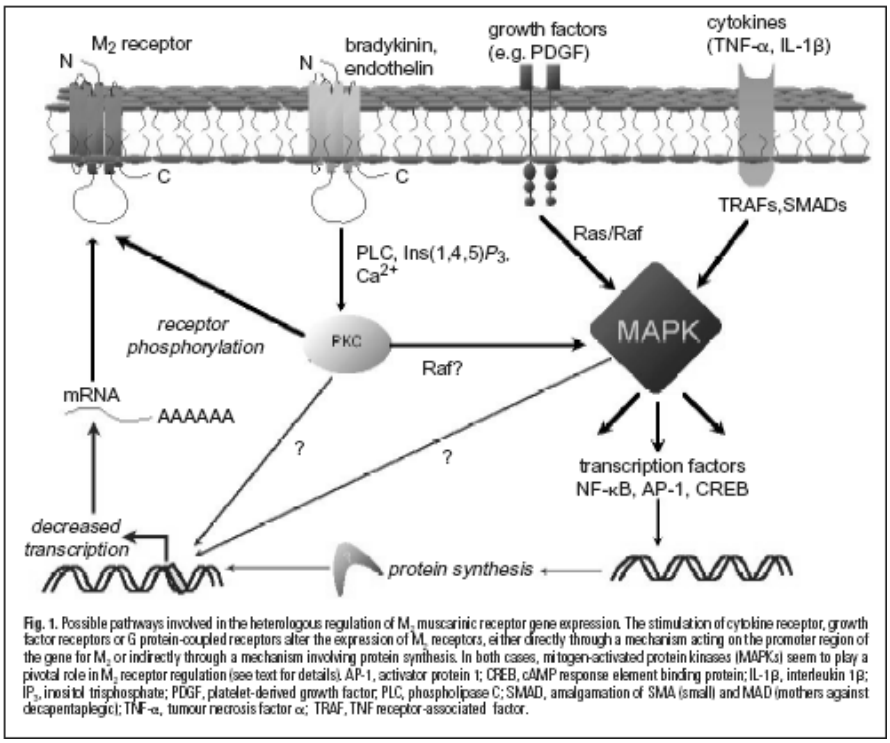
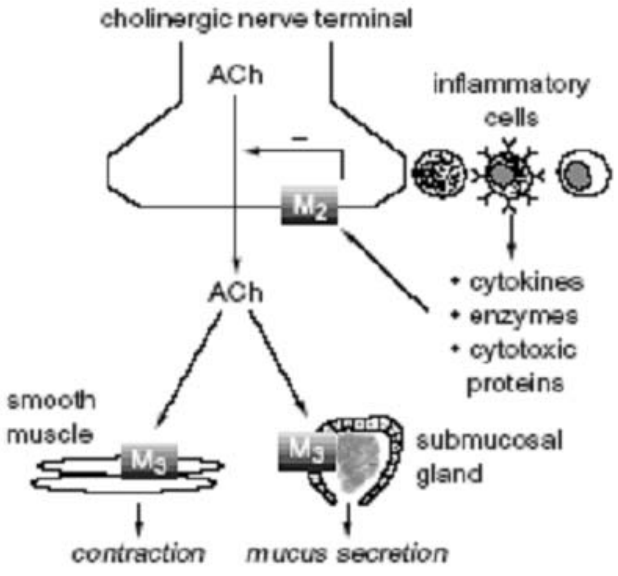


Fig. 1. Possible pathways involved in the heterologous regulation of M_2 muscarinic receptor gene expression. The stimulation of cytokine receptor, growth factor receptors or G protein-coupled receptors alter the expression of M_2 receptors, either directly through a mechanism acting on the promoter region of the gene for M_2 or indirectly through a mechanism involving protein synthesis. In both cases, mitogen-activated protein kinases (MAPKs) seem to play a pivotal role in M_2 receptor regulation (see text for details). AP-1, activator protein 1; CREB, cAMP response element binding protein; IL-1β, interleukin 1β; IP_3, inositol trisphosphate; PDGF, platelet-derived growth factor; PLC, phospholipase C; SMAD, amalgamation of SMA (small) and MAD (mothers against decapentaplegic); TNF-α, tumour necrosis factor α; TRAF, TNF receptor-associated factor.

Les récepteurs muscariniques bronchiques



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

Récepteurs postsynaptiques:

Cellules musculaires lisses :
• M2 → Gi → ↓ cAMP / module négativement la bronchodilatation induite par les récepteurs β2
• M3 → PLC → IP3 → Ca2+/calmoduline → MLCK activée → Bronchoconstriction

Glandes à mucus :
• M3 → PLC → IP3 → Ca2+/calmoduline → sécrétion mucus
• M1 → régulation sécrétion eau/électrolytes

Vaisseaux:
• M3: vasodilatation

•Récepteurs présynaptiques:

Les récepteurs muscariniques en périphérie

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

- effet muscarinique médié par M2 et/ou M3
- M2 → Gi → AC inactivée → ↓ cAMP → PKA non active → MLCP non active → état non relaxé des muscles
- M3 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca2+ → Ca2+-calmoduline → MLCK activée

→ 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 → Ca2+ → Ca2+-calmoduline → sécrétion

Sécrétion acide de l'estomac :
→ sécrétion

- effet muscarinique médié par M1
- M1 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca2+ → Ca2+-calmoduline → sécrétion d'histamine → activation de la pompe à protons Na+/H+-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 → <u>diminution du rythme</u>

→ inotrope négatif

- effet muscarinique médié par M2
- M2 → Gi → AC inactivée → ↓ cAMP → PKA non active → canaux calciques non activés → ↓ Ca2+ → <u>diminution de la force contractile</u>

Effet modulateur central

M1 - M2 – M4

Récepteurs couplés à Gi (action modulatrice):

M2 ou M4 somato-dendritiques:

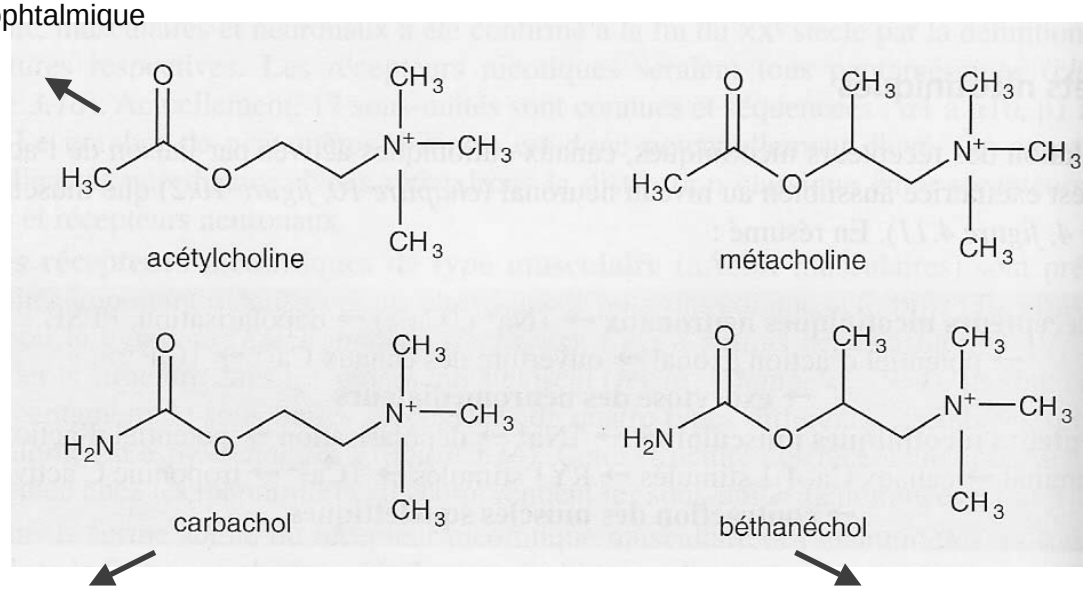
Giα → AC → ↓cAMP → PKA inactive → ↑conductance K+ → hyperpolarisation → ↓ **potentiel d'action**

M2 ou M4 présynaptiques:

Giα → AC → ↓cAMP → PKA inactive → canaux calciques peu phosphorylés → ↓ influx Ca2+ → ↓ **exocytose**.

Les agonistes cholinergiques

Usage ophtalmique

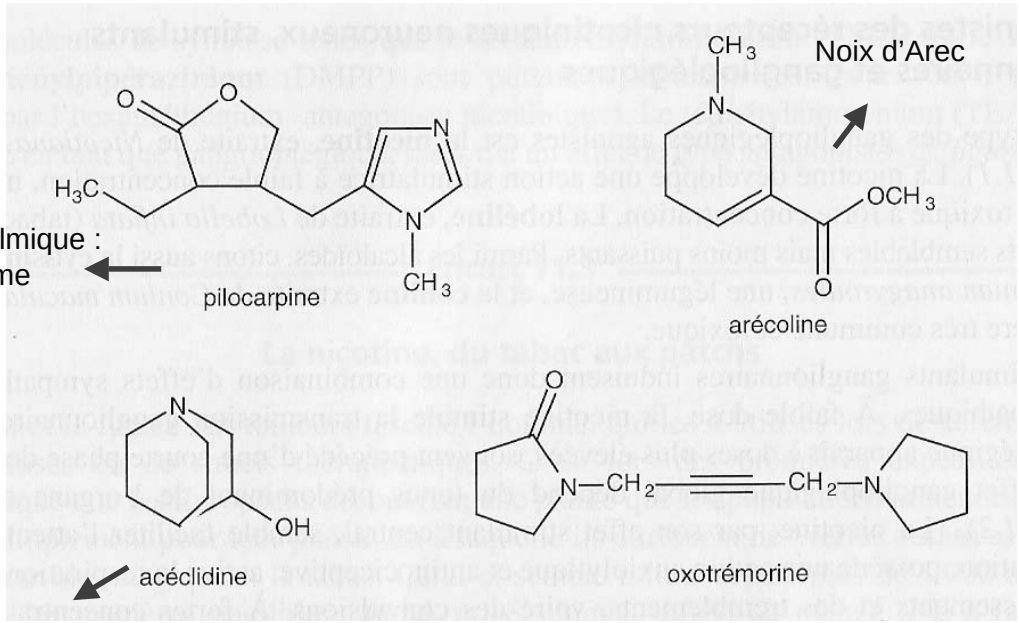


Usage ophtalmique

Anti-muscarinique

Les agonistes muscariniques

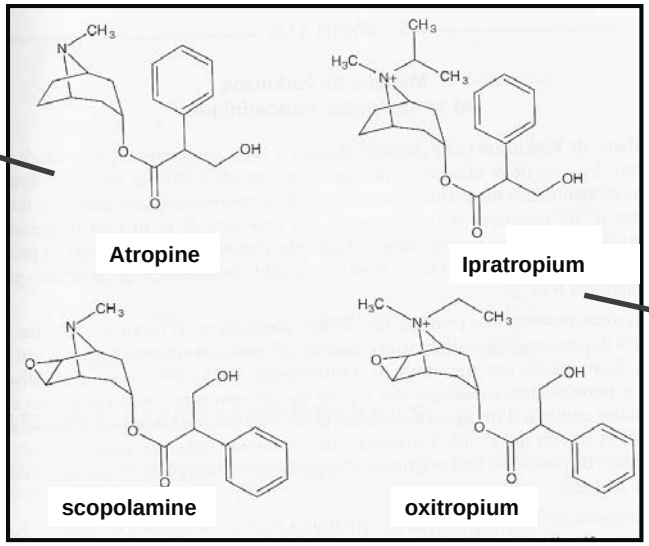
Usage ophtalmique : glaucome



Usage ophtalmique : glaucome

Les antagonistes muscariniques

Usage ophtalmique
Trouble de la conduction



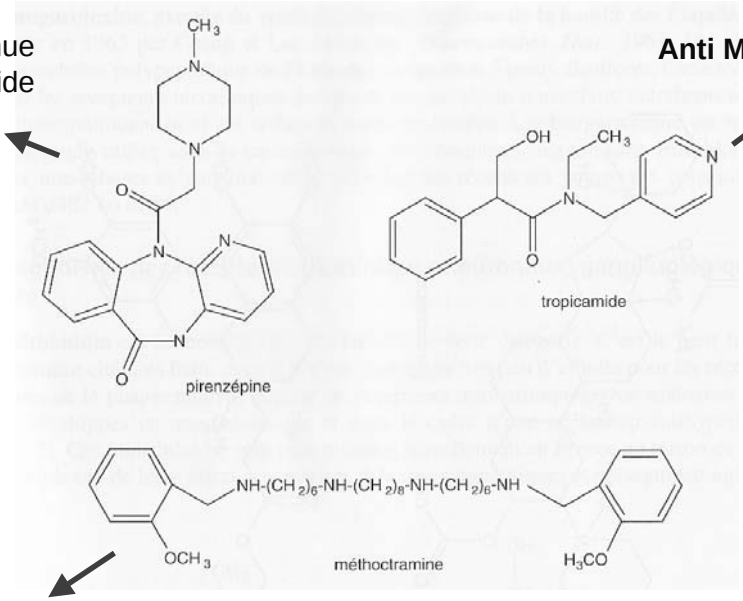
Médicaments de l'asthme et de la BPCO

Atropa Belladona

Les antagonistes muscariniques sélectifs

Anti M1: diminue la sécrétion acide de l'estomac

Anti M4: mydriatique



Anti M2 (expérimental)

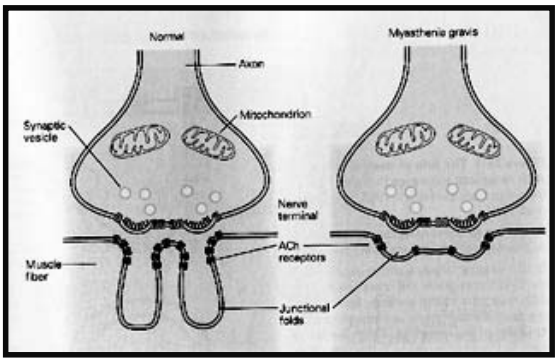
Pathologie associée à une perturbation de la transmission cholinergique

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.

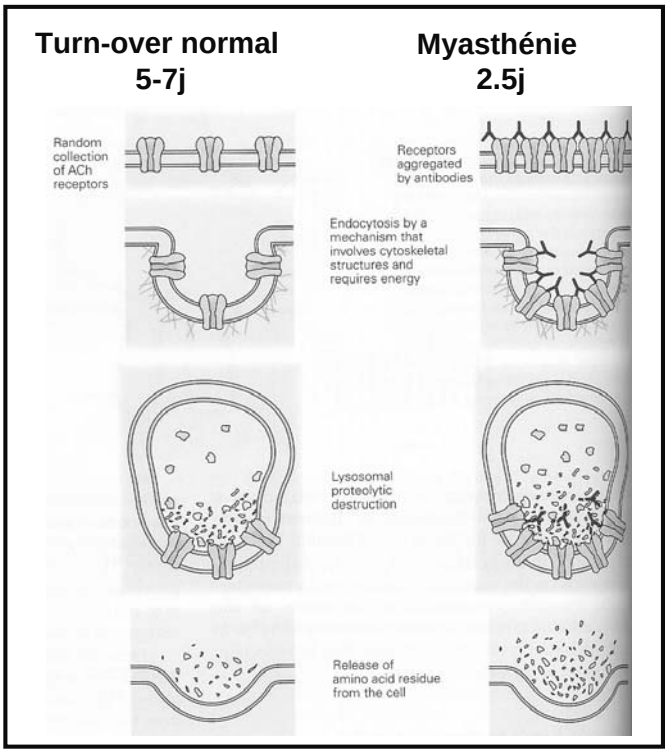


Pathologie associée à une perturbation de la transmission cholinergique

→ diminution de la transmission synaptique par diminution du nombre de récepteurs fonctionnels ou par diminution des intéractions 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

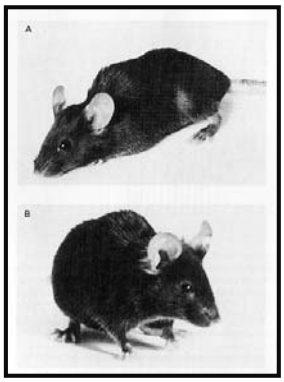
Myasthénie grave

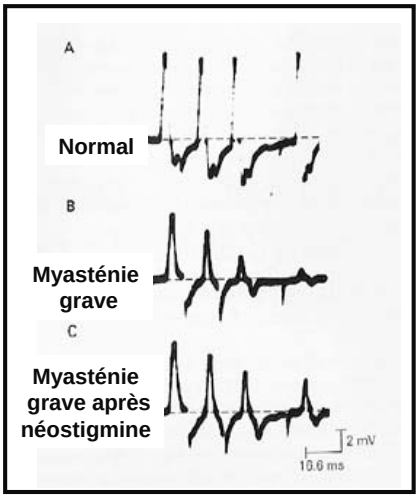
Approche thérapeutique:

• 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).



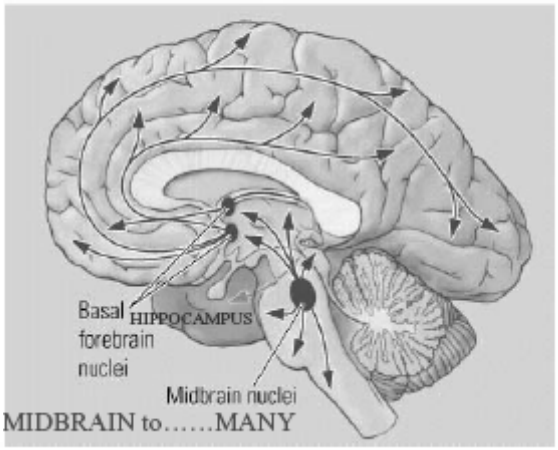


Kandel et al., figures 16.2 - 16.4

La transmission cholinergique

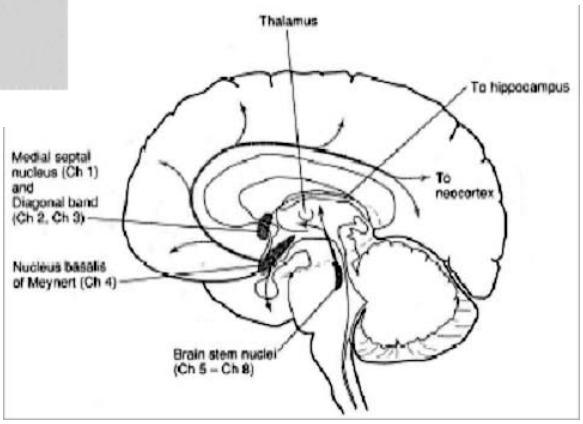
1. **Introduction**
2. **Synthèse**
   - **Synthèse**
   - **Exocytose**
3. **Dégradation**
4. **Les récepteurs**
   a. **Récepteurs et effets nicotiniques**
   b. **Récepteurs et effets muscariniques**
5. **Transmission cholinergiques /SNC**

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)**
- **interneurones (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, ..

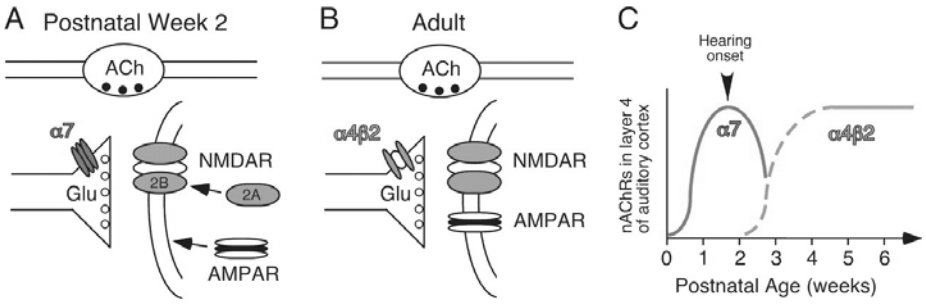
Les récepteurs cholinergiques du SNC

Muscariniques :

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

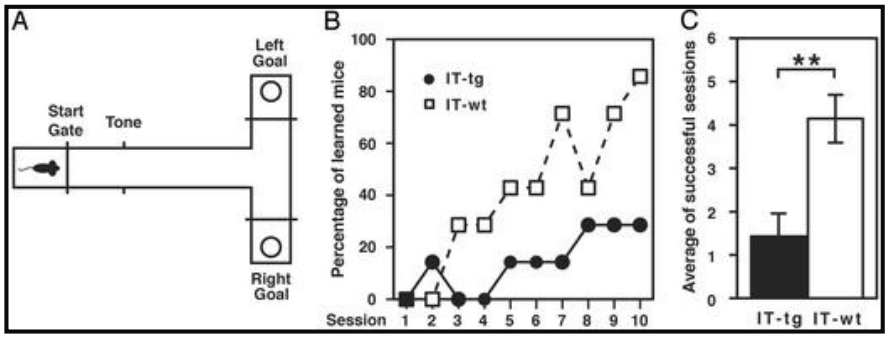
Nicotiniques :

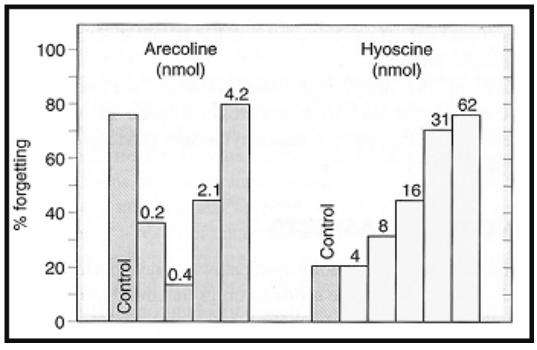
Majoritairement: hétérotriériques $\alpha 4\beta 2$ (site d'action de la nicotine dans le SNC) ou homopentamériques $\alpha 7$
Si présynaptiques (souvent): facilite la libération de nombreux neurotransmetteurs.
Si postsynaptiques: transmission ++ rapide



Ex :cortex sensoriel

Acétylcholine et apprentissage

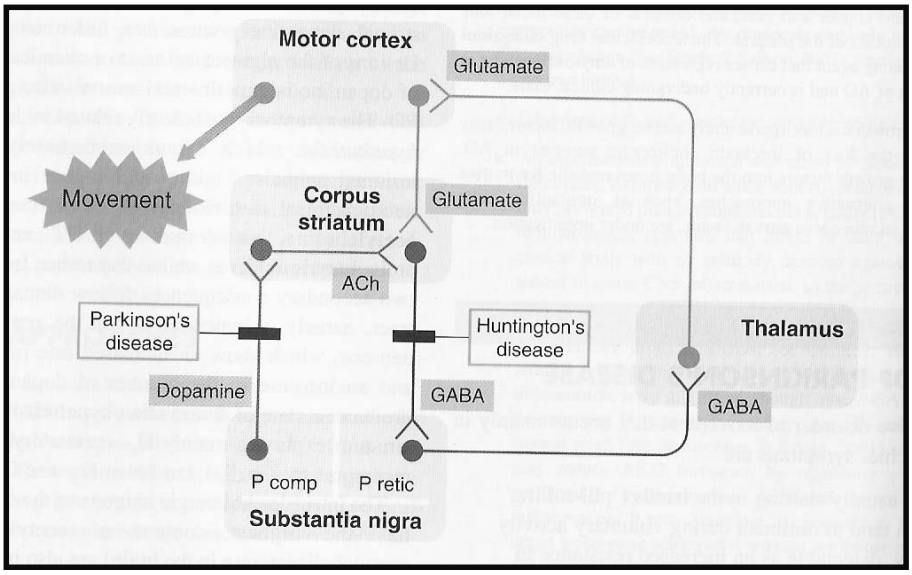




Kitabatake et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(13):7965-70

Rang et al., figure 33.7

Maladie de Parkinson et Ach



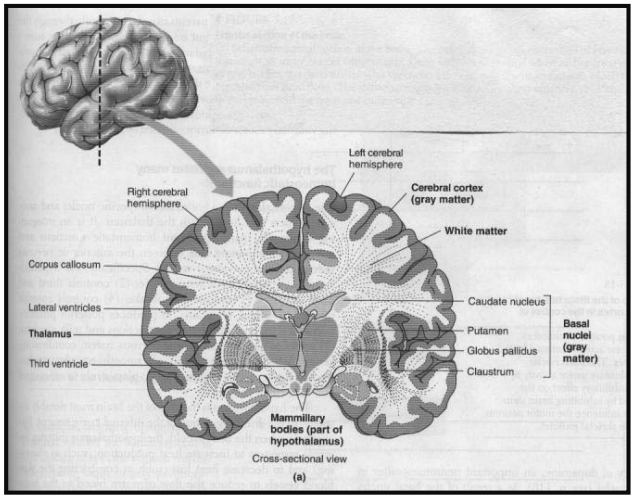
- **Triades :**

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



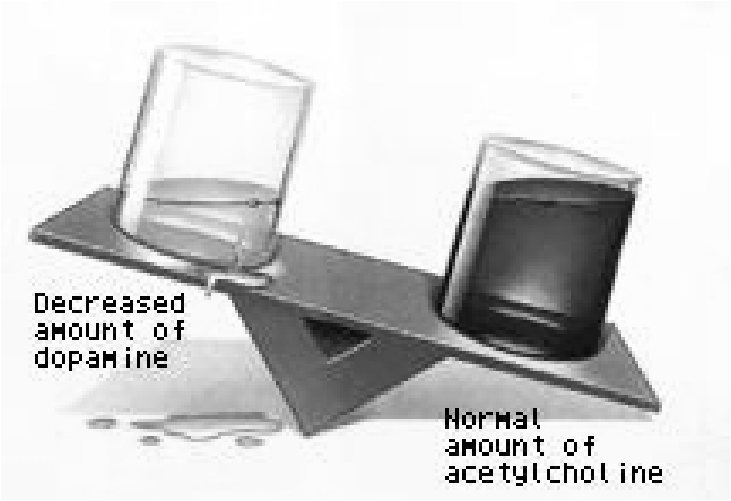
Boucles de rétrocontrole:

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.[1] Rivastigmine est largement employé dans la maladie d'Alzheimer depuis son autorisation en 1997.[2]

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

Maladie d'alzheimer et Ach

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

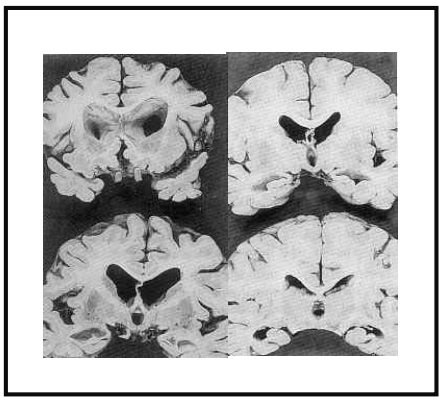
Aphasie perte du langage

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 :



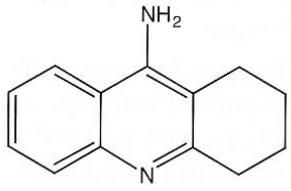
Plaques séniles : dépôts extracellulaires anormaux d'une protéine (peptide b-amyloide), fragment d'une protéine de membrane

.

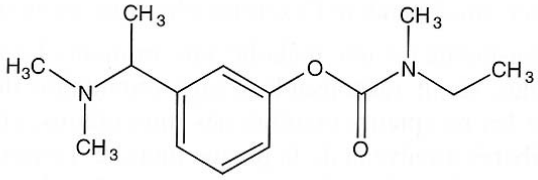
Dégénérescence neurofibrillaire: accumulation de filaments anormaux constitués de la protéines Tau (t) phosphorylées.

→ 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

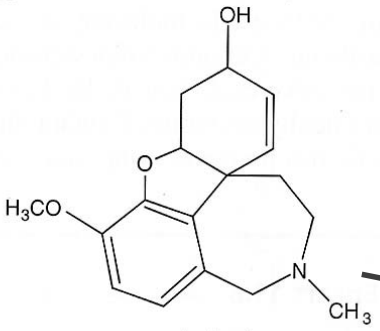


tacrine



rivastigmine

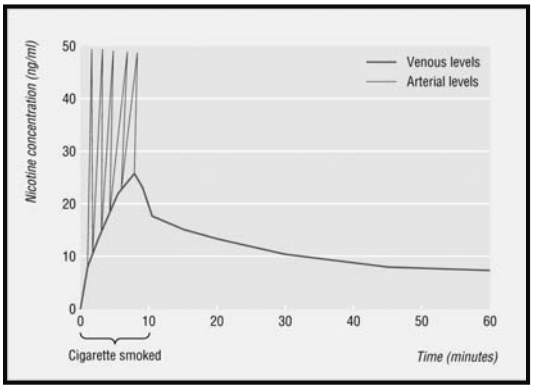
Inhibiteurs d'acétylcholinestérase



galantamine

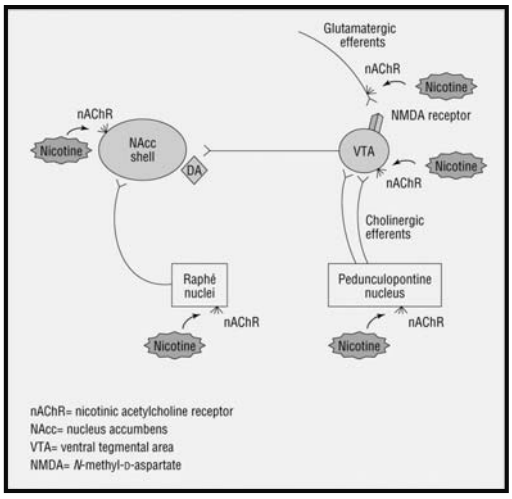
→ Action sur les récepteurs nicotiniques

Nicotine et cigarette



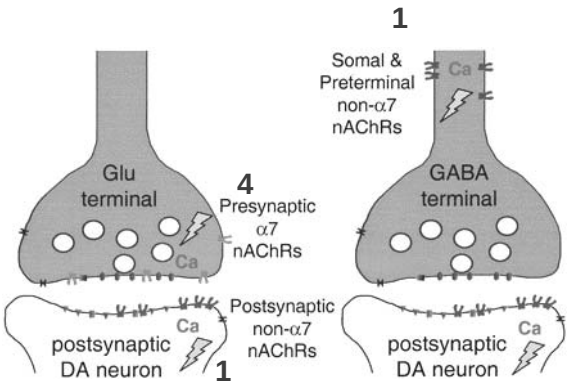
→ Cerveau : 10 -16 sec
(plus rapide qu'une intraveineuse)

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



Pathways of nicotine reinforcement and addiction.

Nicotine et addiction



1. La nicotine active les récepteurs nicotiniques de type β2*
   → activation des neurones DA et GABA

2. Désensibilisation des récepteurs β2*>>α7

3. ↓ activité Gabaergique

4. Stimulation de la libération de Glu par les récepteurs présynaptiques α7 (peu désensibilisés)
   → Activation neurones DA

Activation prolongée de la transmission Dopaminergique → favorise l'addiction