

# Chapitre IV :

## **la transmission cholinergique**

# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

## 4. Les récepteurs

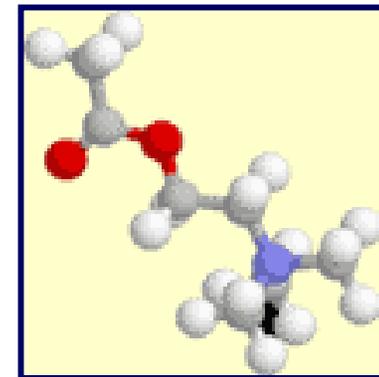
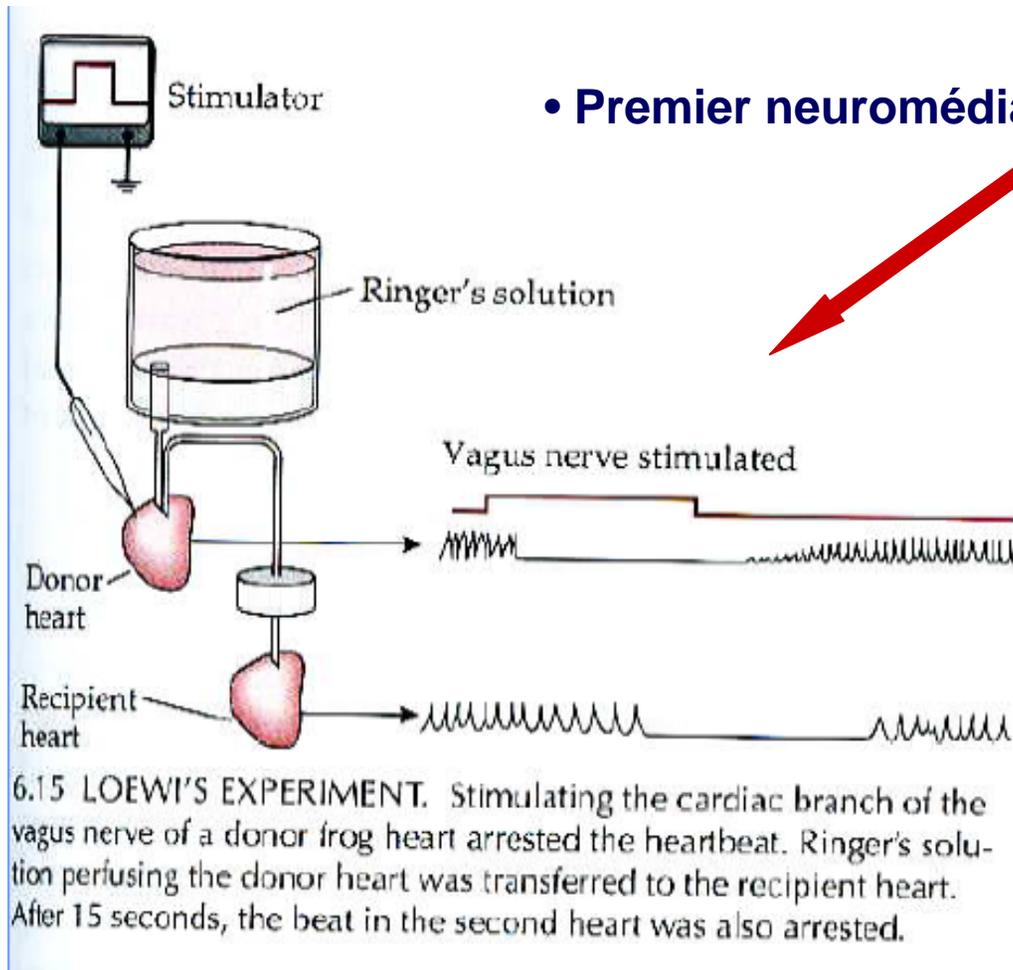
a. Récepteurs et effets nicotiniques

b. Récepteurs et effets muscariniques

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

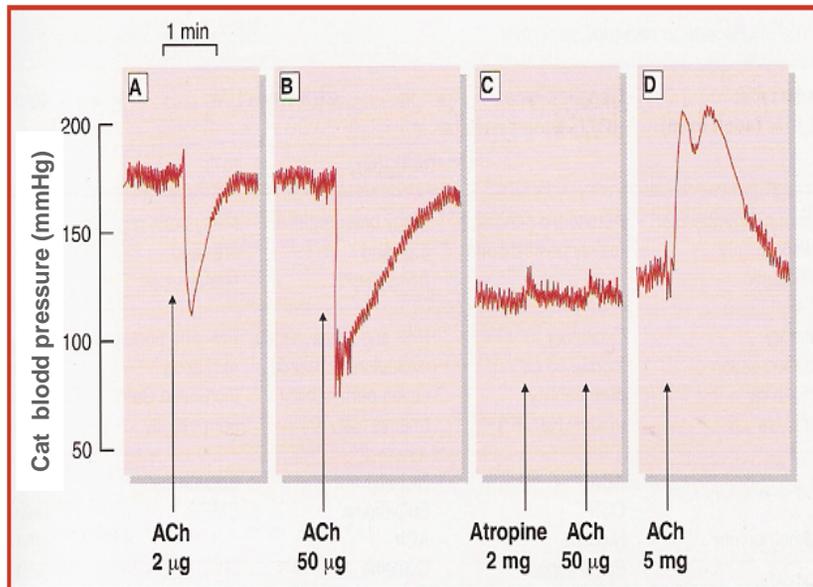
# Loewi's experiment

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



# 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 Belladonna*)

→ Stimulation du système parasympathique

### Effets nicotiniques :

- reproduits par la nicotine
- abolis par le curare

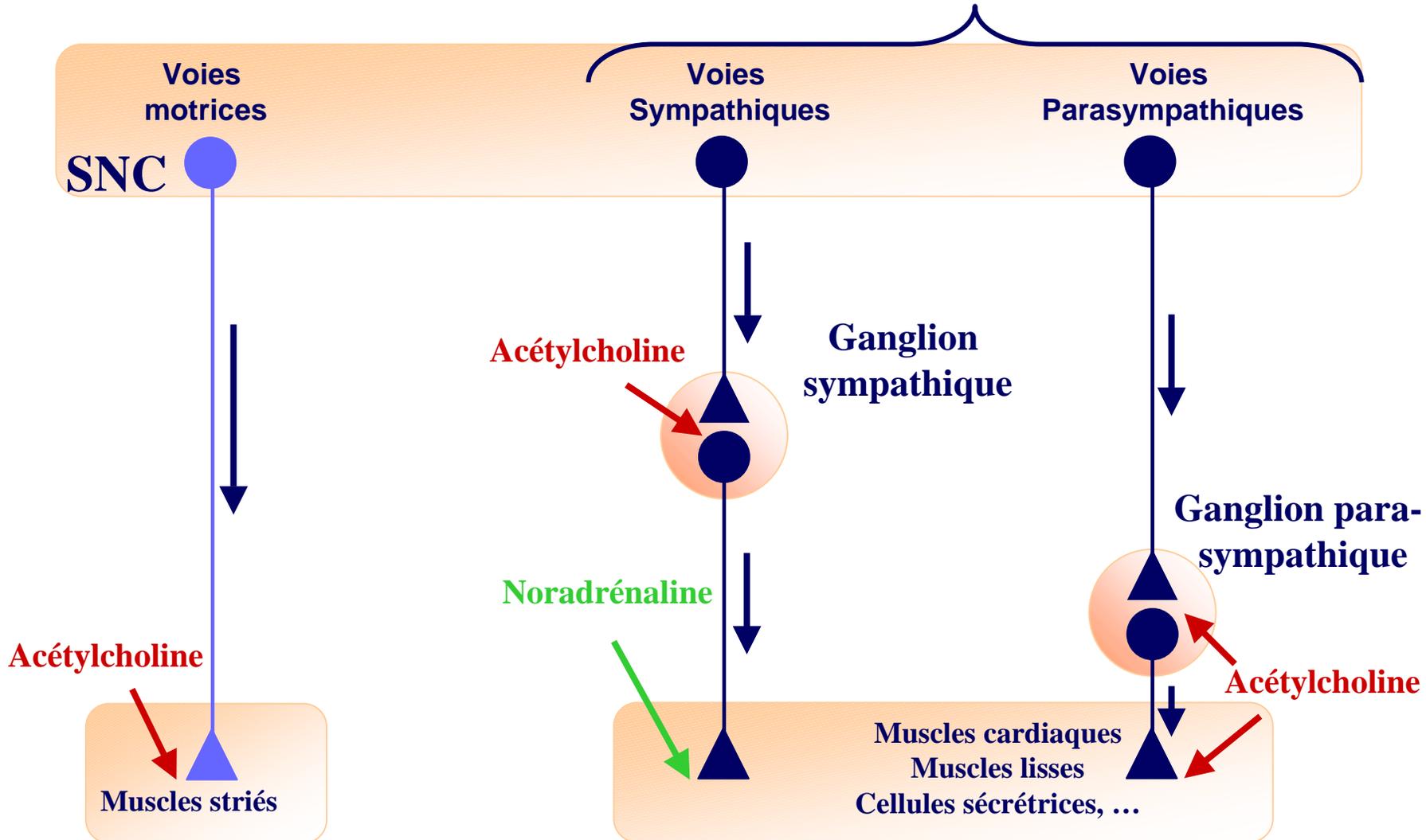
→ Stimulation des ganglions autonomes

→ Stimulation des muscles volontaires

→ Sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale

# Transmission cholinergique en périphérie

## Système nerveux autonome



# 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

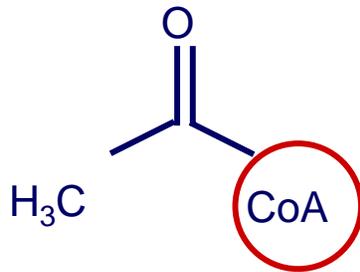
b. Récepteurs et effets muscariniques

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

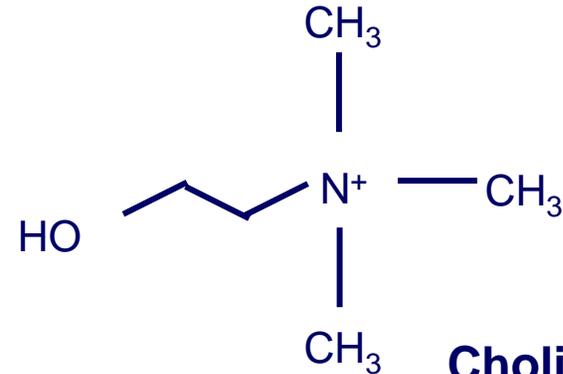
# Synthèse

Métabolisme des  
glucides

**Acétyl Co-enzyme A**



+



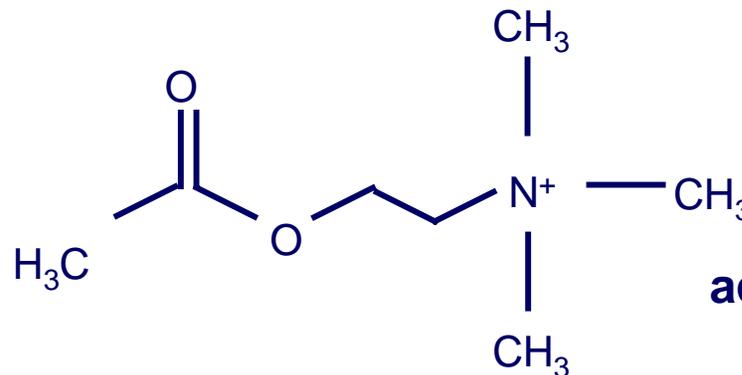
**Choline**

*Origine alimentaire,  
endogène (glycine) ou  
recapture*

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



+

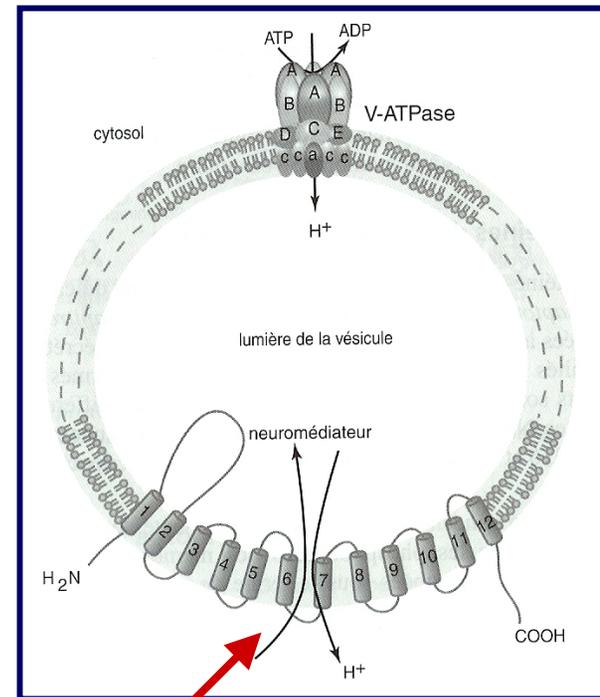


*Stockée dans vésicules  
de sécrétion*

**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

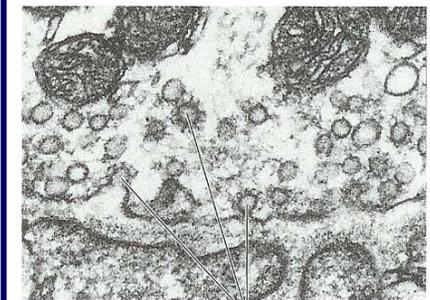
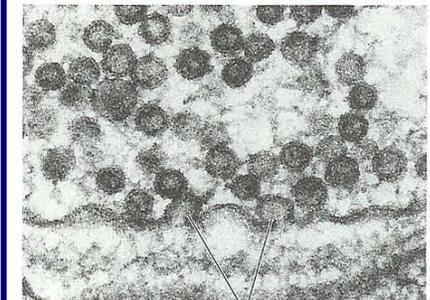
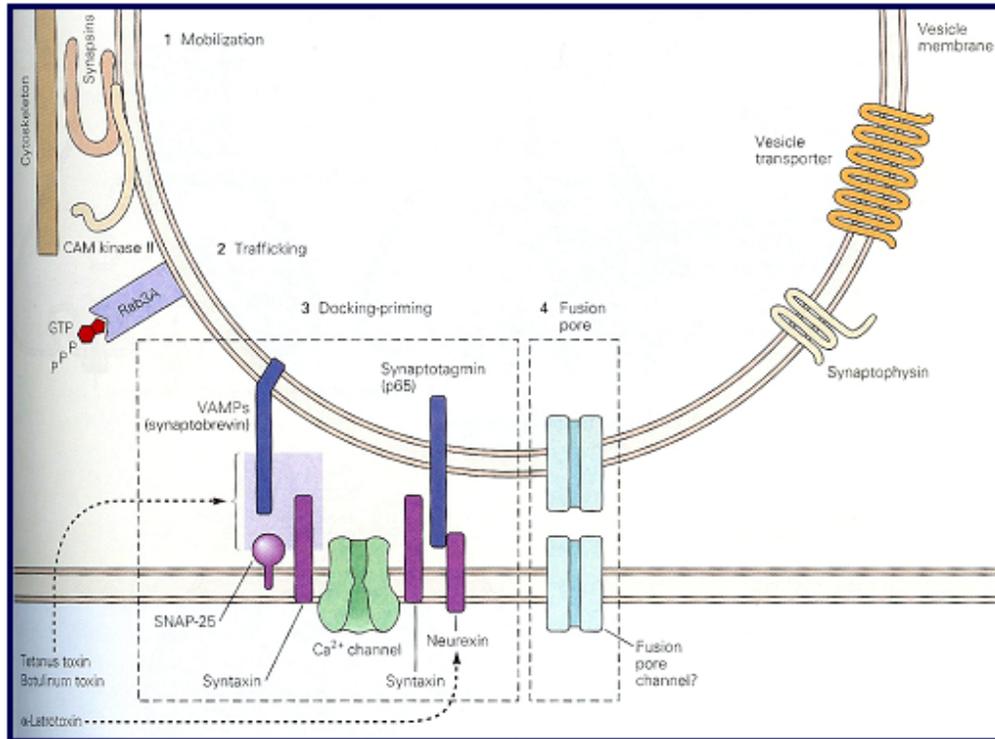


Vésamicol



Landry et Gies, p269

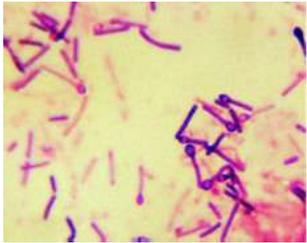
# Exocytose



## Potentiel d'action

- ↑ [Ca<sup>2+</sup>]
- 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*

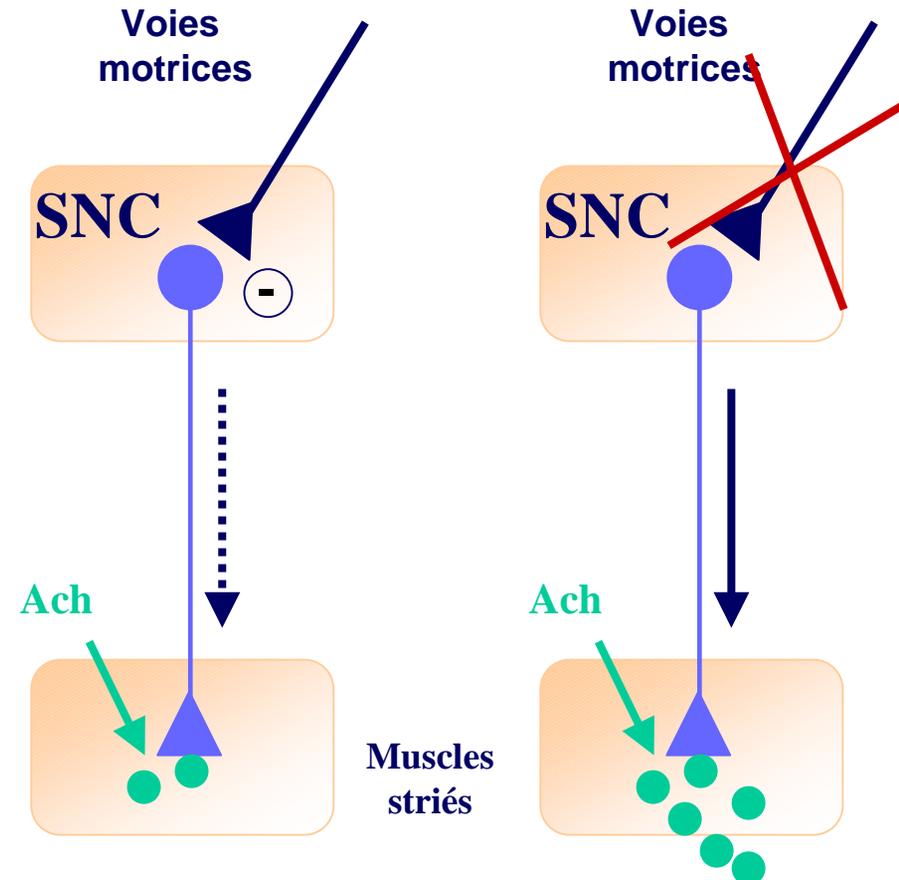
Toxine tétanique :  
métalloprotéase (endopeptidase Zn-dp<sub>te</sub>)

## Tétanos :

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

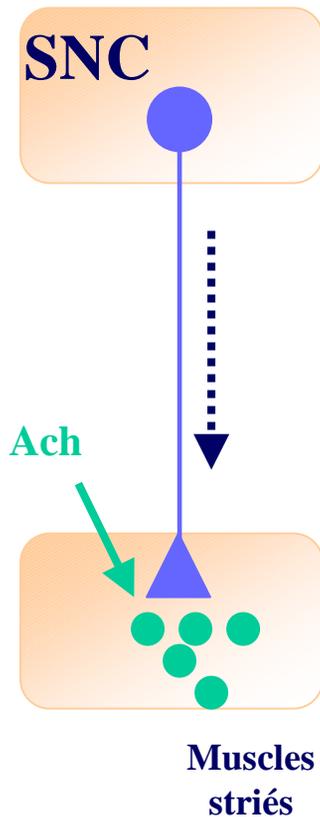
Stimulation de la transmission  
cholinergique motrice

→ Paralyse spastique, hypertonique



# Exocytose: site d'action de différentes toxines

Voies motrices



Toxine botulique :  
métalloprotéase (endopeptidase Zn-dpte)

**Botulisme :**

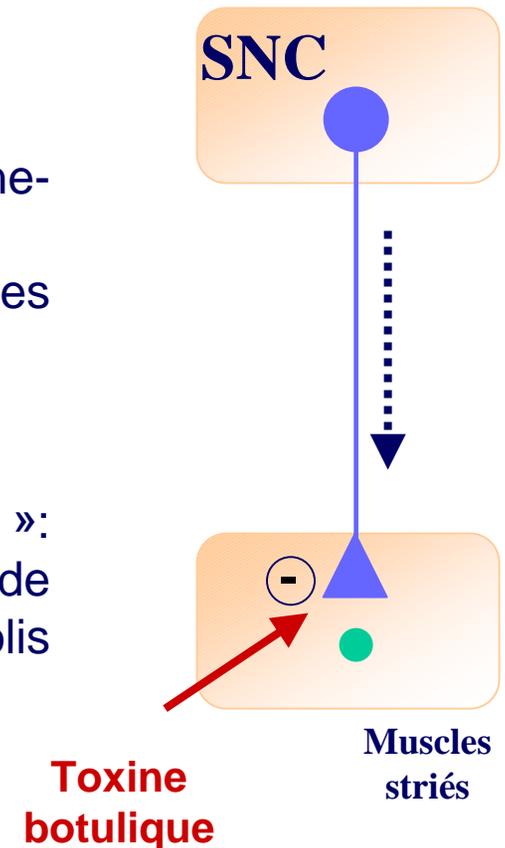
Par clivage de SNAP-25 (syntaxine-1A, synapobrévine)

↓ Libération d'acétylcholine par les nerfs moteurs

→ **Paralysie flasque, hypotonique**

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

Voies motrices



# Dans la synapse

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

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

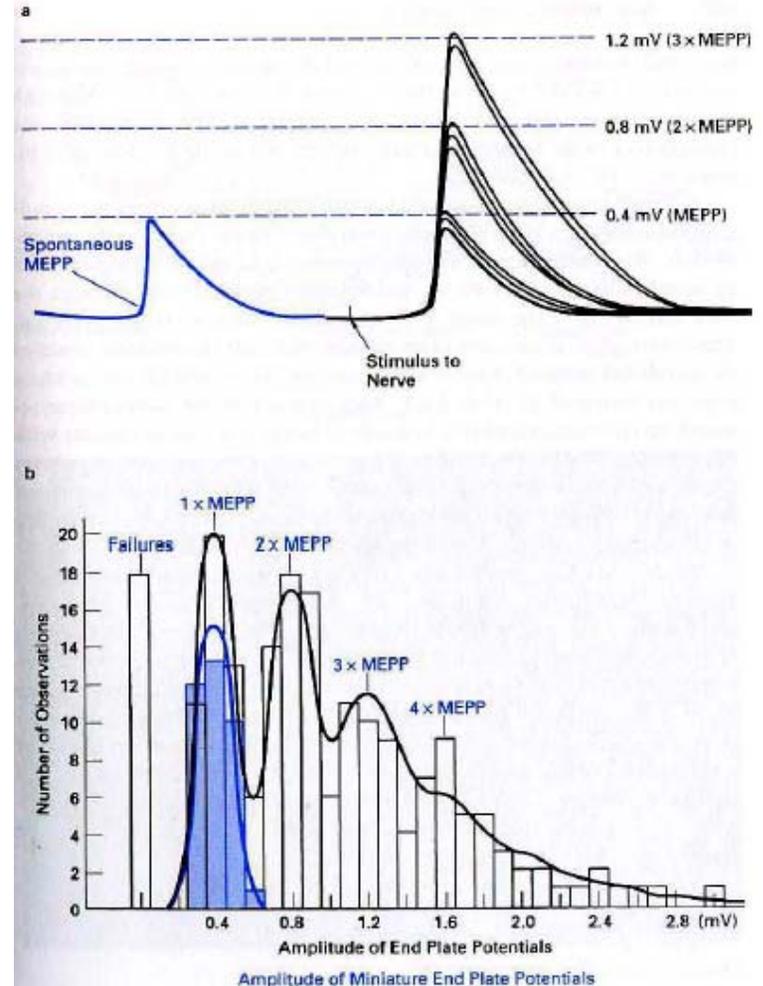
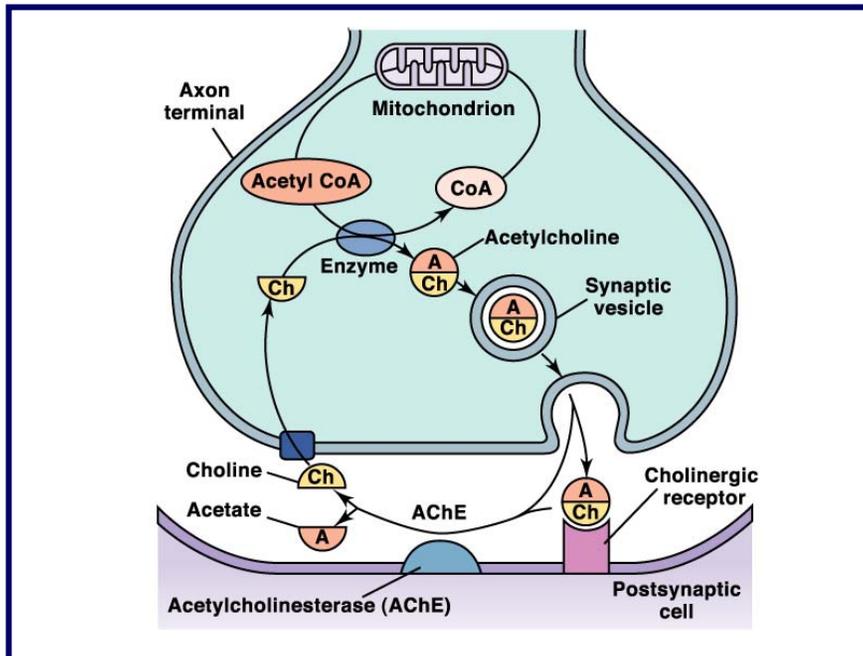


Figure 9-3. End plate potentials (EPPs) are made of multiple miniature EPPs (MEPPs). a: Under conditions of low transmitter release, nerve-evoked EPPs have amplitudes that correspond to a unit number of MEPPs. b: Histogram showing the relation between the size of EPPs and MEPPs in an experiment by Boyd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

# La transmission cholinergique

---

## 1. Introduction

## 2. Synthèse

Synthèse

Exocytose

## 3. Dégradation

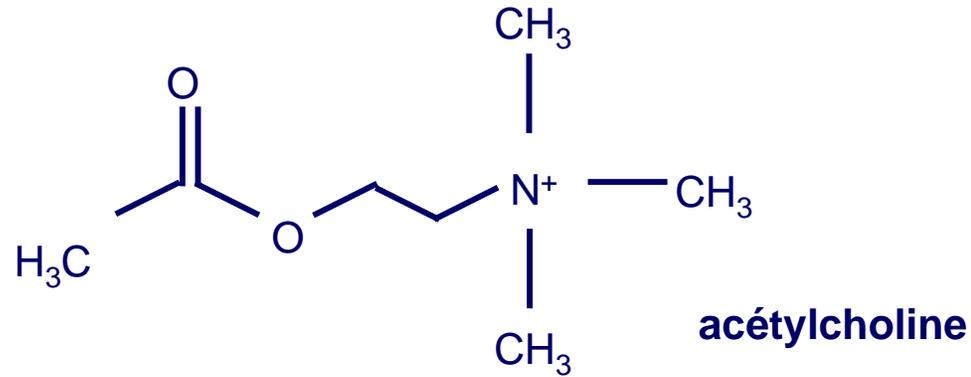
## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiniques

b. Récepteurs et effets muscariniques

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Métabolisme



*Fente synaptique  
Membrane cellulaire  
externe*

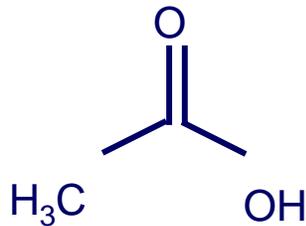
**Acétylcholinestérase**



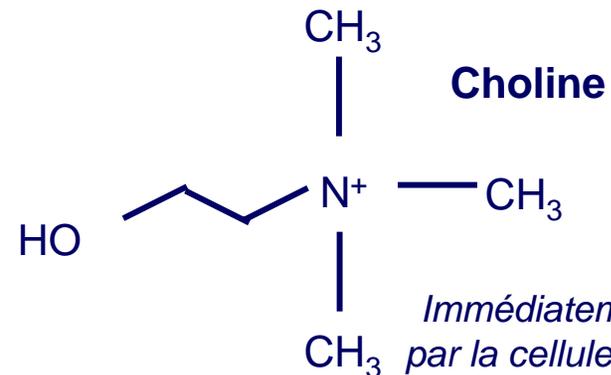
**Cholinestérase**

*Plasmatiques ou tissulaires*

**Acide acétique**

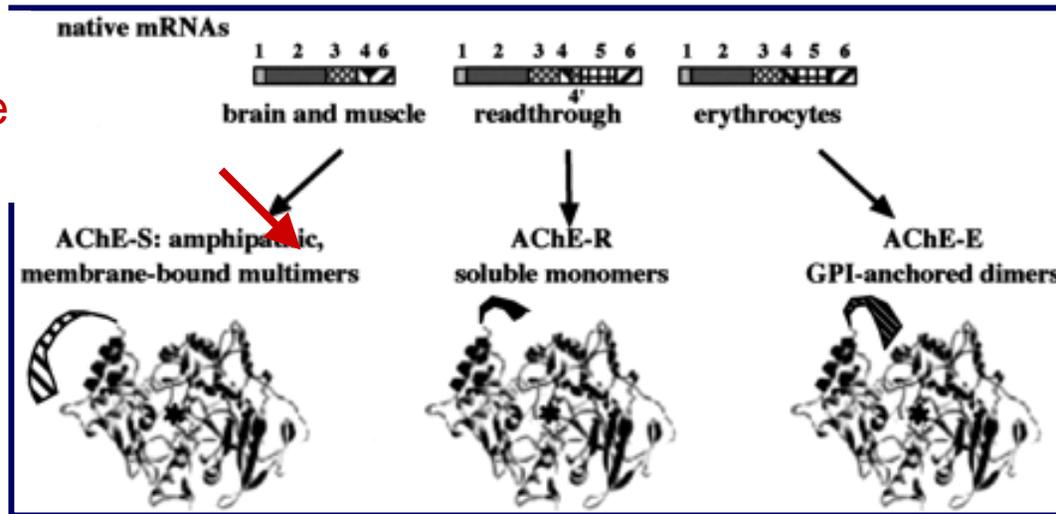


+



# Acétylcholinestérases

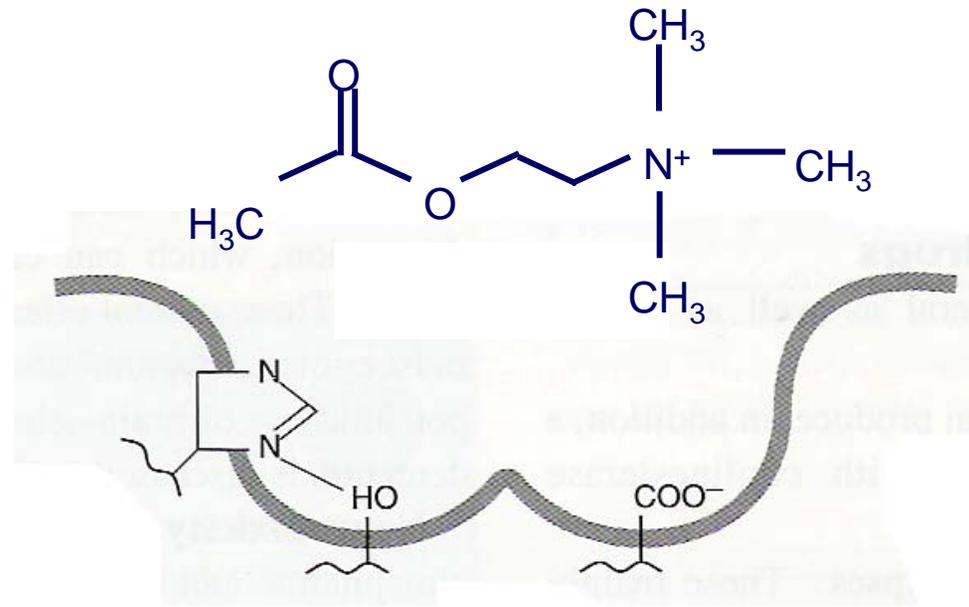
Acétyl-  
cholinestérase  
synaptique



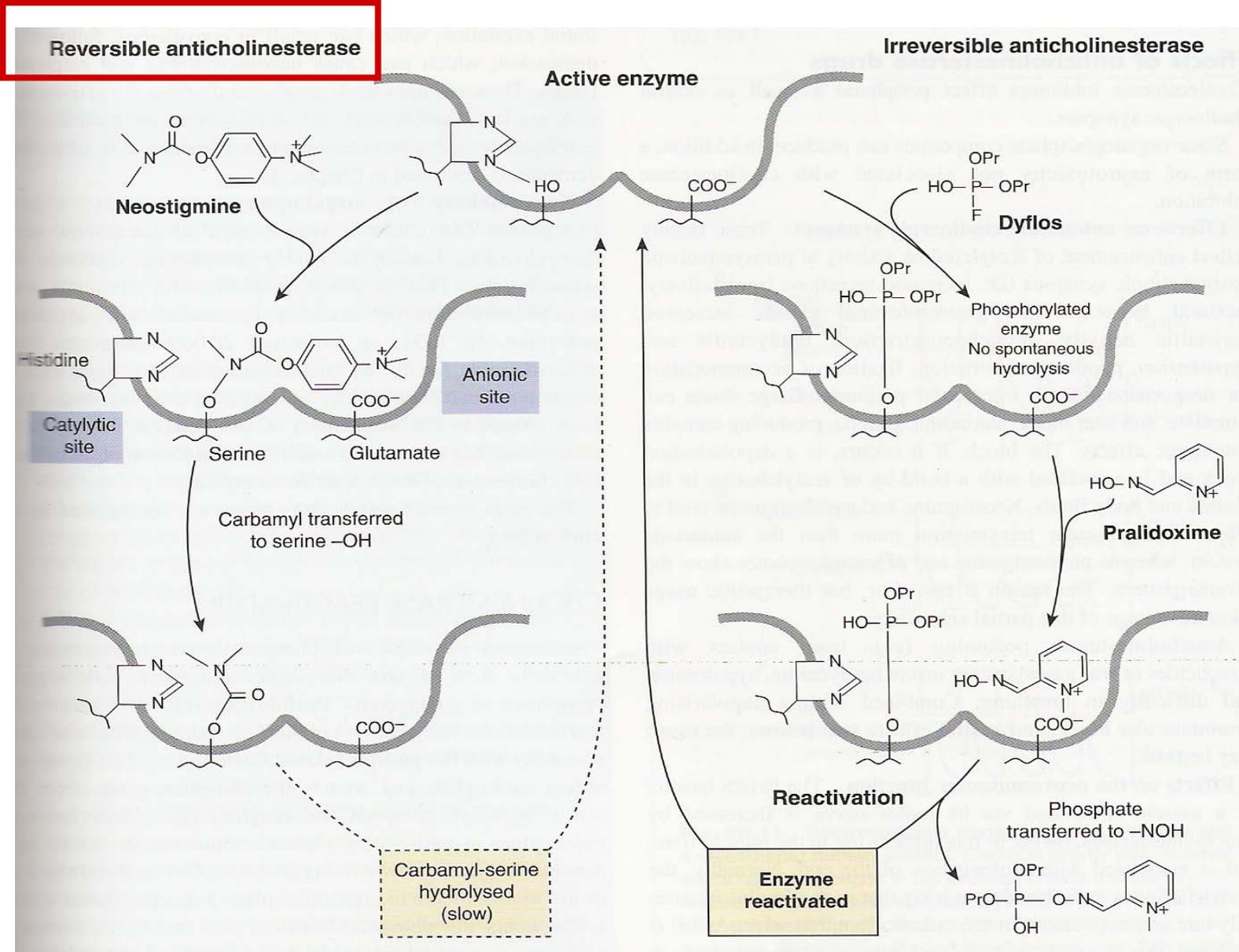
From Grisaru et al. *Eur. J. Biochem.* **264**, 672-686 (1999)

## 3 domaines:

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



# Anticholinestérasés



# 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

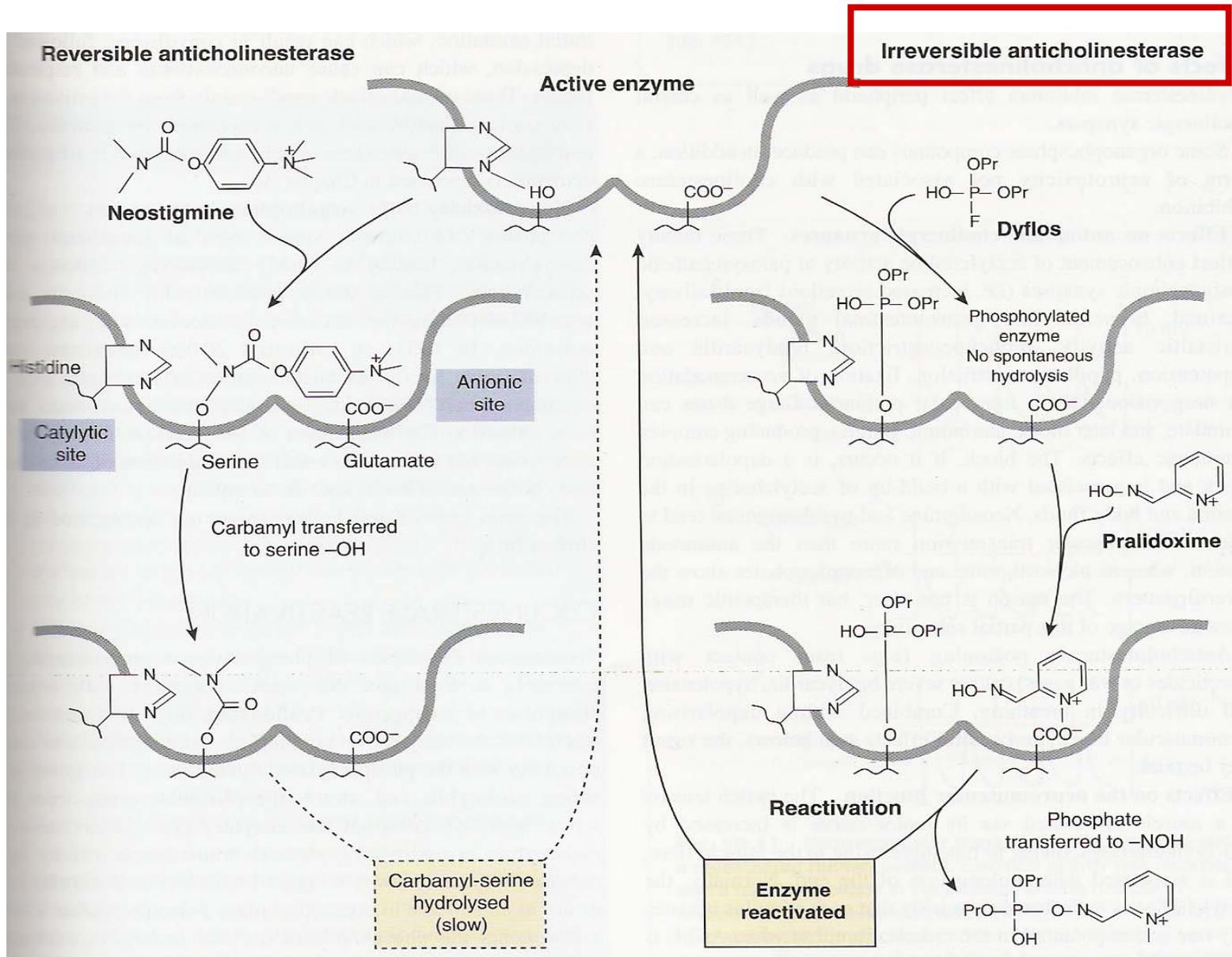
• Esérine/physostigmine (Fève de calabar) -Forte action centrale – renforcement vagal

↻ • Pyridostigmine/ Néostigmine (ammonium 4naire)

↻ • Rivastigmine → voir Ach/SNC

↻ • Galantamine (action sur récepteurs nicotiques)

# Anticholinestérases

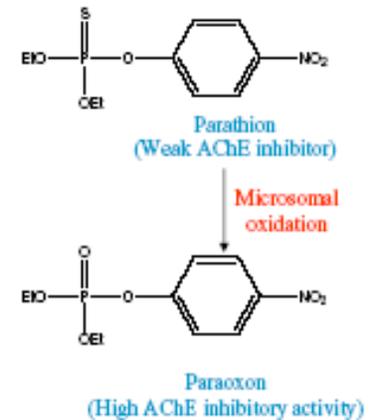
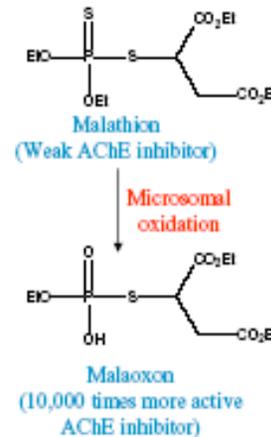


# Autres applications

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

### Malathion :

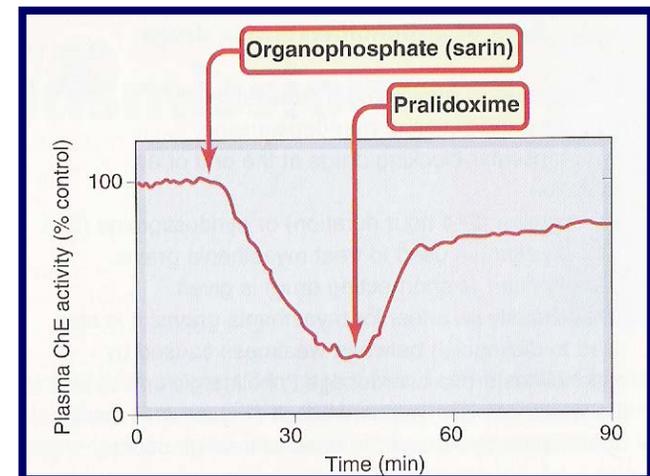
Anti-poux - faible passage transdermique - détoxification par des carboxylestérases (+ efficace que chez l'insecte)



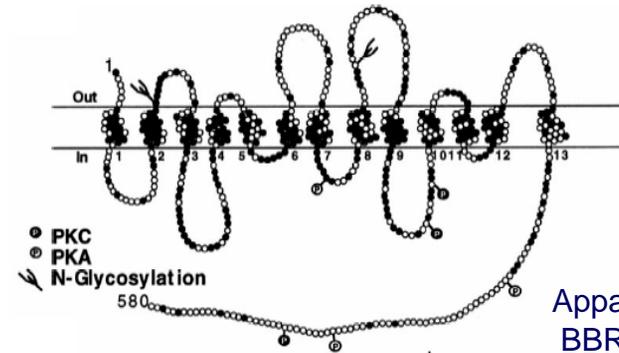
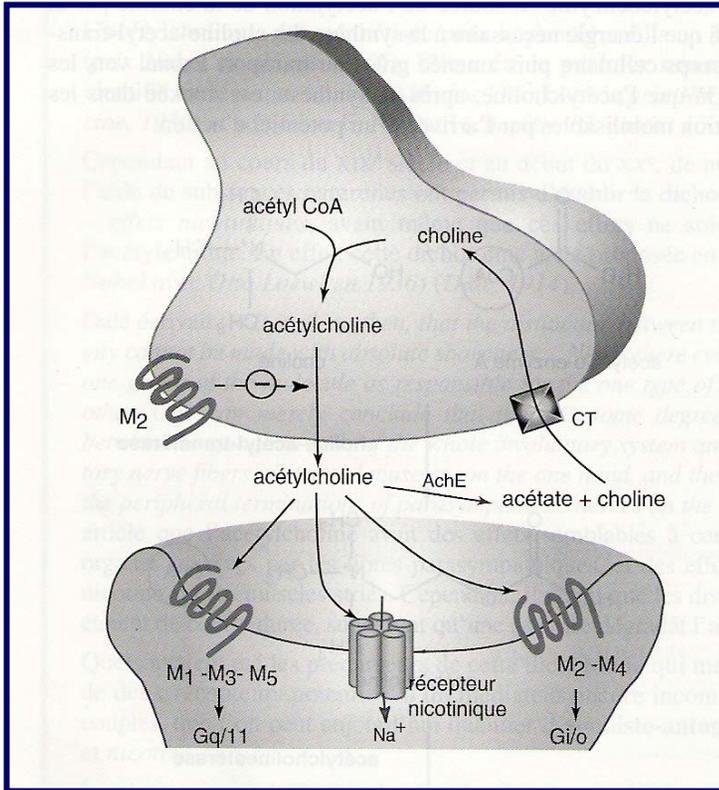
### Gaz de combat :

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

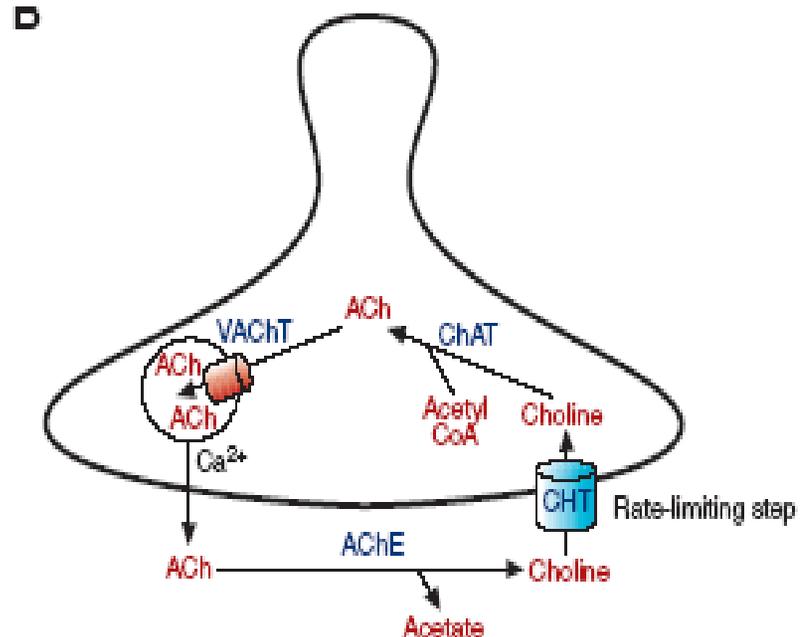
**Détoxification** : atropine et pralidoxime



# Devenir de la choline

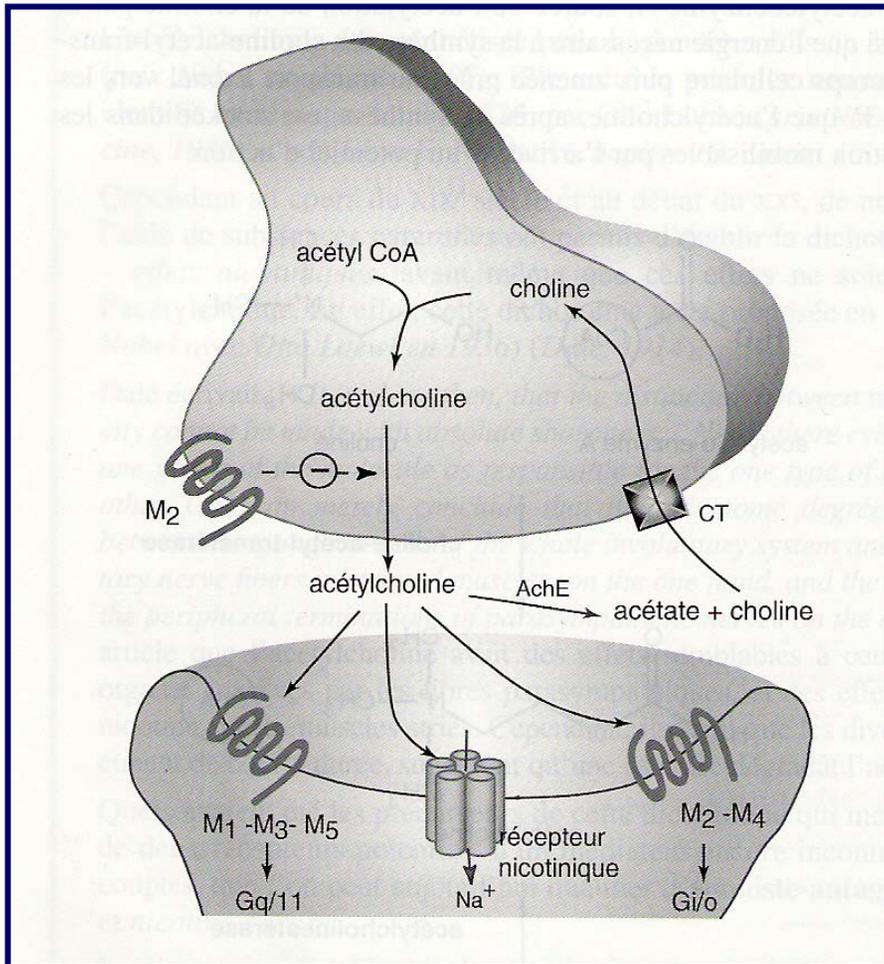


Apparsundaram et al. BBRC. 2000, 276(3):862-7

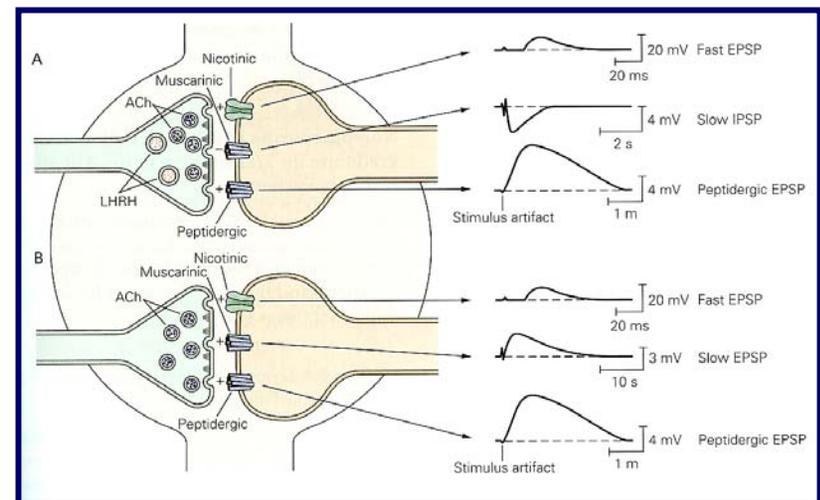


- **Choline transporter**  
Influx de Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, efflux de K<sup>+</sup>
- plus de 50% de la choline est recaptée

# 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

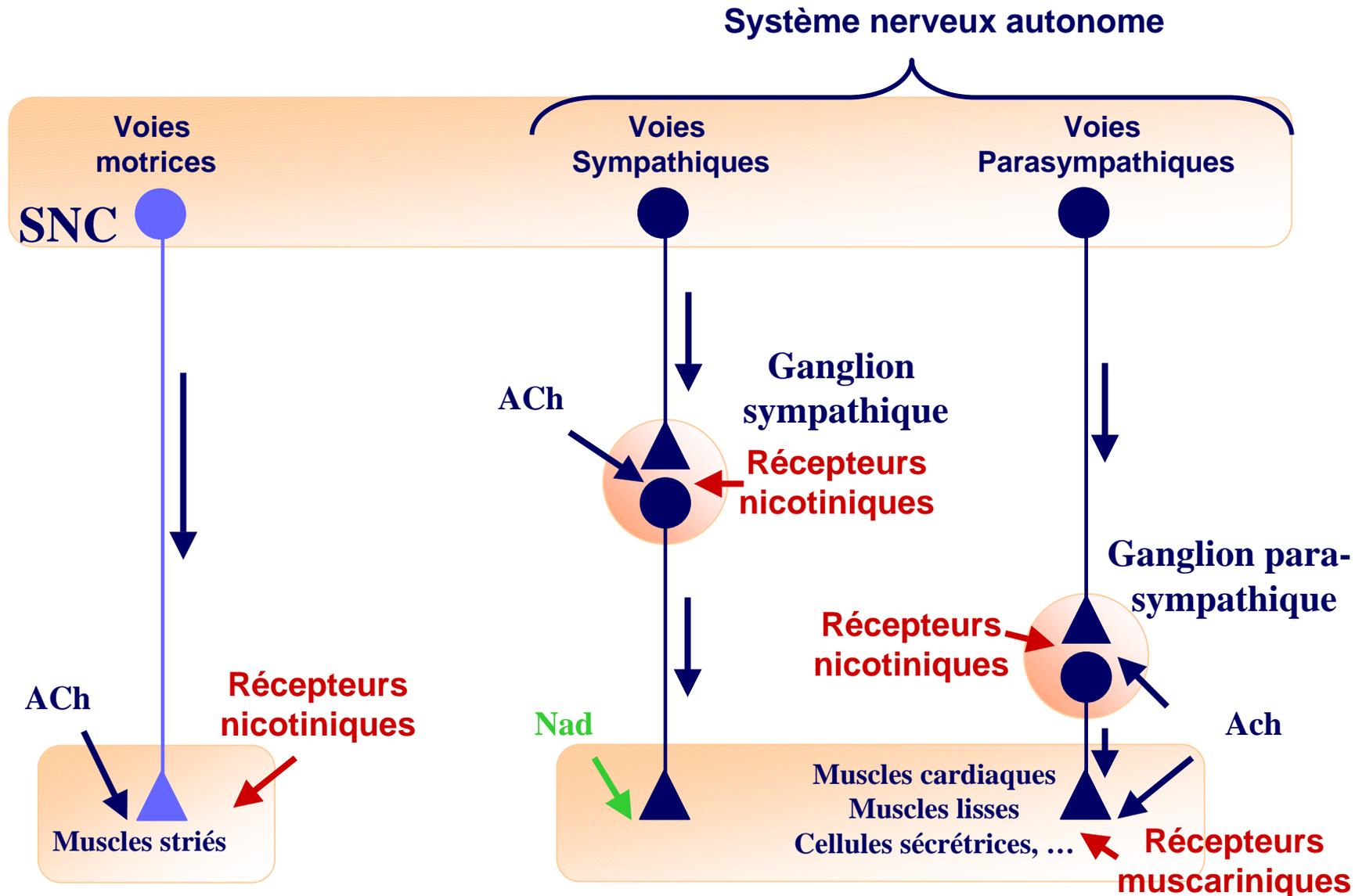
## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiniques

b. Récepteurs et effets muscariniques

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Récepteurs cholinergiques

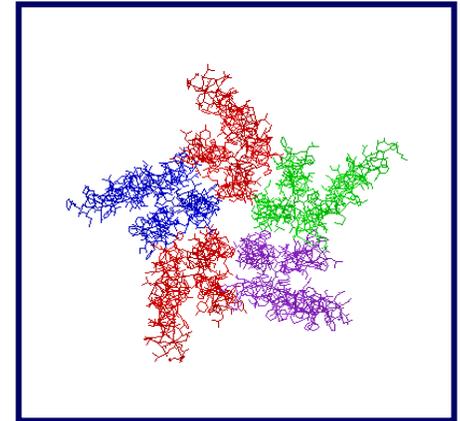


# Récepteurs cholinergiques

---

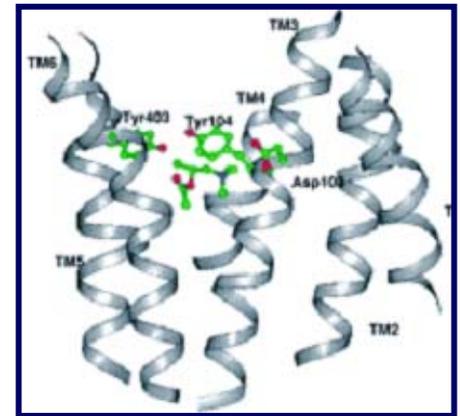
## Nicotiniques :

jonctions neuromusculaires  
ganglions du système 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**

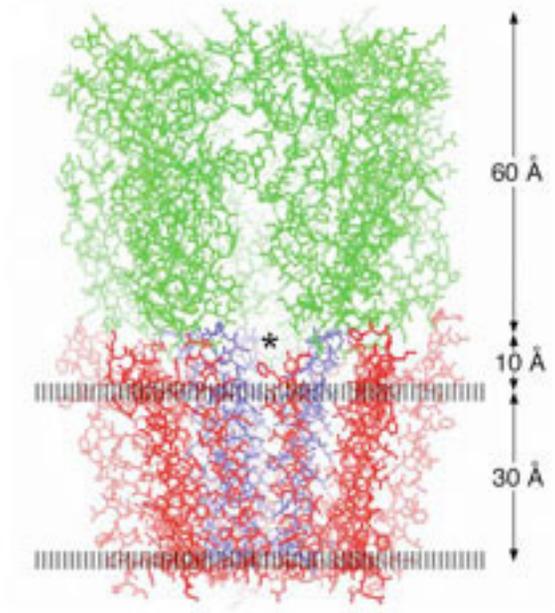
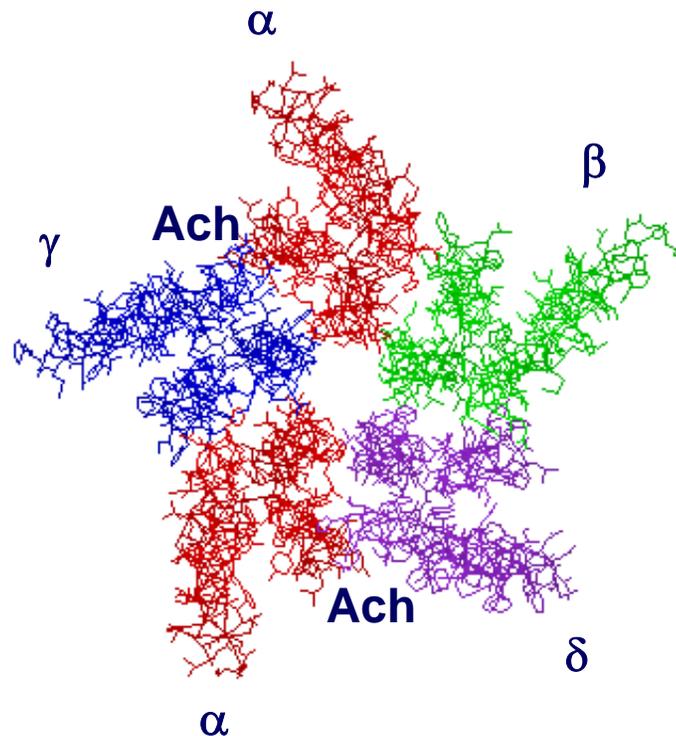
**b. Récepteurs et effets muscariniques**

## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# Les récepteurs nicotiniques

Récepteurs canaux à perméabilité cationique.

Tous les récepteurs nicotiniques sont pentamériques, on retrouve 17 sous-unités différentes ( $\alpha_{1-7, 8, 9-10}$ ,  $\beta_{1-4}$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  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 hétérotrimériques :  $\alpha_4$ ,  $\alpha_7$ ,  $\beta_2$  très présentes dans le SNC et  $\alpha_3$ ,  $\beta_4$  dans les ganglions. Grande perméabilité aux ions  $\text{Ca}^{2+}$ .

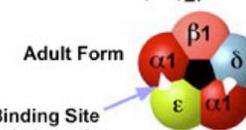
### Heteromeric MuscleAChRs

$(\alpha_1)_2\beta_1\gamma\delta$



### Subunits: $\alpha_1$ , $\beta_1$ , $\gamma$ , $\delta$ , $\epsilon$

$(\alpha_1)_2\beta_1\epsilon\delta$



ACh Binding Site  
At Subunit Interface

### Homomeric Neuronal AChRs

Subunits:  $\alpha_7$ - $\alpha_{10}$   
 $(\alpha_7)_5$



Major Subtype With High Affinity for  $\alpha\text{Bgt}$  in Both Brain and Ganglia

### Heteromeric Neuronal AChRs

Subunits:  $\alpha_2$ - $\alpha_6$ ,  $\beta_2$ - $\beta_4$

$(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$



Major Brain Subtype With High Affinity for Nicotine

Likely Variants

$(\alpha_4)_2(\beta_2)_2\alpha_5$



$(\alpha_4)_3(\beta_2)_2$



$(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$



Major Ganglion Subtype

Likely Variants

$(\alpha_3)_2\beta_2\beta_4\alpha_5$

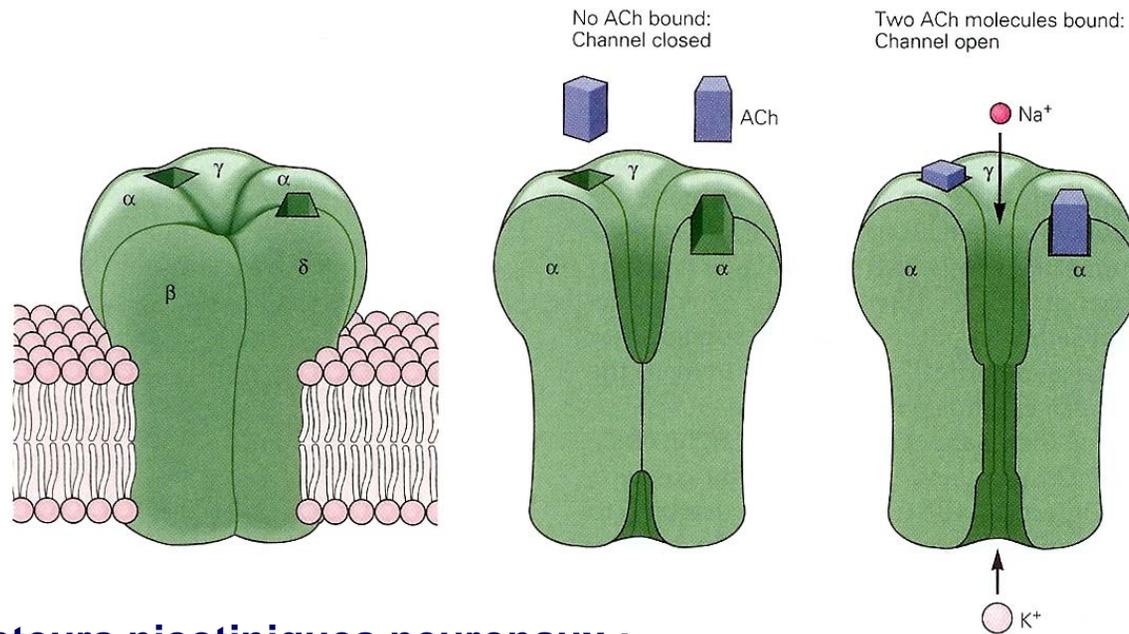


$(\alpha_3)_2(\beta_4)_2\alpha_5$



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

# Les effets nicotiques



Kandel et al., p200

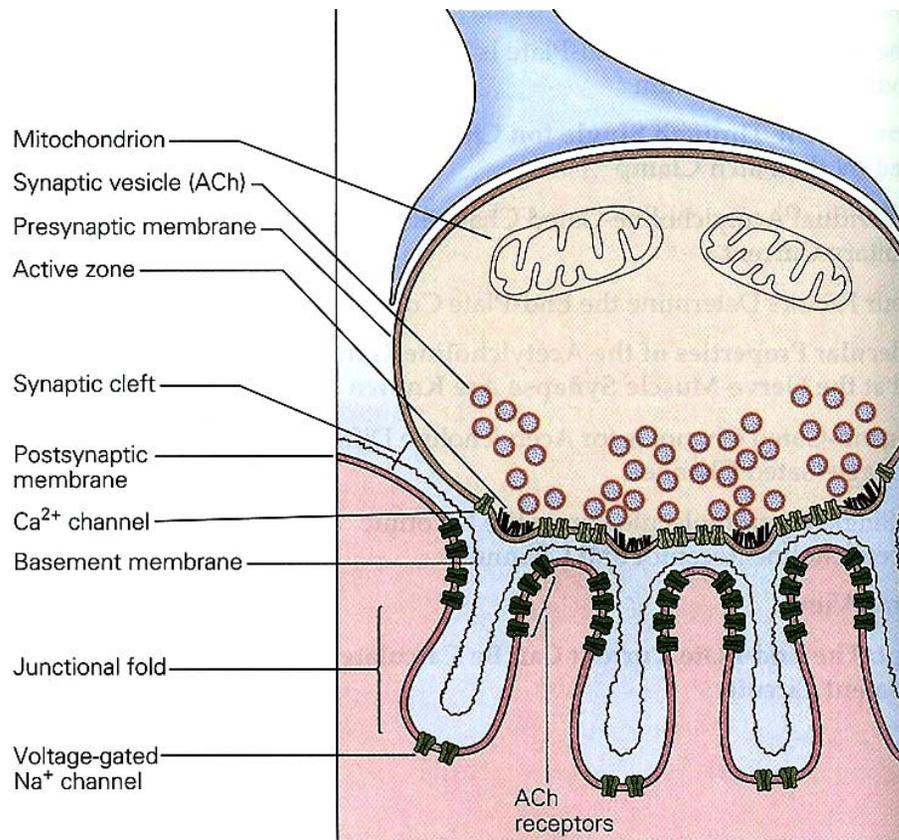
## Récepteurs nicotiques neuronaux :

$\uparrow \text{Na}^+$  ( $\text{Ca}^{2+}$ )  $\rightarrow$  dépolarisation, potentiel postsynaptique exciteur  
 $\rightarrow$  Potentiel d'action axonal exciteur  $\rightarrow$  ouverture des canaux  $\text{Ca}^{2+}$   $\rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+}$   
 $\rightarrow$  exocytose des neuromédiateurs

## Récepteurs nicotiques musculaires :

$\uparrow \text{Na}^+$   $\rightarrow$  dépolarisation  $\rightarrow$  Potentiel d'action sarcolemmal  $\rightarrow$  canaux  $\text{Ca}_v1.1$   $\rightarrow$  RY1  
stimulés  $\rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+}$   $\rightarrow$  troponine C activée  
 $\rightarrow$  contraction du muscle squelettique

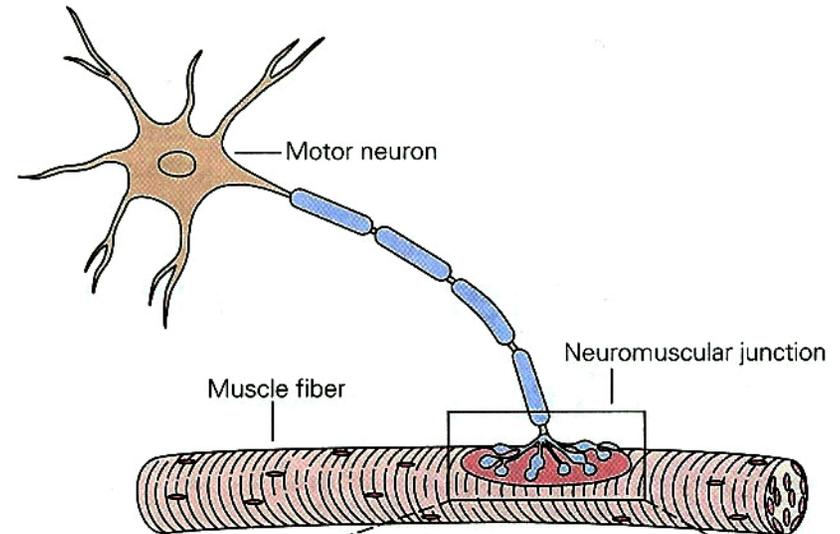
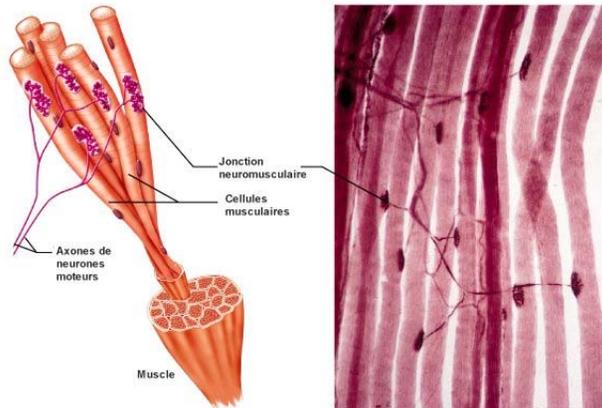
# Jonction neuromusculaire



→ 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 fréquence prolongée.

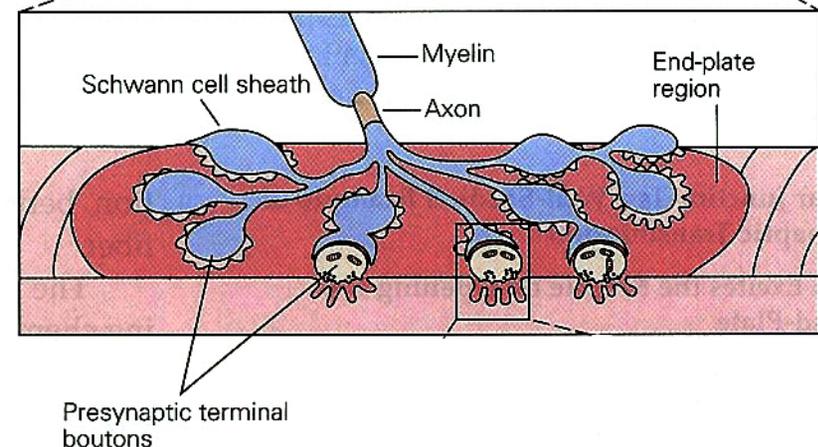
# Jonction neuromusculaire



## Un influx nerveux

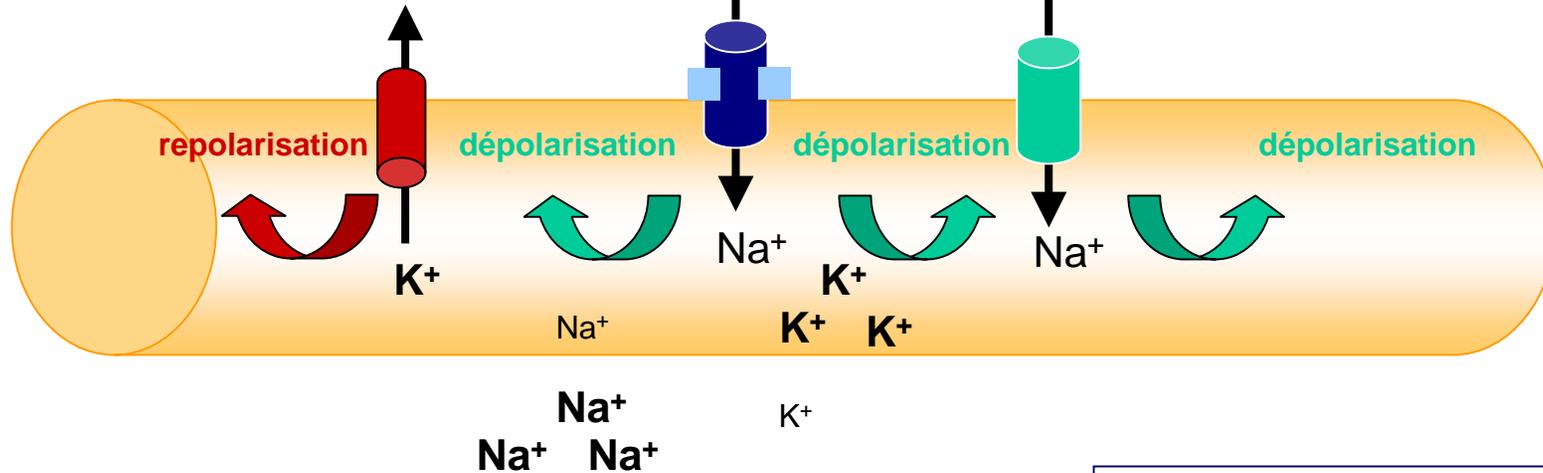
- libération de 300 vésicules
- +/- 3 000 000 molécules d'Ach dont 2/3 vont se lier à des récepteurs musculaires (30 millions /fibre!)
- l'Ach fixée reste pendant +/- 2ms sur son récepteur puis est directement hydrolysée

→ action rapide et brève



# Jonction neuromusculaire

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

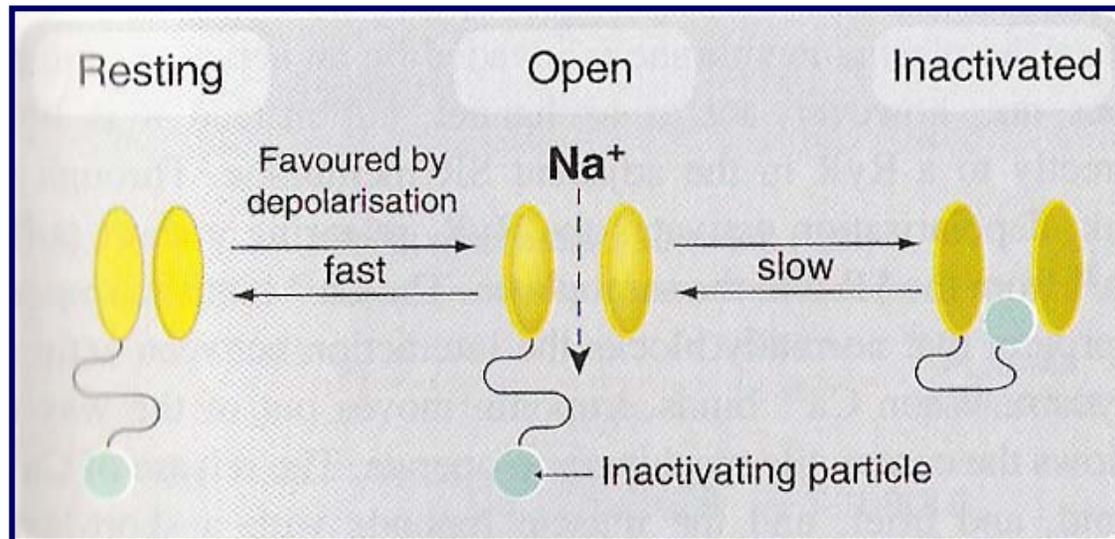
Ordres de grandeur :

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

# Jonction neuromusculaire



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**

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

**➔ Agents non-dépolarisants :**

- antagonistes des récepteurs nicotiques → curare

**Agents dépolarisants:**

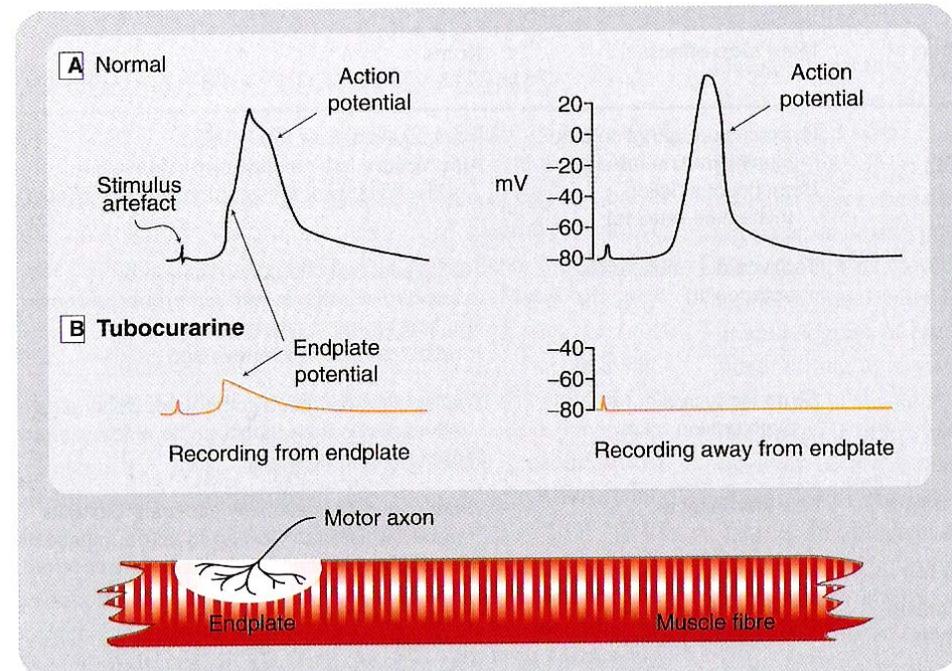
- agonistes des récepteurs nicotiques → succinylcholine

# 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 stimulable!

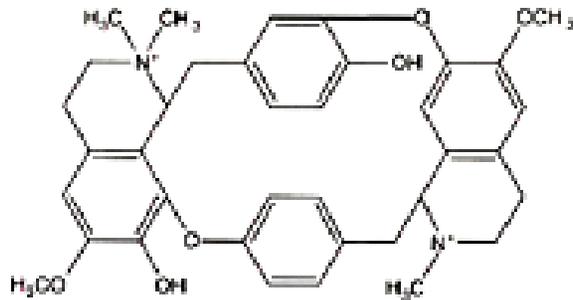
Si 70-80 % des récepteurs sont bloqués → l'ach ne peut plus induire un potentiel d'action

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

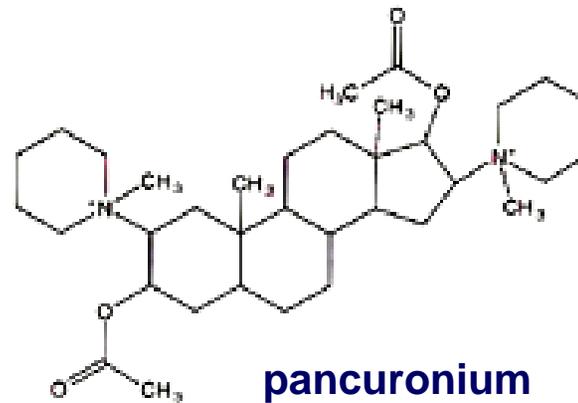


# Antagonistes des récepteurs nicotiques musculaires

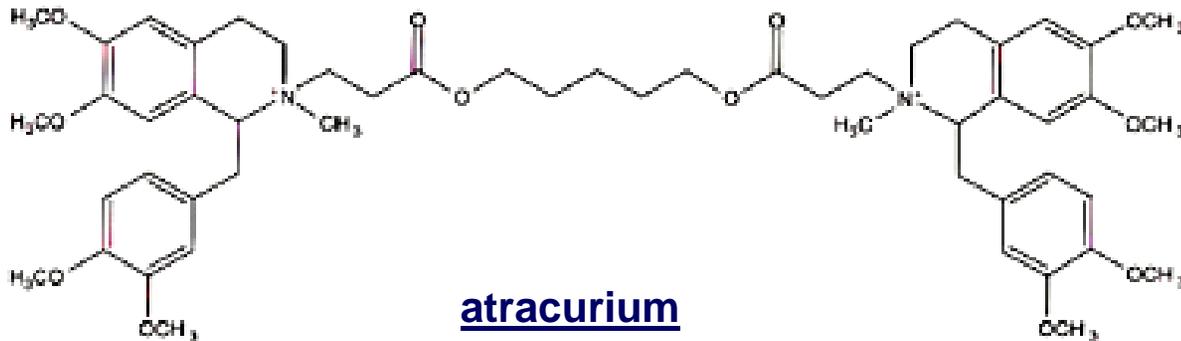
---



**D-tubocurarine**



**pancuronium**



**atracurium**

# Le curare

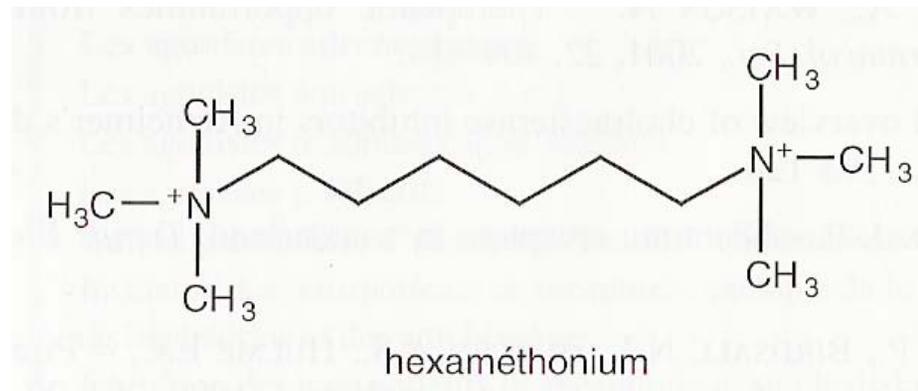
---

- 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 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**

**Agents non-dépolarisants :**

- **antagonistes des récepteurs nicotiniques → curare**



**Agents dépolarisants:**

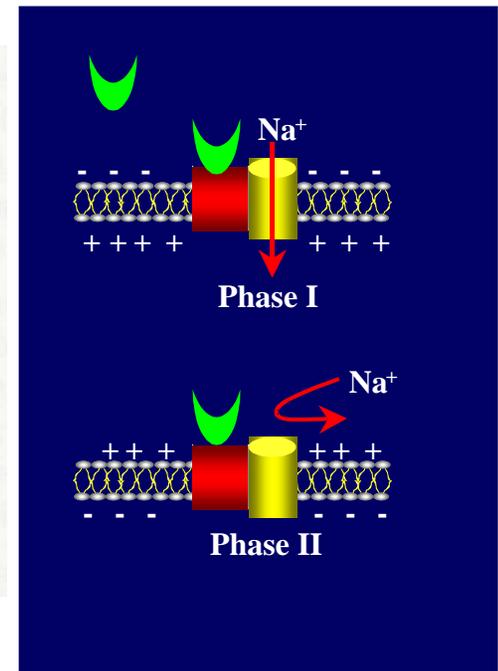
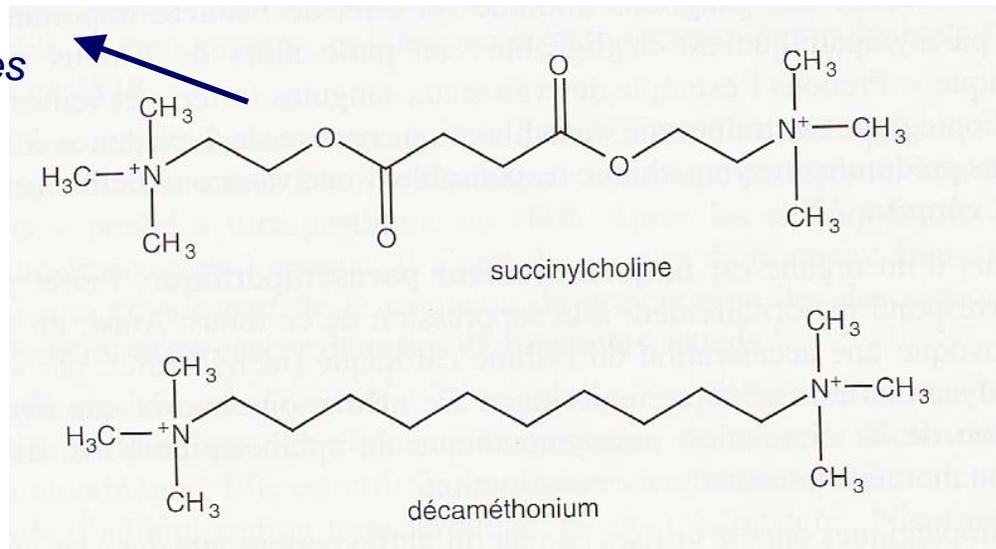
- **agonistes des récepteurs nicotiniques → succinylcholine**

# 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*



# Agonistes des récepteurs nicotiques neuronaux

---

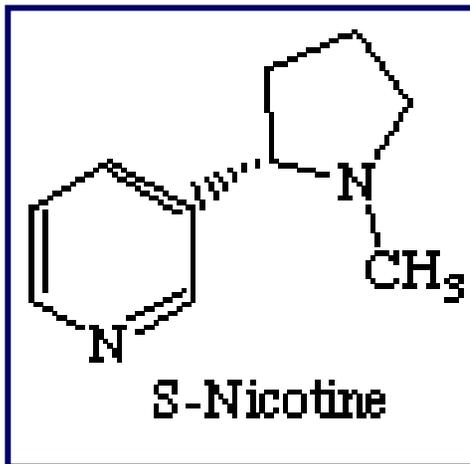
**Stimulants ganglionnaires et gangliolégiques: nicotine et lobéline**

**Stimule le récepteur à faible dose.**

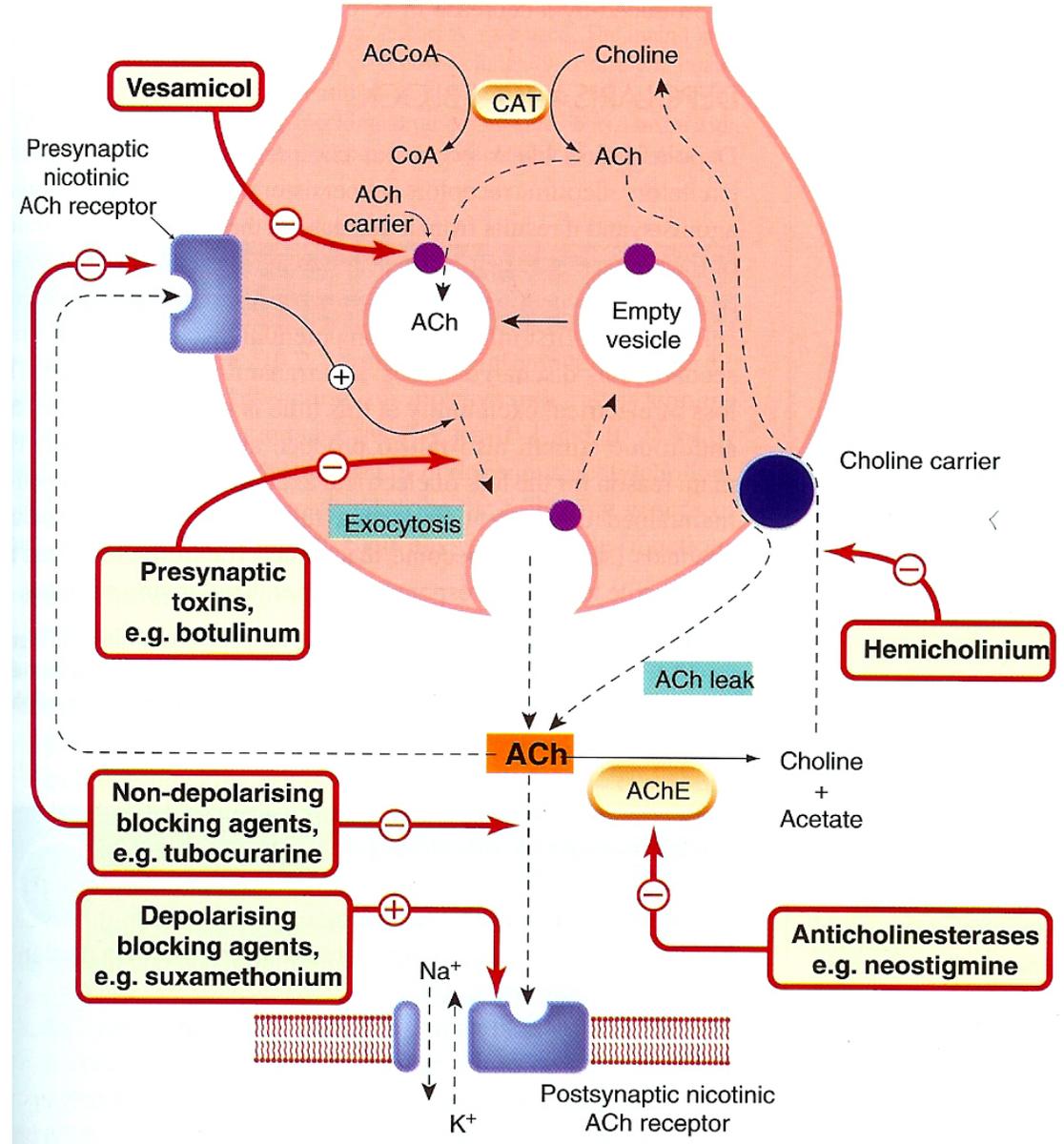
Combinaison d'effet para et orthosympathique  
Stimulant central (attention, mémorisation, anxiolytique, stimule la respiration, induit des vomissements, ...des convulsions).

**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

# 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.

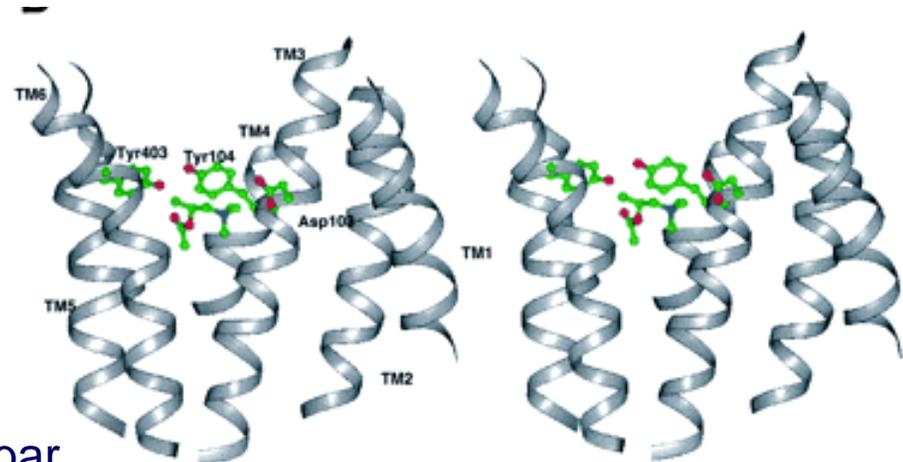
**Localisation:**

Dans le SNC: **M1-M5**

En périphérie:

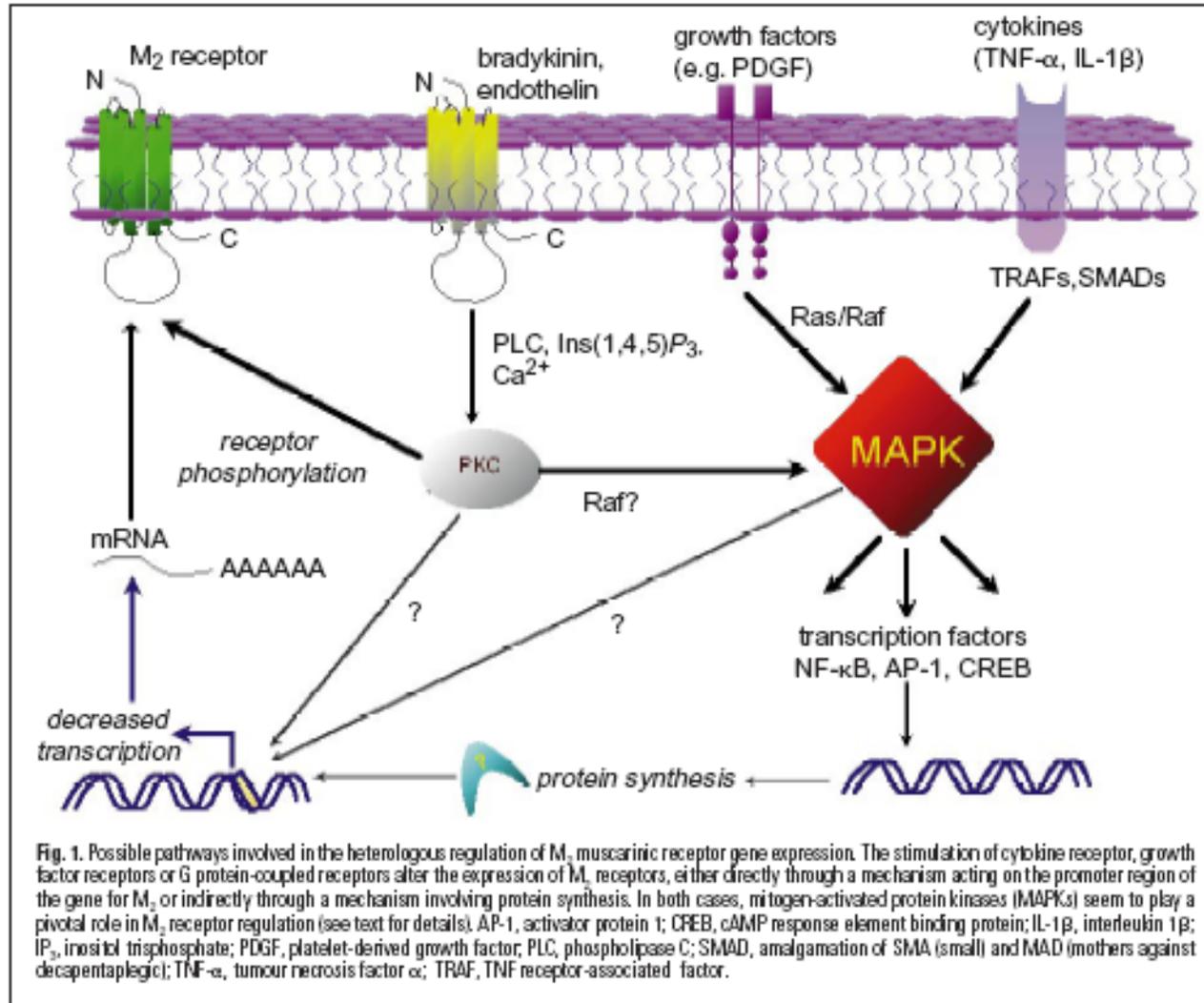
**M1:** ganglions sympathiques et para sympathiques

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

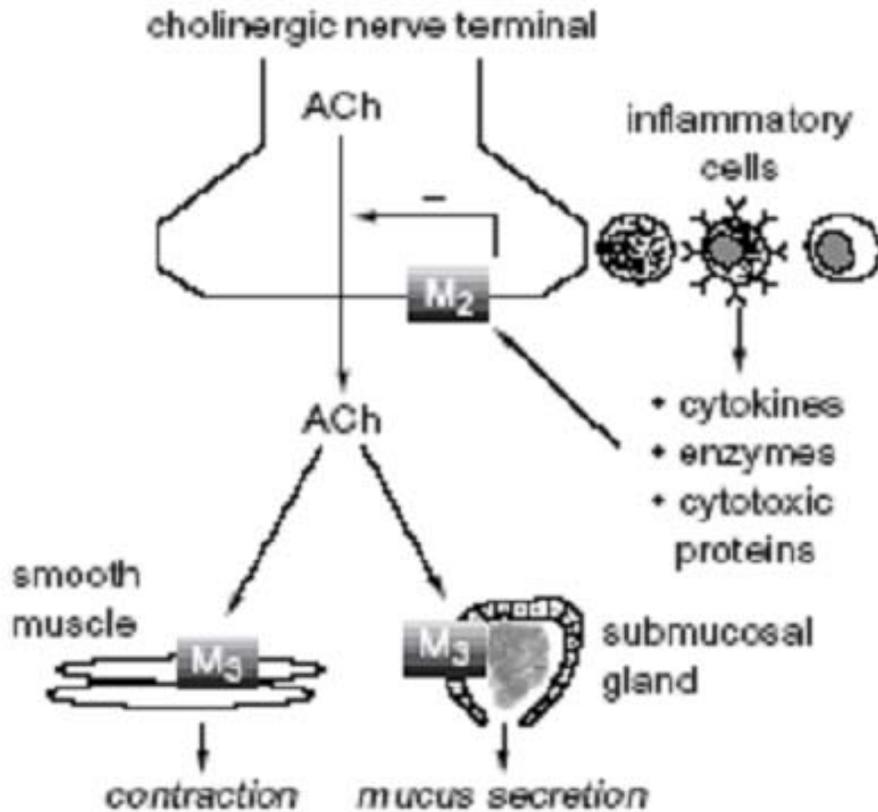


Modèle moléculaire de M<sub>2</sub> mAChR  
Furukawa et al. Mol Pharmacol. 2002 Oct;62(4):778-87.

# Récepteurs muscariniques et régulation



# Les récepteurs muscariniques bronchiques



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

## Récepteurs postsynaptiques:

### Cellules musculaires lisses :

- M<sub>2</sub> → Gi → ↓ cAMP / module négativement la bronchodilatation induite par les récepteurs β<sub>2</sub>
- M<sub>3</sub> → PLC → IP<sub>3</sub> → Ca<sup>2+</sup>/calmoduline → MLCK activée → **Bronchoconstriction**

### Glandes à mucus :

- M<sub>3</sub> → PLC → IP<sub>3</sub> → Ca<sup>2+</sup>/calmoduline → **sécrétion mucus**
- M<sub>1</sub> → régulation sécrétion eau/électrolytes

### Vaisseaux:

- M<sub>3</sub>: **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 → Ca<sup>2+</sup> → Ca<sup>2+</sup>-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 → 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:

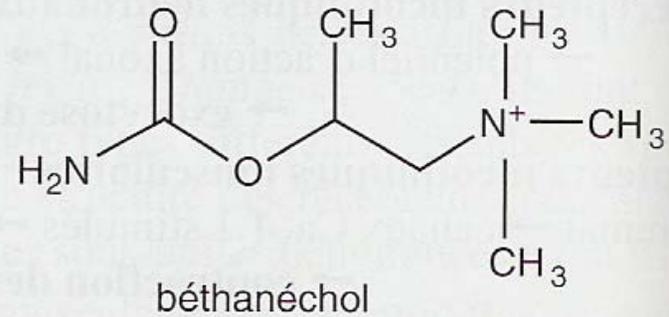
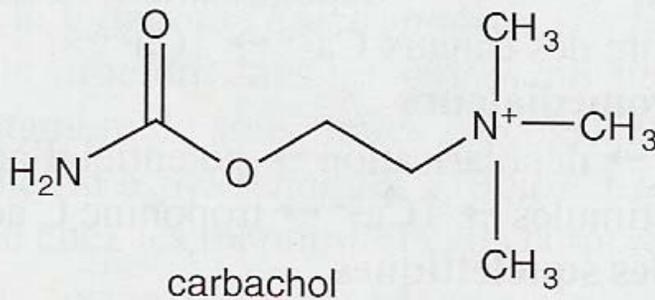
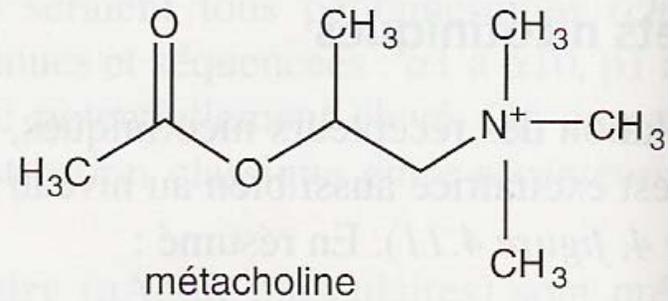
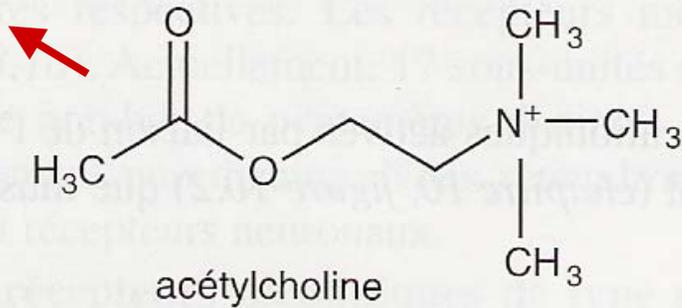
$G_{i\alpha} \rightarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP \rightarrow PKA \text{ inactive} \rightarrow \uparrow \text{conductance } K^+ \rightarrow \text{hyperpolarisation}$   
 $\rightarrow \downarrow \text{potentiel d'action}$

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

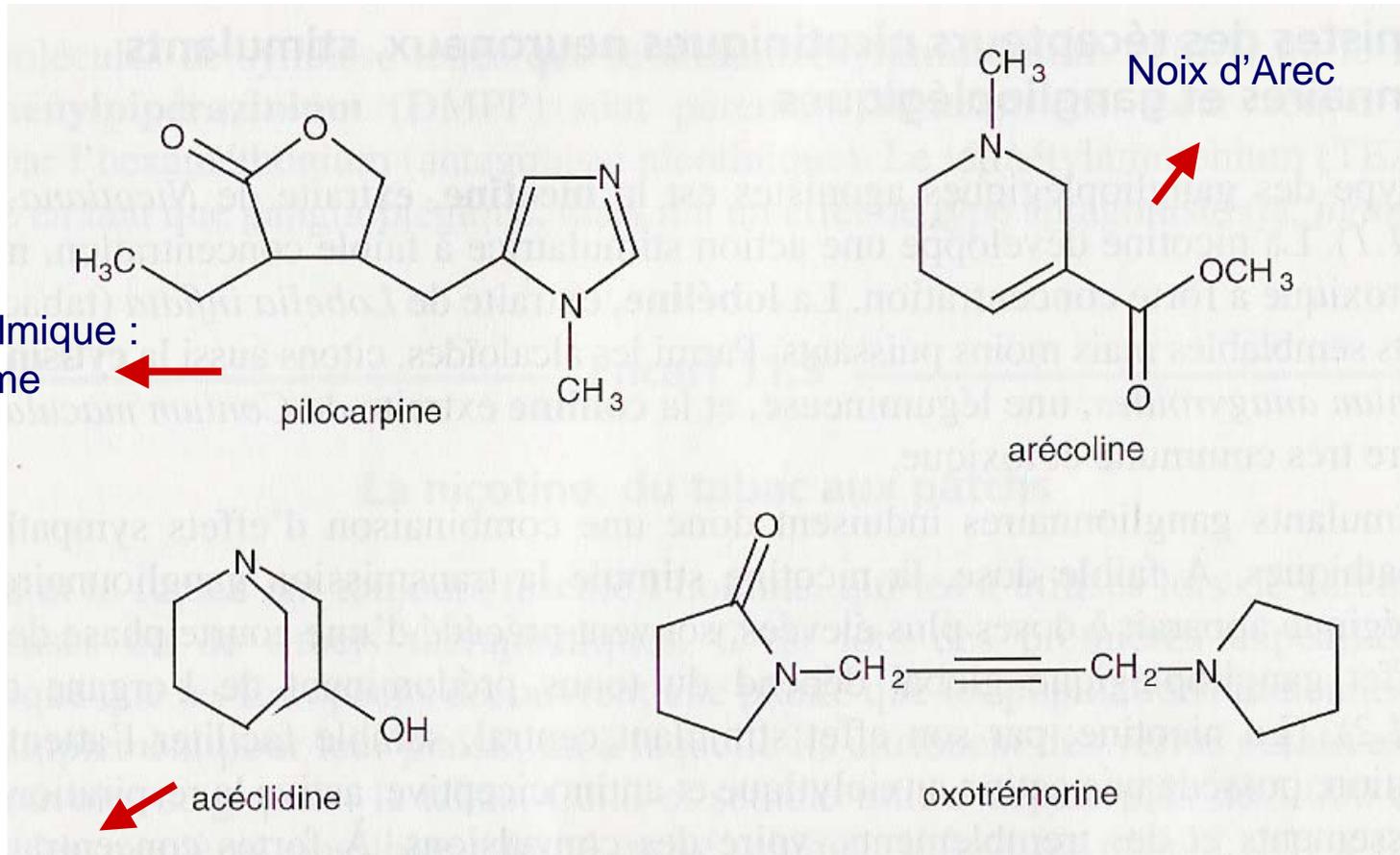
Usage ophtalmique



Usage ophtalmique

Anti-muscarinique

# Les agonistes muscariniques



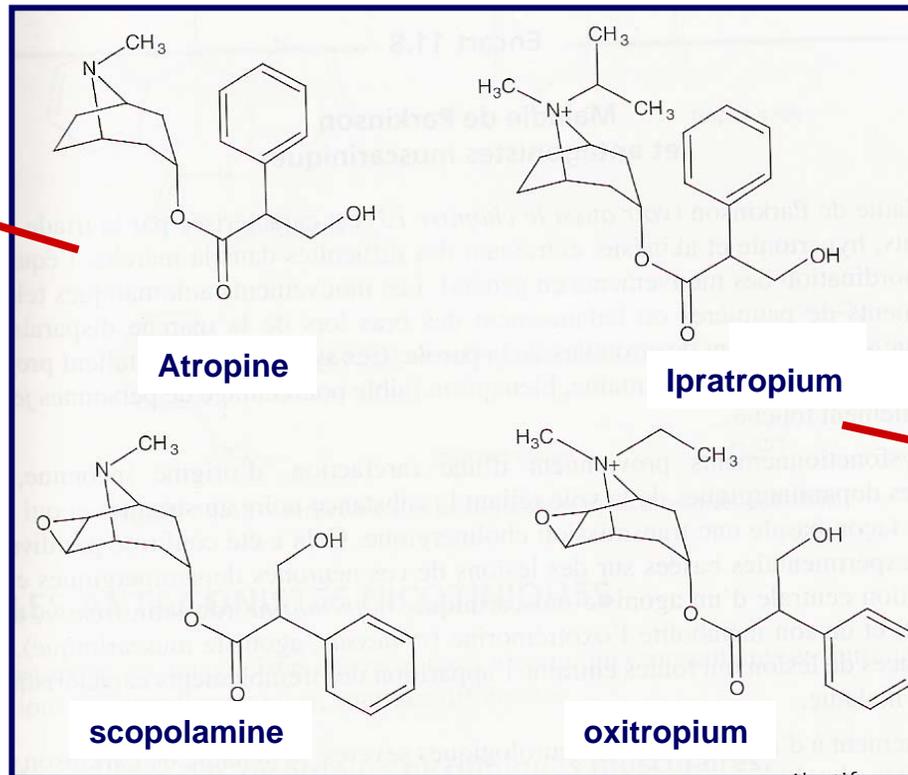
Usage ophtalmique :  
glaucome

Noix d'Arec

Usage ophtalmique :  
glaucome

# Les antagonistes muscariniques

Usage ophtalmique  
Trouble de la  
conduction



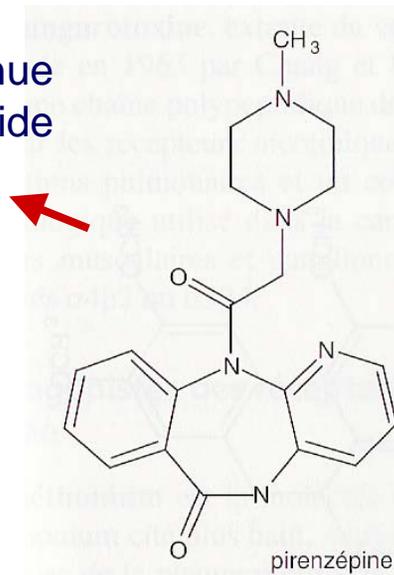
Médicaments de  
l'asthme et de la  
BPCO

*Atropa  
Belladonna*

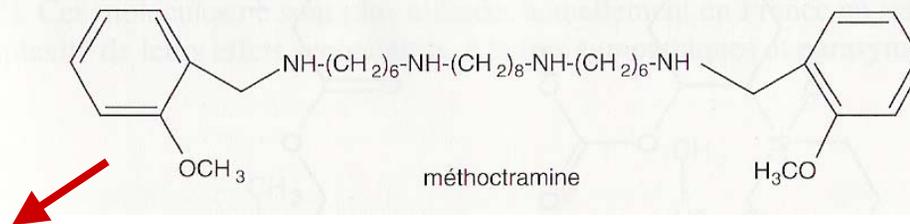
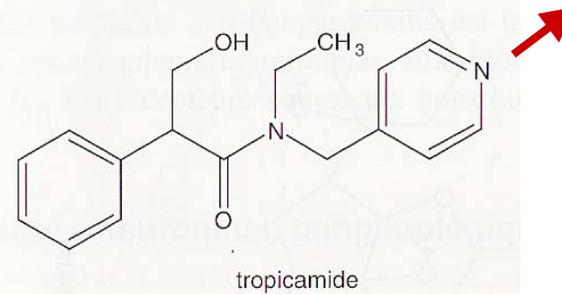


# Les antagonistes muscariniques sélectifs

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



**Anti M4:** mydriatique

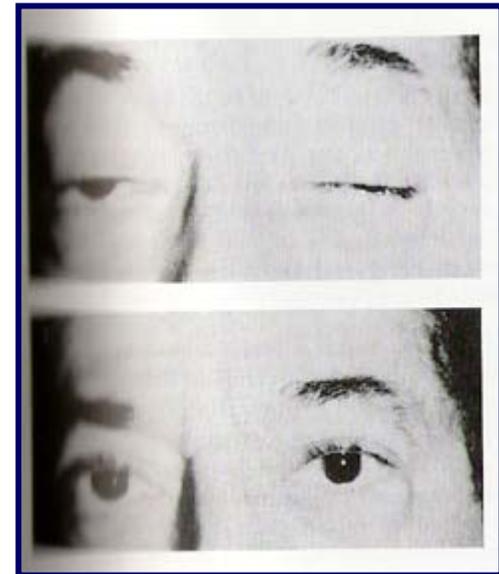
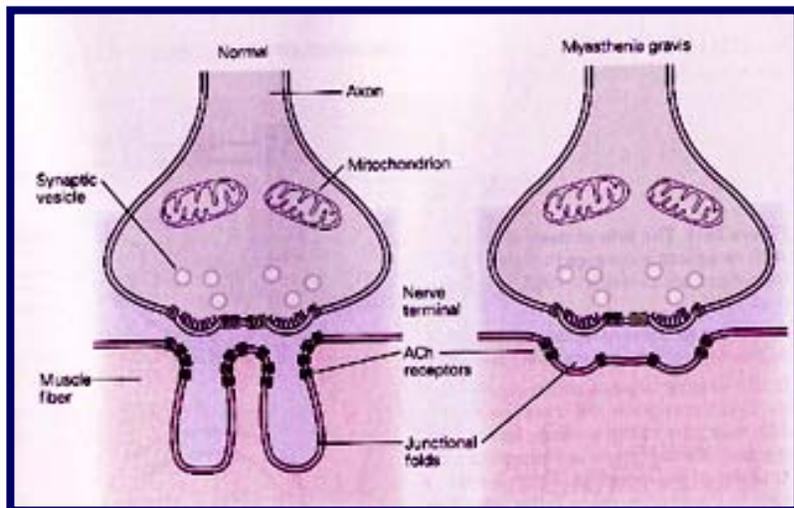


**Anti M2 (expérimental)**

# 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.



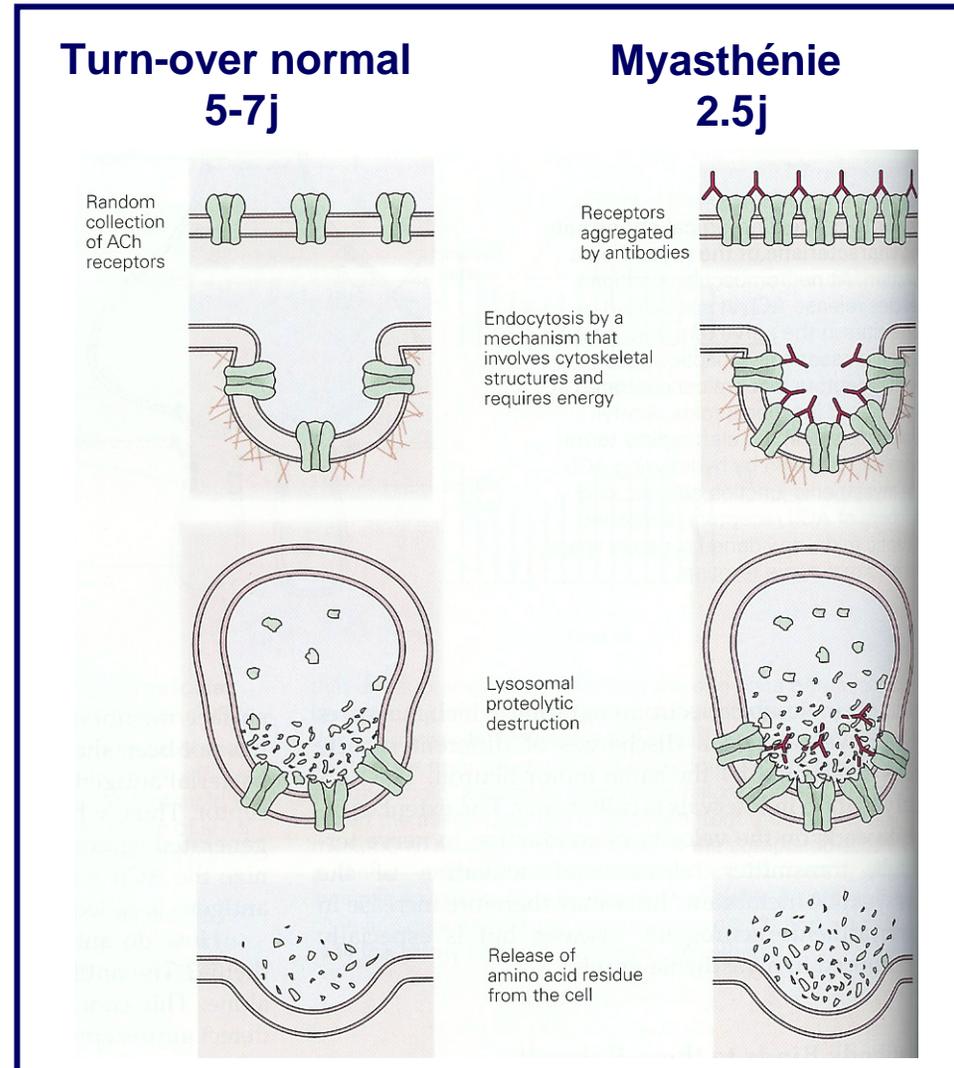
# Pathologie associée à une perturbation de la transmission cholinergique

→ 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 nicotiques au niveau des jonctions.

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

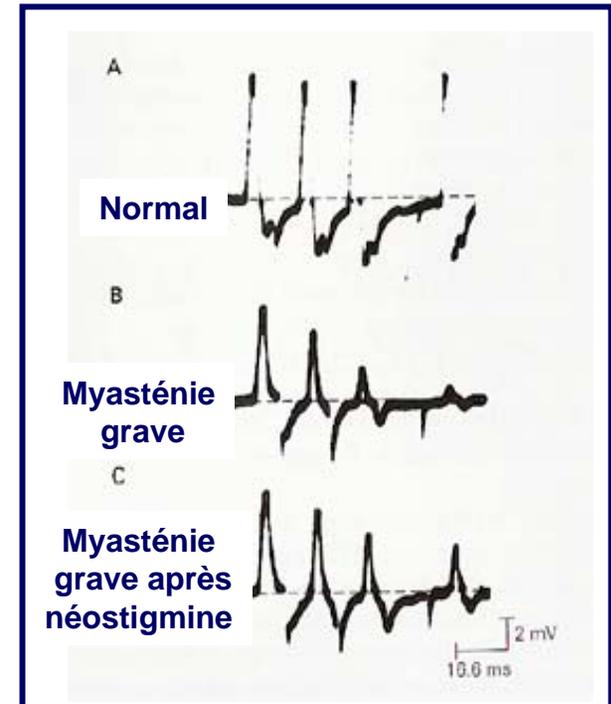
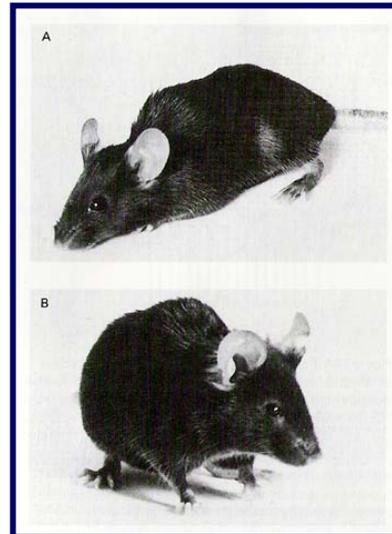
Kandel et al., figure 16.7



# Myasthénie grave

## Approche thérapeutique:

- anticholinestérases (Neostigmine) → approche symptomatique
- thymectomie (par diminution de la source antigénique: nombreux récepteurs nicotiques 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

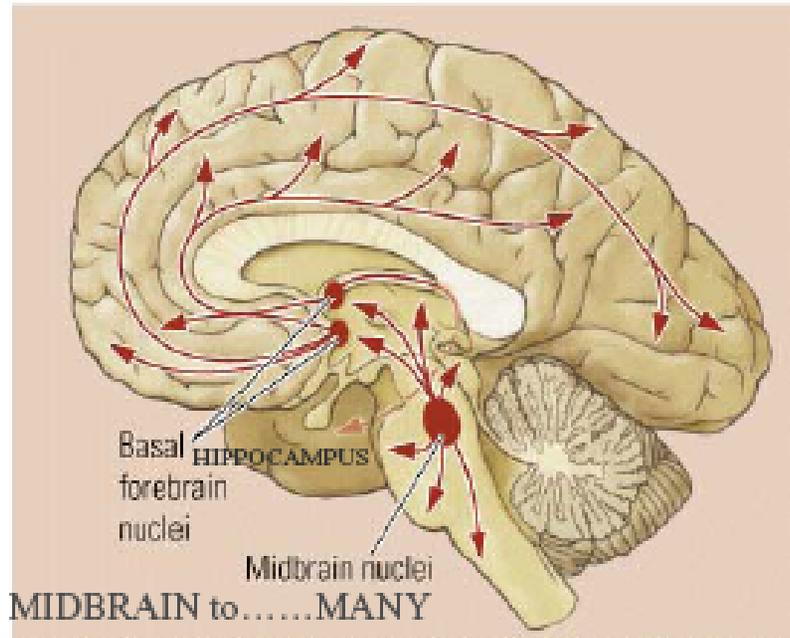
## 4. Les récepteurs

a. Récepteurs et effets nicotiniques

b. Récepteurs et effets muscariniques

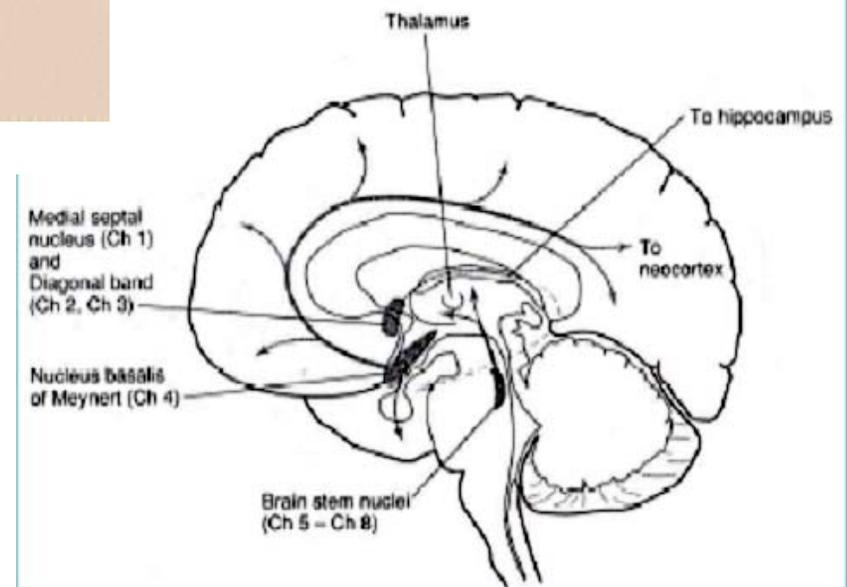
## 5. Transmission cholinergiques /SNC

# 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, ..**

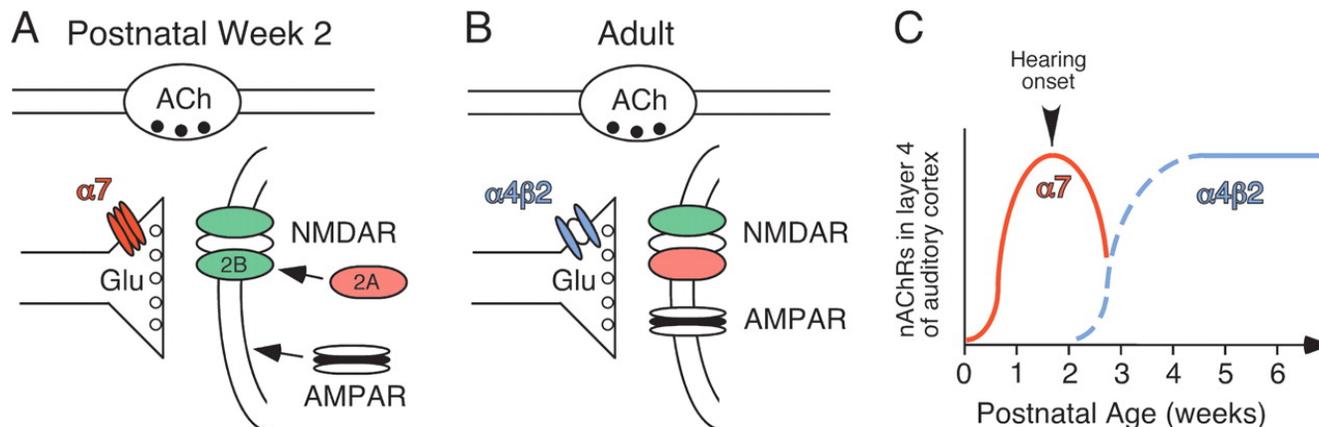
# Les récepteurs cholinergiques du SNC

## Muscariniques :

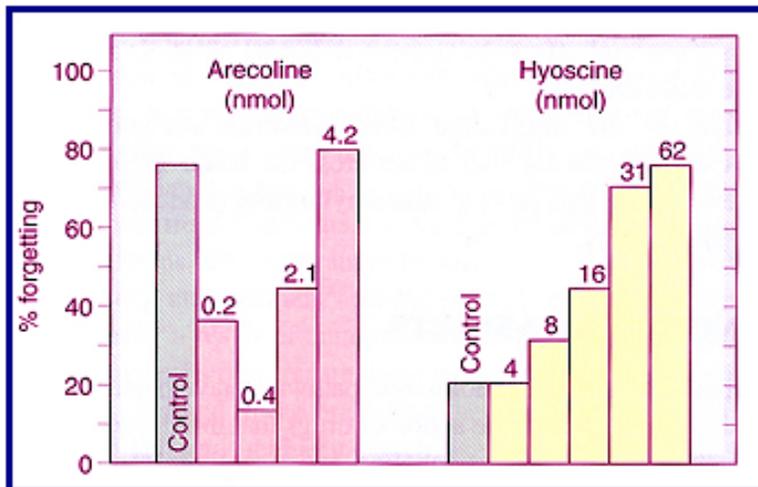
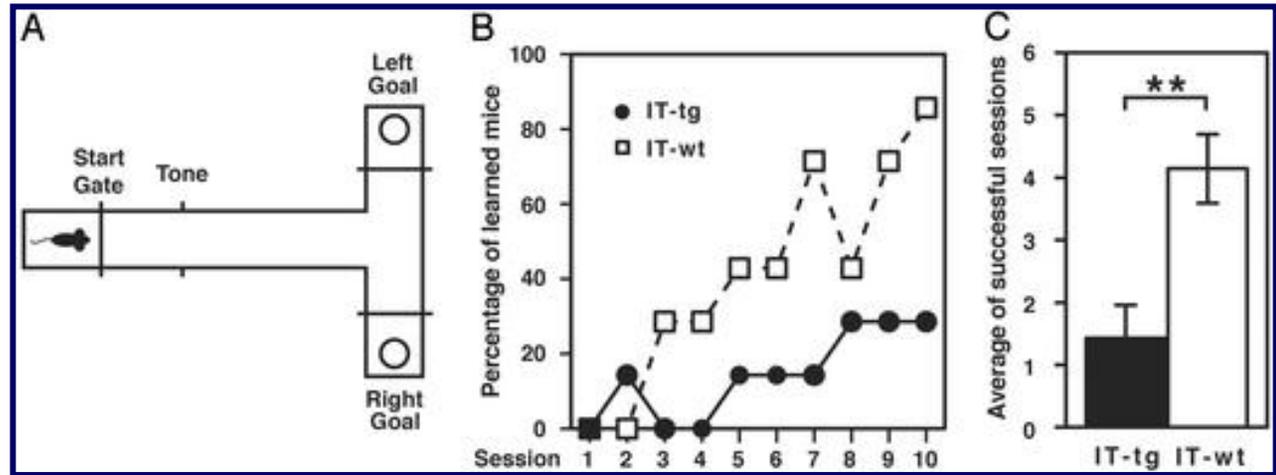
M1-M2-M4 → modulation de l'excitabilité neuronale, plasticité synaptique, régulation de la libération d'Ach  
Neuromodulateur

## Nicotiniques :

Majoritairement: hétérotrériques  $\alpha 4\beta 2$  (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



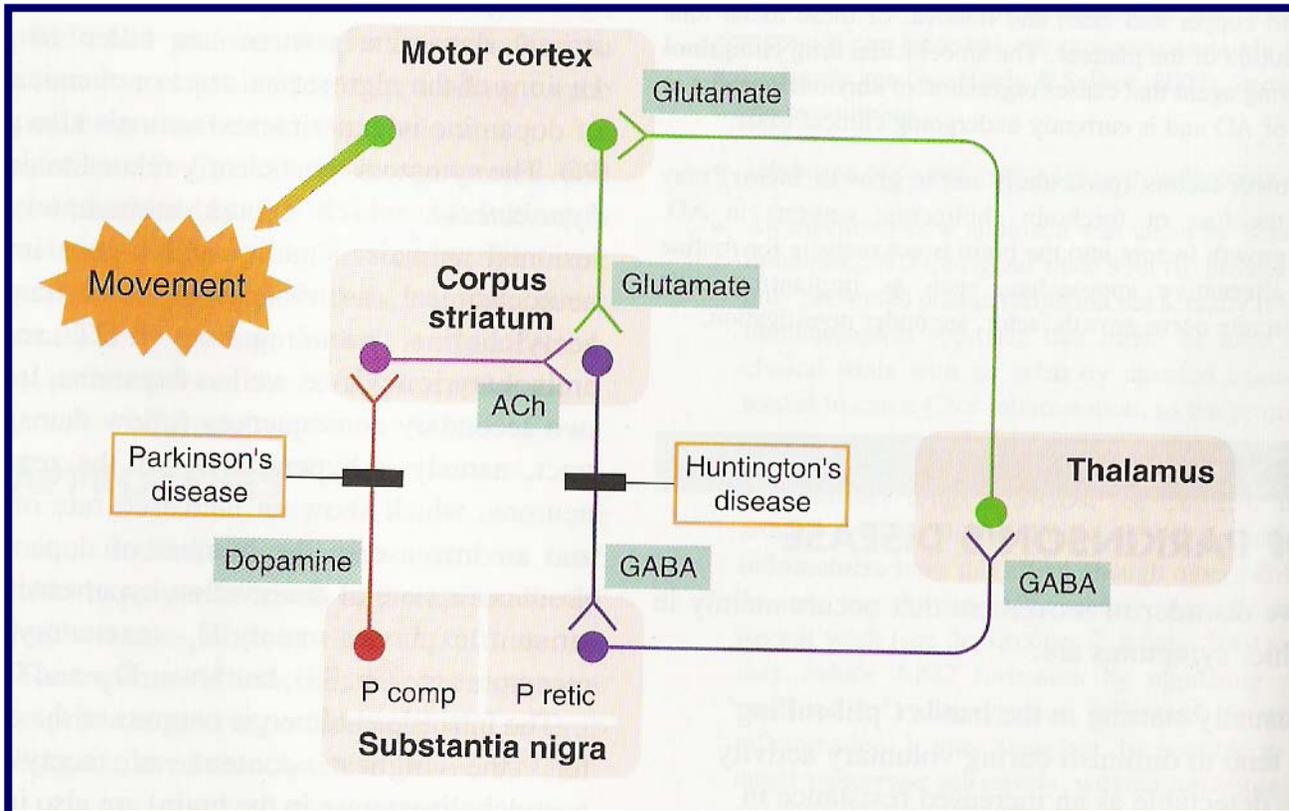
# Acétylcholine et apprentissage



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



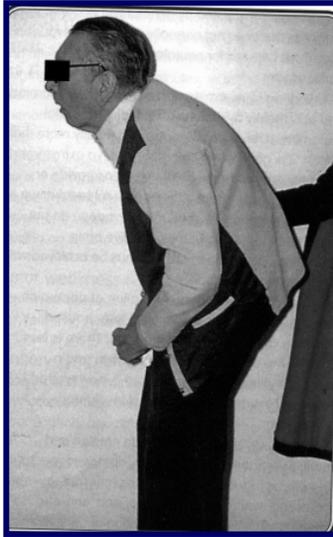
## • Triades :

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

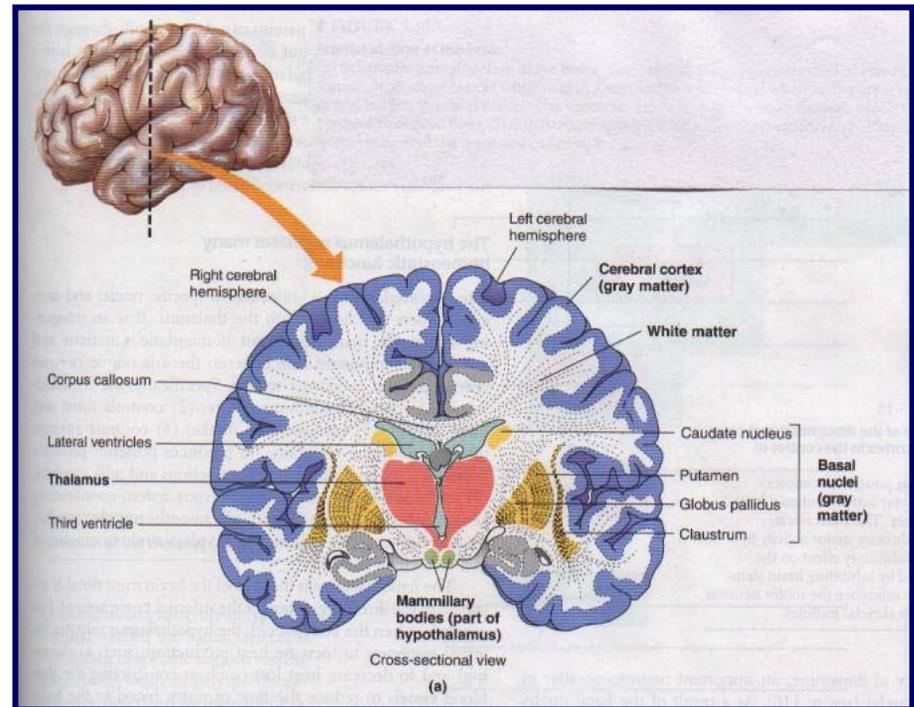


## Boucles de rétrocontrôle:

Voies directes et indirectes  
Balance excitation/inhibition

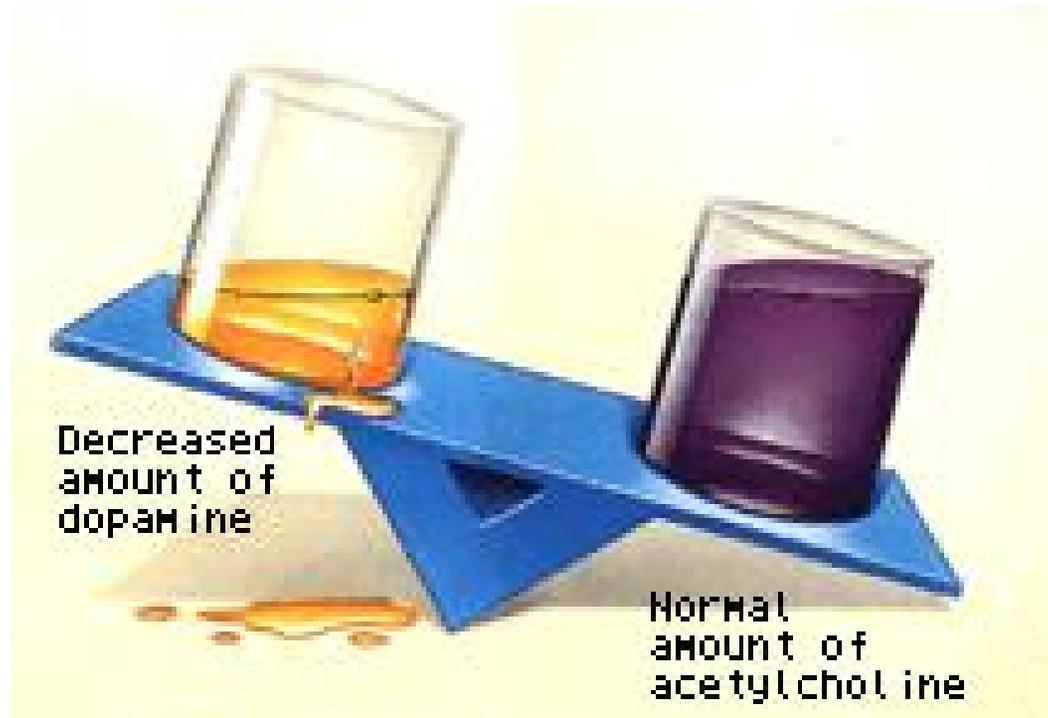
## Neurotransmetteurs :

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

# 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

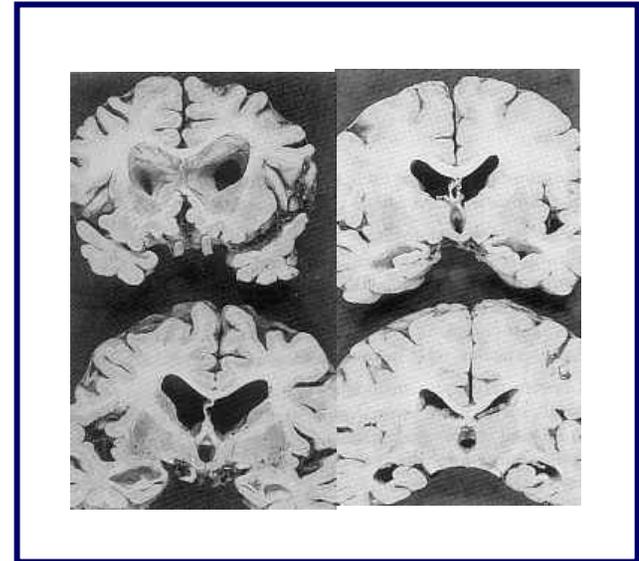
# Maladie d'alzheimer et Ach

---

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

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

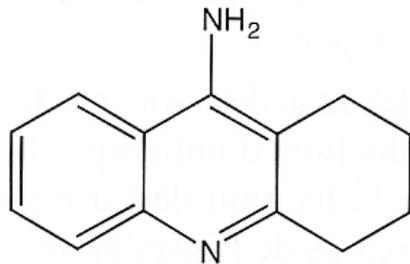
**Dégénérescence neurofibrillaire**: accumulation de filaments anormaux constitués de la protéines Tau (t) phosphorylées.



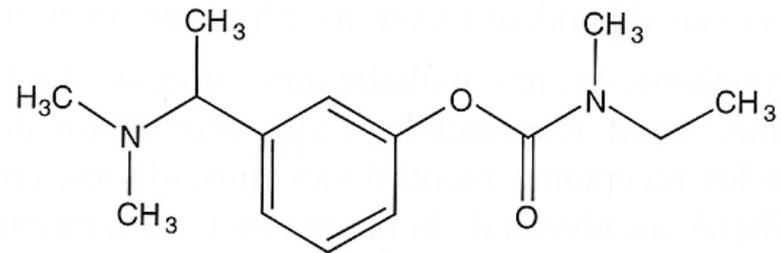
→ Diminution dramatique des neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal qui innervent l'hippocampe et le neocortex.  
 → Perte de la mémoire et des capacités cognitives

# Maladie d'alzheimer et Ach

---

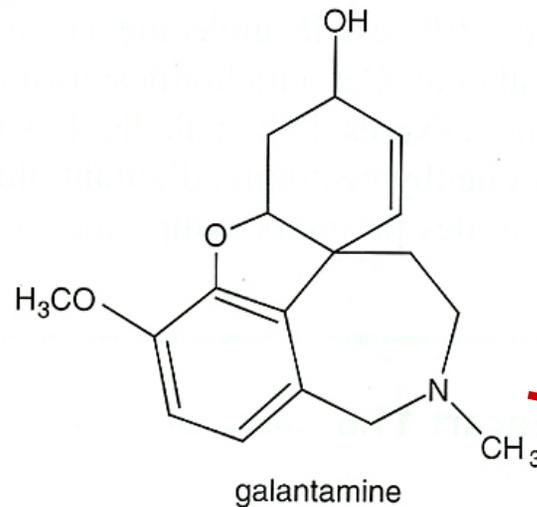


tacrine



rivastigmine

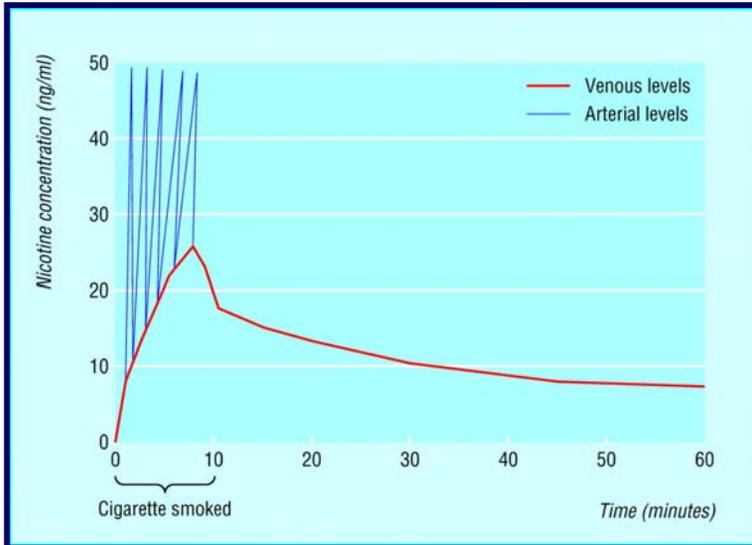
**Inhibiteurs  
d'acétylcholinestérase**



galantamine

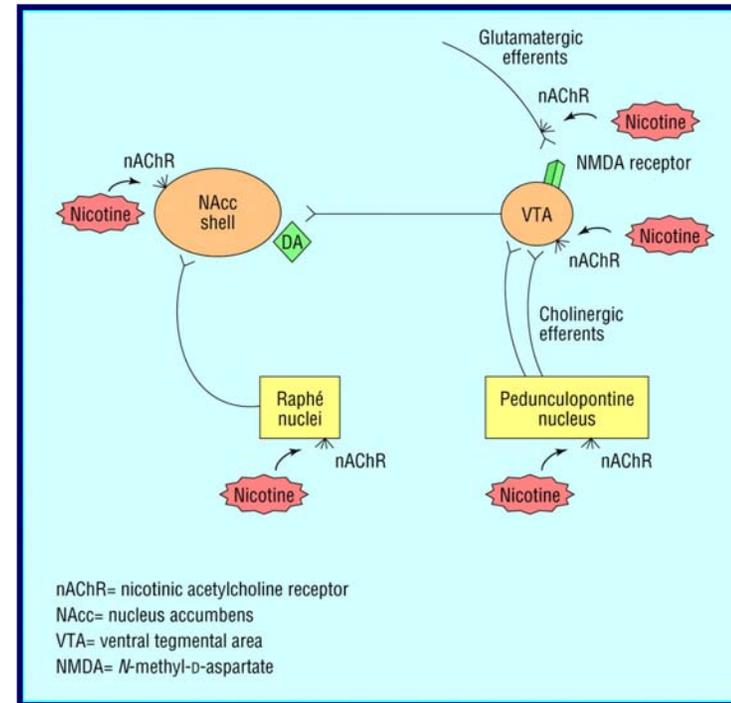
→ Action sur les  
récepteurs nicotiniques

# Nicotine et cigarette



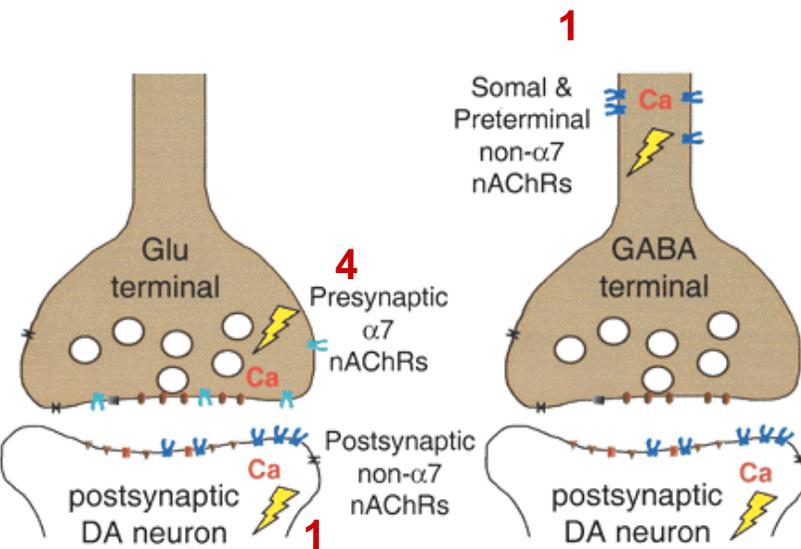
→ Cerveau : 10 -16 sec  
(plus rapide qu'une intraveineuse)

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



Pathways of nicotine reinforcement and addiction.

# Nicotine et addiction



1. La nicotine active les récepteurs nicotiques de type  $\beta 2^*$   
 → 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