

Système Nerveux Autonome « Système Parasymphathique »

Plan du cours

- 1. Introduction**
 - 1.1.** Organisation du système parasymphathique
 - 1.2.** Transmission cholinergique
 - 1.3.** Métabolisme de l'acétylcholine
- 2. Récepteurs cholinergiques**
 - 2.1.** Récepteurs muscariniques
 - 2.1.1.** Localisation et effets pharmacologiques
 - 2.2.** Récepteurs nicotiniques
 - 2.2.1.** Localisation et effets pharmacologiques
- 3. Classification des médicaments du domaine cholinergique**
 - 3.1.** Récepteurs muscariniques
 - 3.1.1.** Parasymphathomimétiques (muscariniques)
 - 3.1.1.1.** Parasymphathomimétiques directs
 - 3.1.1.2.** Parasymphathomimétiques indirects
 - 3.1.2.** Parasymphatholytiques (atropiniques)
 - 3.2.** Récepteurs nicotiniques
 - 3.2.1.** Excitoganglionnaires
 - 3.2.2.** Ganglioplégiques
 - 3.2.3.** Curares
 - 3.2.3.1.** Propriétés pharmacologiques
 - 3.2.3.2.** Curares non dépolarisants
 - 3.2.3.3.** Curares dépolarisants
 - 3.2.3.4.** Substances curarisantes

1. Introduction

1.1. Organisation du système parasympathique

- Les fibres préganglionnaires du système nerveux parasympathique sont principalement localisées dans deux régions du SNC : *le tronc cérébral* et *la région sacrée de la moelle épinière*.
- Dans le système nerveux parasympathique, les fibres préganglionnaires quittent le SNC par :
 - ⇒ **Les nerfs crâniens** (Nerf III, VII, IX et X (Nerf vague)).
 - ⇒ **Les nerfs pelviens** (issus de la 3^e et 4^e vertèbre de la moelle sacrée).

1.2. Transmission cholinergique

- L'*acétylcholine* est le neurotransmetteur principal libéré par les neurones postganglionnaires du système parasympathique.
- Elle est également libérée par le SNC, les ganglions végétatifs ainsi que par la jonction neuromusculaire (plaque motrice).

1.3. Métabolisme de l'acétylcholine

- ♦ **Synthèse** : La synthèse de l'acétylcholine se fait dans la fibre nerveuse au niveau des terminaisons axonales à partir de la *choline* et de l'*acétylcoenzyme A* (*Acétyl CoA*) sous l'action enzymatique de la *choline-acétyl-transférase (CAT)* (**Fig.1**).
 - L'*acétyl CoA* est présent dans les mitochondries (Glucose → Pyruvate → Acétyl CoA).
 - La *choline* provient soit de l'alimentation soit d'une biosynthèse endogène par le foie (captée par les terminaisons axonales cholinergiques par un mécanisme de transport actif Na⁺ dépendant).

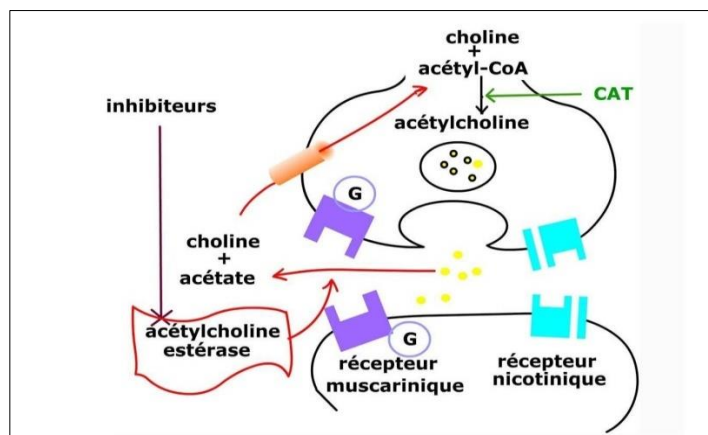


Fig.1 : Métabolisme de l'acétylcholine.

- **Stockage** : Après sa synthèse, l'acétylcholine est stockée dans les vésicules de la membrane présynaptique (**Fig.1**).
- **Libération** : L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau d'une terminaison axonale induit l'ouverture des canaux Ca^{+2} dépendants ce qui provoque l'ouverture de ces vésicules dans la fente synaptique et la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique (**Fig.1**).
- **Effets** : L'acétylcholine vient se fixer sur les récepteurs situés sur la face externe de la membrane cytoplasmique d'un effecteur. La stimulation de ces récepteurs est responsable de l'effet (**Fig.1**).
- **Terminaison** : L'acétylcholine diffuse à travers cette fente et est rapidement dégradée par l'acétylcholinestérase (AChE) (**Fig.1**).

2. Récepteurs cholinergiques

L'acétylcholine a des effets muscariniques et des effets nicotiniques par stimulation des récepteurs correspondants.

2.1. Récepteurs muscariniques

Les récepteurs cholinergiques muscariniques sont spécifiquement stimulés par la **muscarine** et bloqués par l'**atropine**.

2.1.1. Localisation et effets pharmacologiques

Type	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
	Gq	Gi	Protéine G Gq	Gi	Gq
Mécanisme	Postsynaptique Dépolarisation Excitation	Pré et post synaptique Hyperpolarisation Inhibition	Postsynaptique Dépolarisation Excitation	Présynaptique Hyperpolarisation Inhibition	Postsynaptique Dépolarisation Excitation
Localisation	- SNC - Estomac - Ganglion végétatif	Cœur	Sécrétion glandulaire Muscle lisse viscéral Muscle lisse vasculaire (inhibiteur)	SNC	SNC

Effets	- Cauchemar - Mémorisation et apprentissage - Tremblements et convulsions - ↑ sécrétion acide - Stimulation Σ et para Σ	- Bradycardie - ↓ Force de contraction - Ralentissement : AV, SA	- ↑ des sécrétions : Sueur, larmes, salive,... - Contraction, spasme - ↑ du péristaltisme - Contraction du détrusor - Myosis - Vasodilatation : Libération de NO (inhibiteur)	- Analgésie - Catalepsie	- ↑ libération de dopamine - Dilatation artérielle
---------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------------------------------

2.2. Récepteurs nicotiniques

Les récepteurs nicotiniques (récepteurs canaux : Type 1) sont constitués de 5 sous-unités.

2.2.1. Localisation et effets pharmacologiques

• Localisation

- Ganglions végétatifs
- Plaques motrice terminale des muscles squelettiques
- Médullosurrénale
- SNC

• Effets pharmacologiques

○ *Effets ganglionnaires*

Les effets observés seront ceux de la stimulation des effecteurs de l'orthosympathique et du parasympathique :

- Dans une première phase, l'effet porte sur les ganglions parasympathiques (effets muscariniques).
- Dans une seconde phase, l'effet porte sur les ganglions orthosympathiques (effets adrénergiques).

○ *Effets musculaires striés*

La stimulation des récepteurs nicotiniques musculaires provoque la contraction du muscle strié.

○ *Effets centraux*

- Diminution de l'éveil et de la vigilance.
- Facilitation de la mémoire et de l'apprentissage.
- Tremblements et rigidité.

3. Classification des médicaments du domaine cholinergique

3.1. Récepteurs muscariniques

3.1.1. Parasympathomimétiques (muscariniques)

3.1.1.1. Parasympathomimétiques directs

• Indications cliniques

<i>Parasympathomimétiques</i>	<i>Indications cliniques</i>
• Chlorure d'acétylcholine	○ Pour obtenir un myosis au cours d'une chirurgie oculaire (collyre).
• Pilocarpine • Acéclidine • Carbachol	○ Traitement de glaucome (antiglaucomateux/myotiques) (collyre) ○ Hyposialies et xérostomies (Pilocarpine) (per os)

• Effets indésirables

<i>Effets périphériques</i>	<i>Effets centraux</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Salivation, larmolement, sudation,... - Troubles digestifs : Nausées, vomissements, diarrhées - Gêne respiratoire - Besoin d'uriner - Troubles de l'accommodation - Vasodilatation 	<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue, céphalées, vertiges, somnolence - Tremblements et convulsions - Troubles psychiques : hallucinations, euphorie/anxiété, confusion, dépression, agitation

• Contre-indications

- Hypersensibilité
- Asthme (non contrôlé)
- Ulcères gastroduodénaux
- Grossesse et allaitement

• Interactions médicamenteuses

<i>Associations</i>	<i>Effets</i>
Médicaments bradycardisants	• Aggravation de la bradycardie
β-bloquants	• Aggravation de la bradycardie • Troubles de conduction
Parasympathomimétiques Anticholinestérasiques	• Synergie d'action
Anticholinergiques	• Antagonisme d'effet

3.1.1.2. *Parasympathomimétiques indirects*

Par inhibition de la destruction de l'acétylcholine par l'AChE (anticholinestérasiques « anti-AChE »)

<i>Substances</i>	<i>Type d'inhibition</i>	<i>Effets périphériques</i>	<i>Effets centraux</i>
Néostigmine Pyridostigmine	Réversible	<ul style="list-style-type: none"> ○ Une atonie intestinale ou vésicale post-opératoire ○ Myasthénie grave ○ Accélération de la décurarisation 	NON
Ambénonium		<ul style="list-style-type: none"> ○ Effet anti-myasthénique prédominant 	NON
Donépézil Rivastigmine Galantamine		<ul style="list-style-type: none"> ○ Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer 	OUI
Malathion	Irréversible	<ul style="list-style-type: none"> ○ Traitement des pédiculoses du cuir chevelu (poux de tête) 	

♦ *Réactivateur de la cholinestérase*

Pralidoxime : ce réactivateur agit en détachant le groupe phosphate des inhibiteurs du site estérasique.

3.1.2. *Parasympatholytiques (atropiniques)*

• *Indication cliniques*

<i>Parasympatholytiques</i>	<i>Indications cliniques</i>
Atropine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Prévention de la bronchosécrétion, du bronchospasme et du laryngospasme (avant les interventions chirurgicales). ○ Accélération de la fréquence cardiaque (bradycardie) ou en cas de bloc AV. ○ Mal des transports (cinétose). ○ Antidote : gaz de combat, organophosphorés.
Pirenzepine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Blocage des sécrétions acides de l'estomac (antiulcéreux)
Ipratropium	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bronchodilatation : asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO).
Butyl- scopolamine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antispasmodique (colique néphrétique ou biliaire).
Scopolamine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sédatif central ○ Encombrement des voies aériennes supérieures (Excès de sécrétions salivaires). ○ Mal de transport
Bipéridène Trihexyphénidyle Tropatépine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Traitement de la maladie de Parkinson ○ Traitement des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques

Atropine Homatropine Tropicamide Cyclopentolate	○ Mydriatique : utilisés dans les examens du fond de l'œil (dilatation de la pupille)
----------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------

- **Effets indésirables**

<i>Effets périphériques</i>	<i>Effets centraux</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Sécheresse de la bouche - Mydriase - Tachycardie - Constipation - élévation de la température - Rétention urinaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Agitation psychique - Hallucination - État de confusion - Délire

- **Contre-indications**

- Rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatiques
- Glaucome
- Insuffisance hépatique et rénale
- Grossesse et allaitement

- **Interactions médicamenteuses**

<i>Associations</i>	<i>Effets</i>
Anticholinergique + Autres substances anticholinergiques Antiparkinsoniens, Antispasmodiques,...	<ul style="list-style-type: none"> • Potentialisation des effets atropiniques
Ipratropium + agoniste β_2	<ul style="list-style-type: none"> • Synergie d'action (Bronchodilatation)
Métoclopramide + anticholinergique	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonisme réciproque sur la motricité digestive
Anticholinestérasiques + anticholinergique	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonisme d'effet

3.2. Récepteurs nicotiques

3.2.1. Excitoganglionnaires (agonistes des récepteurs nicotiques ganglionnaires)

Ils entraînent les effets nicotiques ganglionnaires (La substance de référence est la *Nicotine*).
Les alcaloïdes excitoganglionnaires ne sont plus utilisés en clinique.

3.2.2. Ganglioplégiques (antagonistes des récepteurs nicotiniques ganglionnaires)

Les ganglioplégiques ont été utilisés en thérapeutique comme antihypertenseurs. Ces produits ne sont plus utilisés en clinique en raison des effets indésirables secondaires au blocage du sympathique et parasympathique.

3.2.3. Curares

Les curares sont des substances douées de propriétés paralysantes et myorelaxantes. Les curares naturels sont produits par plusieurs espèces de plantes. La substance de référence est *la d-tubocurarine*.

3.2.3.1. Propriétés pharmacologiques

Ces substances curarisantes :

- Possèdent un effet myorelaxant (par dépolarisation ou par compétition).
- Ne franchissent pas la BHE (ammoniums quaternaires).
- Peuvent produire des effets ganglioplégiques et muscariniques.
- Peuvent stimuler la libération d'histamine (bronchospasme, hypotension hypersécrétion salivaire et bronchique).

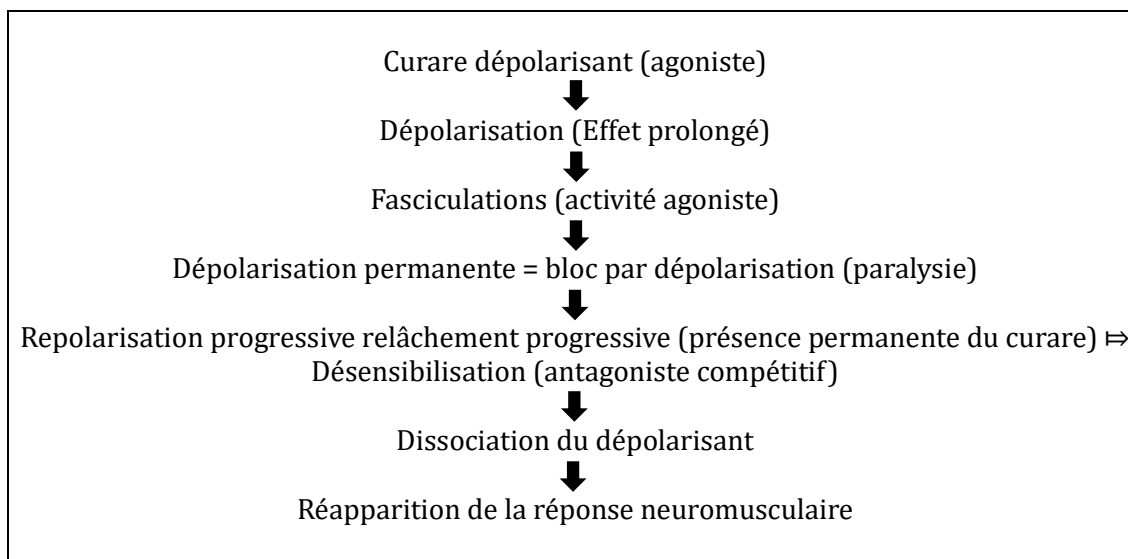
3.2.3.2. Curares non dépolarisants

• Mécanisme d'action

Paralysie	Effet clinique	Excitation du nerf	Motricité volontaire
BREMER	Hypotonie	+	+
VULPIAN	Paralysie	+	0
BERNARD	Paralysie	0	0

3.2.3.3. Curares dépolarisants

• Mécanisme d'action



3.2.3.4. Substances curarisantes

<i>Produits</i>	<i>Durée d'action</i>	<i>Effets ganglionnaires</i>	<i>Libération d'histamine</i>
Dépolarisant			
Suxaméthonium (Succinylcholine)	courte	non	possible
Antagonistes compétitifs			
Mivacurium	courte	non	oui
Atracurium	intermédiaire	non	oui
Cisatracurium		non	oui
Rocuronium		oui	oui (faible)
Vécuronium		non	oui (faible)
Pancuronium	longue	oui	non

• Indications cliniques

En chirurgie et en réanimation (IV), pour obtenir un relâchement musculaire complet, lors d'une :

- Intervention chirurgicale.
- Intubation trachéale.
- Prévention des traumatismes (ex : les traumatismes pulmonaires induits par les respirateurs dans le syndrome de détresse respiratoire aigüe « SDRA »).

• Effets indésirables

- Apnée prolongée (antidote, assistance respiratoire).
- Libération d'histamine: un choc, une hypotension ou un bronchospasme.
- Effets ganglioplégiques : tachycardie et hypertension (curares non dépolarisants).
- Effets muscariniques : tachycardie (pancuronium), bradycardie (suxaméthonium).
- Hyperkaliémie sévère et accidents cardiaques (suxaméthonium).

• Contre-indications

- Hypersensibilité
- Myasthénie
- Antécédents d'hyperthermie maligne (suxaméthonium).
- Hyperkaliémie (troubles du rythme) (suxaméthonium).
- Grossesse (par précaution : utilisé sauf en cas de nécessité).

• Interactions médicamenteuses

<i>Associations</i>	<i>Effets</i>
Suxaméthonium + anti-AChE	- Potentialisation d'effet (allongement du bloc)
Curare non dépolarisant + anti-AChE	- Antagonisme d'effet
Aminosides, lincosamides, ...	- Potentialisation d'effet (effet « curare like » et risque de dépression respiratoire)

