

ACÉTYLCHOLINE, ACÉTYLCHOLINOMIMÉTIQUES

L'acétylcholine est le médiateur non seulement des terminaisons parasympathiques mais aussi de la transmission ganglionnaire et neuromusculaire ainsi que de nombreuses synapses du système nerveux central. Le terme d'acé-

tylcholinomimétiques désigne l'ensemble des médicaments qui, par des mécanismes directs ou indirects, reproduisent les effets de l'acétylcholine.

ACÉTYLCHOLINE

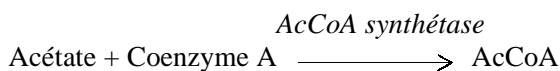
L'acétylcholine est une molécule flexible, c'est-à-dire susceptible d'adopter un certain nombre de conformations privilégiées et de stimuler plusieurs types de récepteurs.

MÉTABOLISME

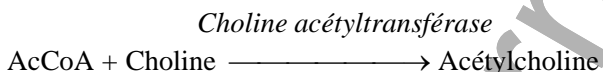
BIOGÈNESE

L'acétylcholine est synthétisée en deux étapes :

1) D'abord formation de l'acétyl Coenzyme A, AcCoA, selon la réaction suivante catalysée par l'AcCoA synthétase, étape limitante de la synthèse.



2) Puis formation de l'acétylcholine à partir de la choline grâce à une choline acétylase ou choline acétyltransférase.



La choline présente dans les tissus a deux origines : exogène, c'est-à-dire alimentaire, et endogène, par biosynthèse à partir de la glycine en passant par les étapes sérine, éthanolamine, phosphatidyl-éthanolamine, phosphatidylcholine et choline. La triméthylation de la phosphatidyl-éthanolamine dépend de la présence de la vitamine B12, d'acide folique et de méthionine.

DISTRIBUTION

La distribution tissulaire de l'acétylcholine est très large.

Elle est présente :

- dans le système nerveux central : cerveau, moelle, nerf.
- dans le système nerveux végétatif : au niveau des relais ganglionnaires sympathiques et parasympathiques et au niveau des terminaisons parasympathiques.
- au niveau des terminaisons présynaptiques de la jonction neuromusculaire.

LIBÉRATION

Dans les terminaisons présynaptiques, l'acétylcholine est contenue dans des vésicules. Sous l'influence de l'influx

nerveux, ces vésicules migrent vers la membrane et libèrent l'acétylcholine dans la fente synaptique.

La stimulation de récepteurs muscariniques présynaptiques inhibe la libération d'acétylcholine et, inversement, leur inhibition l'augmente.

La toxine botulinique est un inhibiteur de la libération d'acétylcholine.

CATABOLISME

Les tissus qui contiennent de l'acétylcholine et des enzymes permettant sa synthèse, contiennent aussi des cholinestérases qui hydrolysent l'acétylcholine, ce qui explique l'activité fugace de cette dernière.

On distingue deux types de cholinestérases en raison de leur spécificité d'action in vitro vis-à-vis des substrats endogènes comme l'acétylcholine, et de substrats exogènes comme l'acétyl- β -méthylcholine, la butyrylcholine et la benzoylcholine.

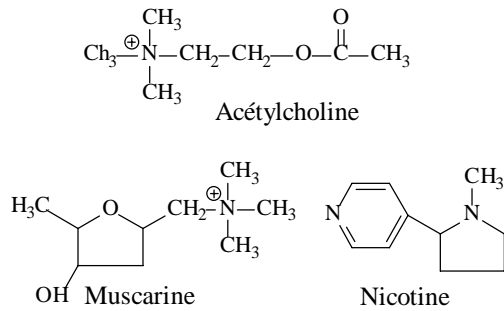
- L'acétylcholinestérase, présente dans le tissu nerveux et le globule rouge, hydrolyse très rapidement l'acétylcholine et l'acétyl- β -méthylcholine, mais n'hydrolyse pas la butyrylcholine. Elle a été appelée cholinestérase vraie.
- La butyrylcholinestérase, présente dans d'autres tissus tels que le cœur et le plasma, hydrolyse l'acétylcholine, la benzoylcholine, la butyrylcholine mais n'hydrolyse pas l'acétyl- β -méthylcholine. Elle a été appelée pseudo-cholinestérase.

Pour rechercher un déficit enzymatique, on mesure habituellement l'activité de la pseudo-cholinestérase sérique et de la cholinestérase des globules rouges.

La choline provenant de l'hydrolyse de l'acétylcholine est recaptée par les terminaisons cholinergiques par un mécanisme actif, Na^+ et Cl^- dépendant, inhibé par l'hémicholinium (Voir "Schéma d'une synapse", page 62.).

EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE

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



EFFETS MUSCARINIQUES

Ils sont appelés ainsi car ils ressemblent à ceux de la muscarine, substance extraite d'un champignon.

Il existe plusieurs types de récepteurs muscariniques appelés M_1 , M_2 , M_3 , les plus connus, M_4 et M_5 , couplés aux protéines G. Schématiquement, les récepteurs M_1 et M_3 sont couplés à la phospholipase C qui entraîne une élévation de l'inositol-triphosphate, IP_3 , du diacylglycérol, DAG, et du Ca^{2+} ; les récepteurs M_2 sont couplés aux canaux K^+ dont ils favorisent l'ouverture et à l'adénylcyclase qu'ils inhibent.

L'acétylcholine a des effets muscariniques périphériques, ce sont les mieux connus, et centraux. Ces effets sont inhibés par l'atropine.

Effets cardiaques (récepteurs M_2)

L'innervation cholinergique des oreillettes est beaucoup plus importante que celle du myocarde. Une injection d'acétylcholine ou la stimulation du parasympathique provoque :

- une bradycardie allant jusqu'à l'arrêt transitoire des battements (échappement vagal) par effet sinusal.
- une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire.
- une diminution de la force de contraction des oreillettes.

Le ralentissement cardiaque s'explique au moins en partie par l'hyperpolarisation cellulaire consécutive à l'ouverture des canaux potassiques qui sont directement liés aux protéines G et laissent sortir le potassium hors de la cellule, ce qui entraîne une augmentation de sa polarisation. La diminution de la force de contraction provient d'une diminution de l'entrée du Ca^{2+} dans la cellule, probablement par inhibition de l'adénylcyclase.

L'injection intraveineuse de très faibles doses d'acétylcholine chez l'animal ou chez l'homme entraîne une chute immédiate et fugace de la pression artérielle provenant du ralentissement cardiaque et de la vasodilatation.

Effets vasculaires

Les vaisseaux comportent des récepteurs muscariniques mais ne reçoivent pas d'innervation cholinergique

L'injection d'acétylcholine entraîne une vasodilatation artériolaire consécutive à la libération par l'endothélium

d'une substance vasodilatatrice, appelée d'abord EDRF (endothelium derived relaxing factor) puis identifiée comme étant le monoxyde d'azote, NO.

La vasoconstriction paradoxale provoquée par l'acétylcholine sur des coronaires présentant des lésions athéromateuses s'explique par l'absence de libération d'EDRF par les cellules endothéliales lésées ou absentes et la stimulation directe de la phospholipase A_2 des fibres lisses, conduisant à la libération d'acide arachidonique.

Effets sur les fibres lisses autres que vasculaires (récepteurs M_3)

Par stimulation de la phospholipase C, l'acétylcholine provoque :

- au niveau de l'intestin : une augmentation du tonus avec parfois une augmentation des contractions péristaltiques. Les nausées, les vomissements témoignent de cette action stimulante.
- au niveau des uretères : une augmentation du tonus.
- au niveau des bronches : une bronchoconstriction. En aérosol, l'acétylcholine peut provoquer une crise d'asthme.

Effets sur les sécrétions (récepteurs M_3)

Par action sur la phospholipase C, l'acétylcholine augmente les sécrétions digestives (salive abondante), bronchiques (engorgement bronchique), cutanées (sueurs) et lacrymales.

Effets sur l'œil (récepteurs M_3)

L'acétylcholine tend à donner un myosis avec diminution du diamètre de l'iris, ce qui facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse et tend à abaisser la pression intra-oculaire.

Effets centraux

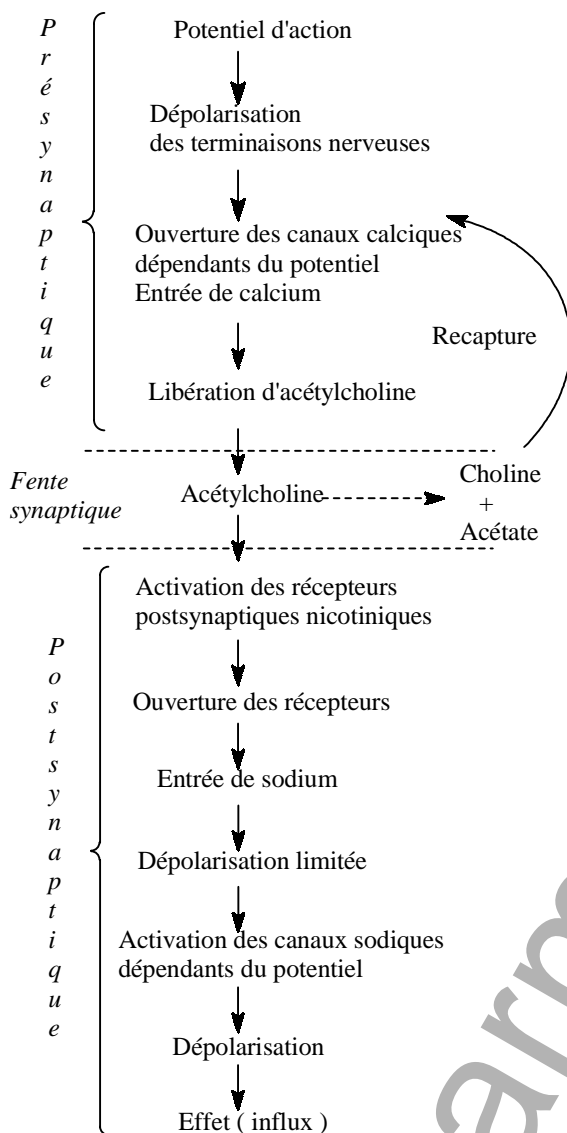
Les effets muscariniques au niveau du système nerveux central sont complexes et encore mal connus. Selon les conditions, la stimulation des récepteurs muscariniques post-synaptiques provoque une dépolarisation ou une hyperpolarisation. Chez l'animal, leur stimulation entraîne une facilitation de l'apprentissage mais aussi une hypothermie, des tremblements, des convulsions.

EFFETS NICOTINIQUES

Les effets de l'acétylcholine appelés nicotiniques ressemblent, au moins partiellement, à ceux de la nicotine et sont consécutifs à l'ouverture des récepteurs-canaux cationiques qui laissent entrer le sodium et le calcium dans la cellule, créant ainsi une dépolarisation.

Les récepteurs nicotiniques, récepteurs canaux à réponse rapide, ont une structure pentamérique. Ils sont activés par l'acétylcholine. Toutefois, ils ne sont pas strictement identiques au niveau du ganglion du système nerveux autonome, de la synapse neuromusculaire et du cerveau. On distingue ceux qui sont inhibés par la bungarotoxine A, polypeptide extrait du venin de serpent et ceux qui ne

le sont pas. Mais leur fonctionnement est similaire, conduisant à une dépolarisation par entrée de sodium et de calcium dans la cellule. Les principales étapes de la transmission synaptique sont représentées dans le schéma qui suit.



Transmission synaptique cholinergique

L'acétylcholine, par ses effets nicotiniques, assure la transmission synaptique. Il faut deux molécules d'acétylcholine pour activer le récepteur et ouvrir le canal.

Au niveau des ganglions du système nerveux autonome

L'acétylcholine assure la transmission interneuronale dans le système nerveux autonome. La fibre présynaptique libère de l'acétylcholine qui, par ouverture des canaux sodiques liés aux récepteurs nicotiniques, entraîne une dépolarisation à l'origine d'un nouvel influx dans la fibre postsynaptique. Cette stimulation provoque à son tour une libération d'acétylcholine par les terminaisons parasympathiques et de catécholamines par les terminaisons adrénergiques.

Au niveau neuromusculaire

La stimulation des récepteurs nicotiniques par l'acétylcho-

line est responsable de la transmission neuromusculaire.

Au voisinage du muscle, le nerf moteur recouvert de sa gaine de myéline se divise en un bouquet de rameaux terminaux dépourvus de myéline. Ces rameaux terminaux qui sont très riches en mitochondries et en petites vésicules synaptiques (300 à 500 Å) contenant de l'acétylcholine, serpentent dans les gouttières creusées dans le sarcoplasme et appelées gouttières synaptiques.

La stimulation d'un nerf moteur provoque la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire. Par contre la stimulation directe du muscle, même si elle entraîne des contractions, ne provoque pas de libération d'acétylcholine.

L'acétylcholine agit sélectivement au niveau de la jonction neuromusculaire :

- apportée en faible quantité par micropipette ou électrophorèse au niveau de la plaque motrice, l'acétylcholine déclenche une contraction musculaire.
- appliquée sur le nerf ou sur le muscle (en dehors de la plaque motrice), elle n'entraîne aucun effet;
- apportée en excès au niveau de la plaque motrice, l'acétylcholine peut inhiber les contractions musculaires consécutives à la stimulation du nerf.

Le potentiel de pointe de l'axone déclenche l'apparition d'une dépolarisation localisée au niveau de la plaque motrice. Lorsque cette dépolarisation atteint un seuil suffisant, il apparaît, par ouverture des canaux cationiques voltage-dépendants, un potentiel de pointe qui se propage dans les fibres musculaires.

Les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} interviennent : l'ion Ca^{2+} favorise la transmission neuromusculaire alors que l'ion Mg^{2+} tend à s'y opposer.

Remarque

La myasthénie (Myasthenia gravis) se traduit par une faiblesse musculaire. C'est généralement une maladie acquise, d'origine immunologique, due à l'altération des récepteurs nicotiniques neuromusculaires par des anticorps. Il existe aussi des formes d'origine génétique, provenant d'un défaut de la synthèse ou de la libération d'acétylcholine ou d'une atteinte des récepteurs neuromusculaires.

Au niveau du système nerveux central

La stimulation des récepteurs nicotiniques du système nerveux central entraîne, par ouverture des canaux cationiques, une dépolarisation dont les conséquences sont encore mal précisées.

Les rôles respectifs des récepteurs muscariniques et nicotiniques dans les effets de l'acétylcholine au niveau du système nerveux central sont difficiles à discerner.

Il y a une déficience cholinergique dans la maladie d'Alzheimer, démence marquée par des troubles de la mémoire, ce qui a conduit à essayer en thérapeutique divers cholinomimétiques directs et indirects.

ACÉTYLCHOLINOMIMÉTIQUES DIRECTS

Les acétylcholinomimétiques reproduisent les effets de l'acétylcholine, de façon directe ou indirecte.

Certains pénètrent facilement dans le cerveau et ont des effets centraux prédominants. D'autres y pénètrent mal et ont des effets périphériques prédominants. De là dépendront leurs indications thérapeutiques respectives.

Les cholinomimétiques directs produisent leurs effets en agissant eux-mêmes sur les récepteurs cholinergiques. Alors que l'acétylcholine active tous les types de récepteurs cholinergiques, d'autres cholinomimétiques agissent préférentiellement sur un type donné de récepteurs cholinergiques, soit muscariniques, soit nicotiniques.

Les cholinomimétiques directs utilisés en thérapeutique sont, outre l'acétylcholine, la carbaminoylcholine, la pilocarpine, l'acéclidine et la nicotine.

ACÉTYLCHOLINE

L'acétylcholine n'est pas utilisée par voie générale mais seulement en solution intra-oculaire pour l'obtention rapide d'un myosis au cours de la chirurgie oculaire.

Acétylcholine	MIOCHOLE* Sol intra-oculaire
---------------	------------------------------

CARBACHOL

Par remplacement de l'acide acétique de la molécule d'acétylcholine par l'acide carbamique on obtient le carbachol ou carbaminoylcholine qui est relativement résistant aux cholinestérases et devient ainsi plus actif mais aussi plus toxique. Il possède des actions muscariniques et nicotiniques. Il a été utilisé par voie locale, sous forme de collyre, dans le traitement du glaucome mais, en raison de sa toxicité, il ne l'est plus.

BÉTHANÉCHOL

Le béthanéchol ou carbamylméthylcholine a des effets essentiellement muscariniques et stimule la motricité gastro-intestinale et vésicale. Il peut être obtenu par ATU pour le traitement du reflux gastro-œsophagien du nourrisson. Dans d'autres pays il est utilisé dans le traitement de l'atonie vésicale en stimulant la miction.

PILOCARPINE

La pilocarpine, alcaloïde d'origine végétale, aux propriétés essentiellement muscariniques, provoque une hypersécrétion sudorale et salivaire. Actuellement, la pilocarpine est surtout utilisée sous forme de collyre dans le traitement du glaucome où elle agit en favorisant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum puis le canal de Schlemm du fait de la diminution du diamètre de l'iris.

Elle est présente dans plusieurs spécialités pharmaceutiques.

Pilocarpine	CHIBRO-PILOCARPINE* ISOPTO-PILOCARPINE*	Collyre «
-------------	--	--------------

ACÉCLIDINE

L'acéclidine est un cholinomimétique de synthèse, utilisé sous forme de collyre dans le traitement du glaucome et agissant par le même mécanisme que la pilocarpine.

Acéclidine	GLAUCOSTAT*	collyre
------------	-------------	---------

NICOTINE

La nicotine est un alcaloïde du tabac qui passe dans la fumée. Elle stimule les récepteurs nicotiniques des ganglions du système nerveux autonome et du cerveau, mais peut les paralyser à doses très élevées. Elle est utilisée comme médicament et comme insecticide.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME : EFFET GANGLIONNAIRE

La nicotine, dans un premier temps et à doses faibles, stimule les récepteurs ganglionnaires du système nerveux autonome, ce qui se traduit par la libération d'acétylcholine par les terminaisons cholinergiques, et de noradrénaline par les terminaisons adrénergiques et la glande médullosurrénale. C'est seulement à doses très élevées qu'elle inhibe la transmission ganglionnaire.

Action cardiovasculaire

L'analyse des modifications cardiovasculaires produites par la nicotine chez un animal anesthésié rend compte de la complexité de ses effets. Une injection intraveineuse de nicotine à dose moyenne provoque successivement :

- 1) une hypotension par stimulation du ganglion parasympathique avec libération d'acétylcholine qui ralentit le cœur et diminue la force de ses contractions. Cette hypotension est supprimée par l'atropine.
- 2) une hypertension artérielle par stimulation du ganglion sympathique et libération de catécholamines, à l'origine d'une stimulation cardiaque et d'une vasoconstriction. Cette hypertension est inhibée par les adrénolytiques α .

L'antagoniste sélectif de l'ensemble des effets stimulants de la nicotine sur le système nerveux autonome est un ganglioplégique de type penthonium, qui agit au niveau de la synapse interneuronale (Voir "Synapses du système nerveux autonome", page 62.).

Lorsque la nicotine est administrée à plusieurs reprises et d'une manière rapprochée, ses effets s'atténuent puis disparaissent : il y a tachyphylaxie; c'est la composante para-

sympathique, c'est-à-dire hypotensive, qui s'atténue et disparaît avant la composante sympathique, c'est-à-dire hypertensive.

Ce n'est qu'avec des doses extrêmement élevées que l'on parvient à la paralysie des ganglions sympathiques, ce qui se traduit par un abaissement de la pression artérielle.

Action sur les fibres lisses et les sécrétions

La nicotine provoque des nausées, des vomissements, comme on peut l'observer lors des premières cigarettes, et une augmentation du péristaltisme intestinal au stade de stimulation. A doses très élevées apparaît une diminution du tonus et de la motilité (stade de paralysie).

Selon les doses, la nicotine stimule ou inhibe diverses sécrétions digestives et cutanées.

ACTION SUR LA PLAQUE MOTRICE : TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE

L'effet de la nicotine sur les récepteurs cholinergiques de la synapse neuromusculaire est beaucoup moins important que celui qu'elle exerce sur le ganglion du système nerveux autonome. La nicotine à faible dose favorise la transmission neuromusculaire, ce qui se traduit par des fasciculations des muscles squelettiques; à dose élevée, elle tend à l'inhiber.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

La nicotine et le tabac, par leur effet stimulant, semblent améliorer l'attention dans les tâches monotones et faciliter la mémorisation. La nicotine a, de plus, une action anxiolytique et antinociceptive.

Elle diminue l'activité de la monoamine oxydase cérébrale, ce qui expliquerait peut-être la moindre fréquence de la maladie de Parkinson chez les fumeurs, comparée à celle des non fumeurs.

Son utilisation entraîne une tolérance à ses effets, ce qui conduit les fumeurs à augmenter leur consommation ; elle entraîne aussi, par augmentation de la libération de dopamine, une dépendance qui rend difficile son arrêt.

Les symptômes de sevrage apparaissent habituellement quelques heures après son arrêt, sont à leur maximum en quelques jours et durent environ un mois.

A forte dose, la nicotine provoque des tremblements et des convulsions. Différentes substances, en particulier les antiparkinsoniens, peuvent inhiber ces manifestations.

Par ailleurs, la nicotine possède une action antidiurétique par stimulation de la libération de l'hormone antidiurétique.

ACTION SUR LA RESPIRATION

Par stimulation des chémorécepteurs du sinus carotidien, la nicotine peut entraîner des modifications de la respira-

tion, bien mises en évidence par injection intraveineuse chez l'animal (apnée, stimulation, apnée). A dose toxique, on observe une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

TOXICITÉ

La voie habituelle d'absorption de la nicotine est la voie respiratoire chez les fumeurs actifs et passifs, mais une absorption digestive de nicotine présente dans certains aliments d'origine végétale est possible. Une cigarette contient de 6 à 11 mg de nicotine dont 1 à 3 mg seront absorbés par voie pulmonaire.

La nicotine existe aussi sous forme concentrée dans certains insecticides et, en raison de ses propriétés caustiques, elle est rapidement absorbée par toutes les voies (voie orale, muqueuse et même cutanée) et peut donner lieu à des intoxications d'autant plus graves qu'elle touche des sujets non fumeurs, en raison de l'absence de tachyphylaxie.

Chez le fumeur, la nicotine semble responsable d'une certaine vasoconstriction périphérique et d'une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique. Le tabac est déconseillé en cas de maladie cardiovasculaire car son utilisation augmente les risques d'accidents cardiovasculaires.

Enfin, rappelons que le tabac augmente considérablement le risque de cancer des voies respiratoires, mais parmi les quatre mille substances, environ, présentes dans la fumée de tabac, la nicotine n'est pas le composant responsable de la cancérisation.

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

La nicotine est utilisée pour faciliter l'arrêt du tabac. Elle est commercialisée sous forme de gomme à mâcher et de dispositifs d'administration transdermique qui assurent une absorption meilleure et plus régulière que la prise par voie buccale. La prise de nicotine diminue le besoin de fumer et peut faciliter l'arrêt du tabac, mais elle ne provoque pas de réaction de répulsion vis-à-vis de lui. Il faut donc avertir les malades qu'ils doivent cesser de fumer volontairement.

Nicotine	NICORETTE* NICOPACH* NICOTINELL*	Gomme à mâcher et Dispositif transdermique «
----------	--	--

Remarques

Des analogues de la nicotine pourraient avoir un intérêt dans le traitement de certains troubles de mémoire

L'épibatidine est un alcaloïde agoniste très puissant des récepteurs nicotiniques qui a une activité antinociceptive.

ACÉTYLCHOLINOMIMÉTIQUES INDIRECTS

Les cholinomimétiques indirects, qui en règle générale n'agissent pas eux-mêmes sur les récepteurs cholinergiques, exercent leurs effets par l'intermédiaire de l'acétylcholine endogène dont ils augmentent la concentration au niveau des récepteurs, et c'est l'acétylcholine qui est responsable des effets observés.

Cette élévation du taux d'acétylcholine peut provenir soit d'une augmentation de sa synthèse et de sa libération, soit d'une inhibition de sa destruction.

AUGMENTATION DE LA SYNTHÈSE

L'alimentation d'un adulte apporte environ 0,5 à 1 g de choline par jour sous forme libre et estérifiée. Des tentatives d'augmentation de la synthèse d'acétylcholine par l'administration de choline, ont été faites sans résultats probants. On trouve de la choline dans une dizaine de spécialités pharmaceutiques proposées comme hépatoprotecteurs.

D'autres substances, intervenant directement ou indirectement dans la synthèse d'acétylcholine ont été étudiées: la bétaine, la phosphorylcholine, la phosphatidylcholine et la cytidine diphosphocholine, appelée citicoline ou CDP-choline. Cette dernière est proposée dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux et des traumatismes crâniens.

Citicoline	REXORT*	Inj
------------	---------	-----

AUGMENTATION DE LA LIBÉRATION

Le principal médicament qui agit en libérant de l'acétylcholine est le cisapride.

Le cisapride favorise la libération d'acétylcholine par les fibres cholinergiques du tube digestif, ce qui augmente la motricité au niveau de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum, de l'intestin grêle et du côlon. Il augmente, de plus, la pression du sphincter inférieur de l'œsophage, s'opposant ainsi au reflux gastro-œsophagien. Contrairement à certains autres stimulants de la motricité digestive, le cisapride n'a pas d'effet antidopamine, mais il active des récepteurs sérotoninergiques 5HT₄, ce qui renforce son effet prokinétique.

L'indication essentielle du cisapride est le reflux gastro-œsophagien. Il est, bien sûr, contre-indiqué en cas d'obstacle organique à la progression du bol alimentaire. Il peut donner des douleurs intestinales, de la diarrhée, et modifier la cinétique d'absorption d'autres médicaments.

L'atropine s'oppose aux effets du cisapride en inhibant les récepteurs muscariniques.

Le cisapride n'a pas d'action centrale car, dans les conditions habituelles d'utilisation, il ne traverse pas la barrière

hémato-encéphalique.

Cisapride	PREPULSID*	Cp, Sol buv
-----------	------------	-------------

Le catabolisme du cisapride par le cytochrome P-450 peut être inhibé par la prise concomitante d'autres médicaments comme le kétoconazole, le miconazole, l'itraconazole et les macrolides, à l'exception de la spiramycine. Ce type d'interaction, entraîne une augmentation de la concentration de cisapride, laquelle peut conduire à l'allongement de l'espace QT de l'électrocardiogramme par ralentissement de la repolarisation, avec risque de torsades de pointes, notamment en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.

Ce risque de troubles de la conduction cardiaque, parfois mortels, a conduit à l'arrêt de la commercialisation du cisapride dans certains pays. En France des restrictions de prescription et des mises en garde renforcées ont été introduites dans le nouvel RCP du cisapride; elles mentionnent notamment le risque d'interactions avec de nombreux autres médicaments.

Remarque

La toxine botulinique et la toxine tétanique, protéines à zinc, ont un effet opposé à celui du cisapride, elles inhibent la libération d'acétylcholine en inactivant des protéines de transport.

INHIBITION DE LA DESTRUCTION : ANTICHOLINESTÉRASISQUES

L'acétylcholine étant détruite par les cholinestérases, l'inhibition de ces dernières conduit à une élévation de la concentration d'acétylcholine. Si cette élévation reste modérée, elle peut avoir des effets bénéfiques. Par contre, une trop grande accumulation d'acétylcholine est toxique.

Les inhibiteurs des cholinestérases sont appelés anticholinestérasiques et sont classés, en fonction de leur intensité et de leur durée d'action et par là-même de leur toxicité, en inhibiteurs réversibles et irréversibles.

Chez l'homme, l'inhibition des cholinestérases a pour conséquence l'apparition d'effets muscariniques et nicotiniques. Les effets seront à prédominance centrale ou périphérique selon que l'inhibiteur pénètre ou non dans le système nerveux central.

L'inhibition des cholinestérases des insectes est recherchée en vue de leur destruction.

INHIBITEURS RÉVERSIBLES

Les inhibiteurs réversibles, qui inhibent l'enzyme d'une manière transitoire, tant que leur concentration est suffisante, sont utilisés en thérapeutique et, pour la plupart d'entre eux, connus depuis longtemps.

Physostigmine ou Ésérine

La physostigmine ou ésérine est un alcaloïde isolé de la fève de calabar, qui donne essentiellement des effets muscariniques et traverse la barrière hémato-encéphalique.

Elle augmente le péristaltisme gastrique et intestinal et favorise la bronchoconstriction et la contraction des uretères.

Elle augmente les sécrétions bronchiques et digestives (gastrique, intestinale, salivaire), ainsi que la sécrétion lacrymale.

Son action cardiovasculaire est complexe mais, en général, elle a une action muscarinique : bradycardie et diminution de la force des contractions cardiaques.

L'ésérine provoque un myosis, un spasme de l'accommodation, une chute de la pression intra-oculaire, une hyperhémie de la conjonctive et une lacrymation.

D'une manière générale, l'ésérine favorise la transmission neuromusculaire, ce qui se traduit par l'apparition de fasciculations. Car, outre son action indirecte par inhibition des cholinestérases, elle stimule directement les récepteurs nicotiques neuromusculaires. Elle n'a pas d'action sur l'utérus.

L'ésérine est indiquée dans le traitement de l'iléus paralytique, l'atonie intestinale, le glaucome, la myasthénie, la décurarisation post-anesthésique. Elle a été essayée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer où des préparations transdermiques permettraient d'assurer une concentration plasmatique relativement stable.

La multiplicité des effets de l'ésérine est un inconvénient en thérapeutique où seul un effet est généralement souhaité.

Esérine	GENÉSÉRINE 3* Gouttes, Granules
---------	---------------------------------

Néostigmine

La néostigmine, mieux tolérée que l'ésérine, agit moins sur l'œil, l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux central car elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, mais se montre plus active sur le tube digestif et la vessie.

La néostigmine s'utilise dans le traitement de l'atonie postopératoire (intestin, vessie), et de la myasthénie, à dose élevée, associée ou non à l'atropine.

Elle accélère la décurarisation par effet antagoniste de celui des inhibiteurs neuromusculaires acétylcholinocompétitifs.

Néostigmine	PROSTIGMINE* Cp, Inj
-------------	----------------------

Pyridostigmine

Mise à part son action plus progressive et plus durable, la pyridostigmine possède des propriétés pharmacologiques très proches de celles de la néostigmine.

Elle s'utilise dans le traitement de l'atonie intestinale et de la myasthénie.

Pyridostigmine	MESTINON* MESTINON RETARD*	Cp Cp LP
----------------	-------------------------------	-------------

Ambénonium

C'est un inhibiteur de la cholinestérase à effet antimyasthénique prédominant et de longue durée d'action, de l'ordre de cinq à six heures après une prise.

Ambénonium	MYTELASE*	Cp
------------	-----------	----

Tacrine

La tacrine ou 9 amino-1,2,3,4-tétrahydroacridine, qui s'administre par voie buccale et pénètre bien dans le cerveau, est utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Elle a été proposée comme antiseptique puis comme antagoniste de la dépression respiratoire morphinique avant d'être utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer dont elle atténue certains symptômes. Son efficacité, même si elle ne guérit pas la maladie, a été confirmée par plusieurs études.

Elle provoque divers effets indésirables de type muscarinique, mais son inconvénient majeur est sa toxicité hépatique qui se traduit habituellement par une élévation des transaminases. Si cette élévation dépasse cinq fois la normale, le traitement par la tacrine doit être interrompu pour éviter le développement d'une hépatite grave. Un métabolite de la tacrine serait responsable de cette toxicité hépatique.

Tacrine	COGNEX* Gélules 10, 20, 30 et 40 mg
---------	-------------------------------------

Donépézil

Le donépézil est un inhibiteur sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase, ayant peu d'effet sur la butyrylcholinestérase et pénétrant bien dans le cerveau. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de l'ordre de 70 heures et une seule prise quotidienne suffit. Le donépézil est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

Donépézil	ARICEPT* Cp 5 et 10 mg
-----------	------------------------

Les effets indésirables les plus fréquents du donépézil sont des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales). Il peut également être à l'origine de vertiges et de bradycardie mais il paraît dépourvu de toxicité hépatique, inconvénient majeur de la tacrine.

Rivastigmine

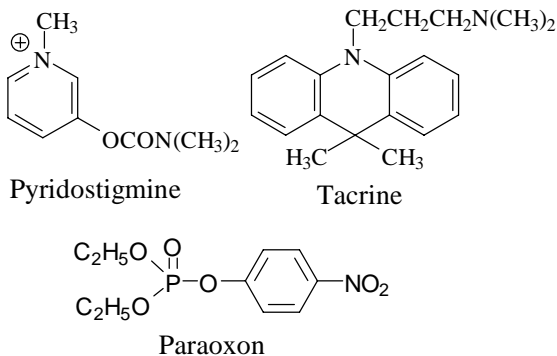
La rivastigmine est un nouvel anticholinestérasique, bien absorbé par voie buccale et traversant bien la barrière hémato-encéphalique. Elle est utilisée en deux prises quotidiennes dans le traitement symptomatique de la maladie

d'Alzheimer. Elle paraît dépourvue de toxicité hépatique.

Rivastigmine	EXELON* Gélules 1,5 - 3 - 4,5 - 6 mg
--------------	--------------------------------------

Remarque

L'huperzine est un alcaloïde d'origine végétale, connu depuis de nombreuses années, qui inhibe réversiblement les cholinestérases et pénètre dans le cerveau. Il a été mis en vente aux USA comme supplément diététique d'origine végétale destiné à réduire les troubles de mémoire.



INHIBITEURS IRRÉVERSIBLES

Ces inhibiteurs des cholinestérases, en se fixant aux enzymes par liaison covalente, les inhibent irréversiblement. Ce sont des organophosphorés qui, en raison de leur toxicité, ne sont qu'exceptionnellement utilisés en thérapeutique.

Un des moins toxiques parmi plus de 50 000 dérivés qui ont été préparés, le diisopropyle fluorophosphate ou D.F.P., a été essayé dans le traitement de la myasthénie, de l'iléus paralytique et, sous forme de collyre, du glaucome. Il a été à l'origine d'intoxications et n'est plus commercialisé.

L'écothiopate, organophosphoré soufré, est utilisé en thérapeutique sous forme de collyre, dans le traitement du glaucome. Il a une très longue durée d'action et son utilisation doit être très espacée (de une fois par jour à deux fois par semaine).

Ecothiopate	PHOSPHOLINE-IODIDE* collyre
-------------	-----------------------------

Le malathion est le produit actif de certaines préparations destinées au traitement des pédiculoses du cuir chevelu (poux). Lorsqu'il est appliqué strictement sur les cheveux, le cuir chevelu étant intact, on n'observe pas d'effets généraux.

Malathion	PRIODERM*	Lotion
-----------	-----------	--------

Le métrifonate et le dichlorvos, non commercialisés en France, sont des organophosphorés inhibiteurs des cholinestérases, ayant des propriétés antihelminthique contre les schistosomiasis (*Schistosomiasis mansoni* et *haematobium*).

La plupart des inhibiteurs irréversibles des cholinestérases

sont largement utilisés en agriculture comme insecticides et certains d'entre eux, en raison de leur très grande toxicité, ont été retenus comme gaz de guerre.

– Le tétra-éthyl-pyrophosphate ou T.E.P.P.

Produit liquide, d'odeur agréable, soluble dans l'eau qui l'hydrolyse assez rapidement et dans plusieurs solvants organiques, le T.E.P.P. est utilisé comme insecticide.

– Le parathion ou thiophos

Ce liquide jaune brun, visqueux à la température ordinaire, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, entre dans la préparation de nombreux insecticides tels le rhodiatox. Par lui-même, ce produit n'est pas très toxique, mais dans l'organisme, il est transformé en paraoxon, métabolite beaucoup plus toxique.

Enfin, d'autres dérivés tels que le formathion, le diéthion, le malathion et le diazinon sont très utilisés comme insecticides.

D'une manière générale, la substitution de l'atome de phosphore par un atome de fluor ou un groupe cyanure augmente la toxicité et l'on obtient des substances comme le tabun, le sarin et le soman classés comme gaz de guerre.

INTOXICATION PAR LES ANTICHOLINESTÉRASIQUES

Les symptômes d'intoxication par les organophosphorés dépendent des modalités de l'intoxication et plus particulièrement de sa gravité.

Il existe entre les formes latentes, décelées seulement par le dosage des cholinestérases, et les formes rapidement mortelles, toute une série de formes intermédiaires. On rencontre généralement la symptomatologie suivante :

- des signes muscariniques : myosis, nausée, salivation, vomissements, diarrhée, sueurs, bradycardie, encombrement bronchique.
- des signes nicotiniques neuromusculaires (fourmillements, fasciculations, crampes, paralysie en cas d'intoxication grave) et cardiaques (tachycardie, élévation de la pression artérielle).
- des signes centraux : céphalées, somnolence, désorientation, coma ou crises convulsives qui témoignent de la gravité.

Dans les formes graves où les troubles apparaissent très vite, la mort, précédée d'une perte de conscience et de convulsions, provient d'un arrêt respiratoire par inhibition centrale et paralysie de la transmission neuromusculaire nerf phrénique/diaphragme. L'hypersécrétion bronchique aggrave de plus l'insuffisance respiratoire.

La persistance de troubles neuropsychiatriques (troubles de mémoire, tendance dépressive etc.) longtemps après une intoxication aiguë ou à la suite d'une intoxication chronique par les anticholinestérasiques à effet irréversible est possible.

Le traitement de l'intoxication par anticholinestérasiques

comporte l'arrêt du toxique, l'administration d'atropine et éventuellement de pralidoxime.

- L'atropine qui s'oppose aux effets muscariniques s'administre par voie parentérale à doses plus élevées que de coutume (1 mg éventuellement renouvelé).
- Le pralidoxime, qui réactive les cholinestérases inhibées, s'administre par voie parentérale, généralement intraveineuse, à la dose renouvelable de 0,5 g chez l'adulte. Ce réactivateur agit en détachant le groupe phosphate des inhibiteurs du site estérasique.

Pralidoxime	CONTRATHION*	Inj
-------------	--------------	-----

Il faut remarquer que chez l'animal non intoxiqué, le pralidoxime à dose élevée peut inhiber partiellement les cholinestérases et la transmission neuromusculaire. Il ne faut donc pas l'administrer comme antidote à des doses trop élevées. L'obidoxime est un autre réactivateur des cholinestérases, non commercialisé en France.

- Un certain nombre de données récentes montrent que, lors des intoxications graves par les organophosphorés, la stimulation des récepteurs cholinergiques par l'acétylcholine qui s'accumule provoque une libération de glutamate qui fait entrer du sodium et du calcium dans la cellule à l'origine d'une altération cellulaire. L'utilisation d'antagonistes du glutamate peut donc être envisagée.

www.pharmacorama.com