

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Faculté de médecine de Constantine
Département de Pharmacie



Cours de Pharmacologie générale
3^{ème} Année Pharmacie

Médicaments du système nerveux parasympathiques

Plan:

Introduction

I/ Rappels physiologiques

A/ Organisation anatomique

B/ Neurotransmetteur : Acétylcholine

II/ Médicaments du système parasympathique :

II-1/ Parasympathomimétiques :

A/ Parasympathomimétiques directs :

B/ Parasympathomimétiques indirects :

II-2/ Parasympatholytiques

Dr. A.AYADI
Maitre de Conférences B en pharmacologie

LES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX PARASYMPATHIQUE

Introduction :

Le système parasympathique régule les phénomènes en rapport avec l'absorption et le stockage de l'énergie. Se déroulant pendant la période de repos de l'organisme, ces phénomènes se contentent d'un faible volume respiratoire et d'une activité cardiaque modérée.

I/ Rappels physiologiques :

A/ Organisation anatomique : Le système nerveux parasympathique est organisé en ensemble de 2 neurones reliés dans les ganglions parasympathique. Les fibres pré ganglionnaires sont originaires du tronc cérébral et la moelle épinière sacrée.

- **Au niveau du tronc cérébral :** Les corps des noyaux proviennent du mésencéphale et du bulbe rachidien et qui mènent vers les nerfs : III ; VII ; IX ; X.

✚ **Le nerf crânien III :** assurant l'innervation du sphincter irien.

✚ **Le nerf crânien VII :** innervant les ganglions sous maxillaires et sublinguales, et les glandes lacrymales.

✚ **Le nerf crânien IX :** innervant les glandes parotide.

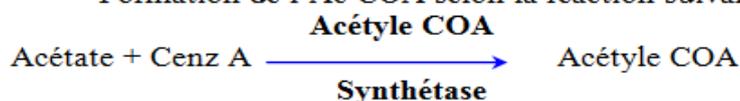
✚ **Le nerf crânien X = nerf vague :** innervant les muscles lisses et les glandes du tube digestif et les différents viscères « cœur, poumon ... ». 75% des fibres parasympathiques sont contenues dans le nerf vague.

- **Au niveau de la moelle sacrée :** Les nerfs innervent la vessie, la moitié inférieure du colon, et les organes sexuels

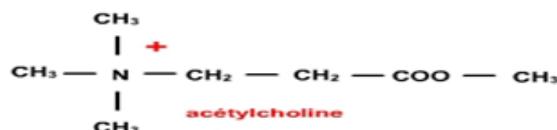
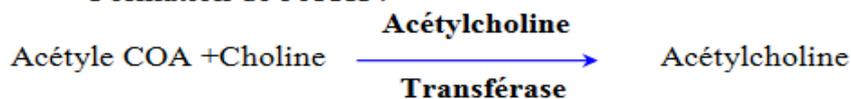
B/ Neurotransmetteur : Acétylcholine

Biogénèse : L'acétylcholine est synthétisée en deux étapes :

- * Formation de l'Ac COA selon la réaction suivante :



- * Formation de l'ACH :



- **Distribution:**

- SNC
- SNA: relais ganglionnaires sympathiques et parasympathiques + terminaisons parasympathiques.
- Jonction neuromusculaire
- **Récepteurs:** L'acétylcholine est une molécule capable de stimuler à la fois 2 types de récepteurs : les récepteurs muscariniques M et les récepteurs nicotiniques N.

Les récepteurs muscariniques :

Type	M1	M2	M3	M4	M5
	Type pro G :				
	Gq	Gi	Gq	Gi	Gq
Mécanisme	+ PLC → IP3 + DAG → ↑Ca ²⁺ intracellulaire	- Adénylate cyclase → ↓ AMPc	Similaire à M1	- Adénylate cyclase	Similaire à M1
Réponse	Dépolarisation ⇨ sécrétion	hyperpolarisation	Dépolarisation	Hyper polarisation	
Localisation	- SNC - Glandes sécrétoires	- SNC - Cœur	* Glande Sécrétoire * Muscle lisse viscéraux	SNC	SNC

- **Dégradation de l'acétylcholine :** Cholinestérases qui hydrolysent l'ACH.
- **Les effets de l'acétylcholine :** L'ACH a des effets muscariniques et des effets nicotiniques par stimulation des récepteurs correspondant :

a. Les effets muscariniques :

Effets cardiaques (M2)

Effets vasculaires

Effets sur les muscles lisses autres que vasculaire (M3)

Effets sur les bronches (M3)

Effets sur les sécrétions (M3)

Effets sur l'œil (M3)

b. Les effets nicotiniques :

L'ACH par ses effets nicotiniques assure la transmission synaptique. La stimulation des récepteurs nicotiniques provoque des effets post ganglionnaires adrénérergiques et cholinergiques.

Au niveau neuromusculaire la stimulation cholinergique entraîne une contraction musculaire.

c. Les effets centraux de l'ACH :

Pour les substances qui franchissent la barrière hémato-méningée : tremblements, hypothermie et augmentation des facultés cognitives (récepteurs M1).

II/ Médicaments du système parasympathique :

II-1/ Parasympathomimétiques :

A/ Parasympathomimétiques directs :

a. Les esters de choline : Métacholinium Charbacol bétanechol

	Propriété pharmacologique	Effet indésirable	Contre indication	indication
Methacholinium	<u>Cœur:</u> ↓ de la fréquence cardiaque.	■ Crises d'asthme.	■ Asthme	■ l'atonie intestinal
Carbachol	<u>Gastro-intestinal:</u> ↑ du tonus ↑ de sécrétion	■ Hypotension ■ Sueurs	■ Insuffisance coronaire ■ Ulcère	■ La rétention vésicale
Betanechol	<u>Urinaire:</u> ↑ du tonus de l'uretère et relâchement du sphincter <u>Broncho</u> <u>Constriction</u> <u>Myosis.....</u>	■ Trouble de l'accommodation visuelle ■ Crampe abdominale		■ Glaucome

Glaucome : Hypertension intraoculaire

On distingue: Glaucome à angle ouvert: Glaucome chronique

Glaucome à angle fermé: Glaucome aigu

b. Alcaloïdes muscariniques et leurs analogues synthétiques:

Les principaux alcaloïdes naturels sont : La muscarine, La pilocarpine, L'arécoline

Les analogues synthétiques :

L'oxotrimorine

L'acéclidine : (**Glaucostat***) : utilisé sous forme de collyre dans le traitement du glaucome.

B/ Parasympathomimétiques indirects :

Ils n'agissent pas par eux même sur les récepteurs cholinergiques, mais exercent leurs effets par l'intermédiaire de l'ACH endogène dont ils augmentent la concentration au niveau des récepteurs.

Cette augmentation du taux d'ACH peut provenir soit :

- ❖ D'une augmentation de sa synthèse
- ❖ De sa libération.
- ❖ Soit de l'inhibition de sa dégradation.

Les inhibiteurs de la destruction d'ACH : Les anticholinestérasiques :

Ils provoquent une accumulation de l'ACH après sa libération et prolongent son existence au niveau des sites des récepteurs cholinergiques et elles sont capables de reproduire les effets d'une stimulation des récepteurs cholinergiques. Les effets seront à prédominance centrale ou périphériques selon que l'inhibiteur pénètre ou non le système nerveux central (SNC). Les inhibiteurs de l'ACH E peuvent se lier au site actif de façon réversible ou irréversible.

Les inhibiteurs réversibles : Type carbamate :

Médicaments	Caractéristiques
Physostigmine = Esérine	<ul style="list-style-type: none">▪ C'est un alcaloïde de la fève de Calabar▪ Elle traverse aisément la BHE.▪ Elle est utilisée dans le traitement du glaucome, et myasthénie.
Néostigmine (Prostigmine*)	Ne traverse pas la BHE donc dépourvue d'action centrale. <ul style="list-style-type: none">- Elle est caractérisée par la rapidité d'action.- moins toxique mais plus active sur l'intestin et la vessie.- Elle est utilisée dans l'atonie intestinale post-opératoire et la myasthénie.
Pyridostigmine (Mestinon*)	<ul style="list-style-type: none">- Analogue structurale de la Néostigmine- Son action est plus durable mais plus progressive.- Elle est utilisée dans l'atonie et myasthénie.

➤ Les carbamates qui traversent la BHE : Tacrine, Donépézil, Rivastigmine

- Améliorent la mémoire en augmentant la concentration en Acétylcholine.
- **Indication:** Maladie d'Alzheimer (MA)

La MA est une maladie neurodégénérative conduisant progressivement et irréversiblement à la détérioration des fonctions cognitives,

Physiopathologie: déficit dans le système cholinergique.

Clinique: troubles de la mémoire, aphasie, apraxie, agnosie.

Anticholinestérasiques irréversibles:

- Il existe des inhibiteurs irréversibles de la choline estérase (organophosphorés)
- **Insecticides** : Parathion, Paraoxon
- **Gaz de combat** : Sarin, Tabun

II-2/ Parasympatholytiques

- Par définition, les parasympatholytiques sont des substances douées d'affinité mais dépourvues d'efficacité pour les récepteurs muscariniques, qu'ils bloquent.
- Ce sont des antagonistes de compétition de l'acétylcholine.
- **Effets pharmacologiques:**

Les parasympatholytiques diminuent ou suppriment les effets de l'excitation physiologique du parasympathique.

Ils suppriment le tonus parasympathique au niveau des organes qui en sont pourvus (Sympathique).

Muscles lisses viscéraux, ↓ des contractions des muscles lisses : broncho dilatation, inhibition du péristaltisme intestinal, relâchement des voies biliaires, de la vessie.

Vaisseaux, pas d'effet

Cœur, Suppression du tonus vagal, d'où tachycardie. Les réflexes cardiomodérateurs (à la suite d'une hypertension ou d'administration de catécholamines) sont inhibés.

Œil

- une mydriase, une suppression des réflexes pupillaires, avec photophobie
- une paralysie de l'accommodation
- une augmentation de la tension intraoculaire

Diminution de la sécrétion de salive, la sécrétion gastrique, biliaire et sudorale;

SNC : diminution des tremblements; À forte dose : hallucinations, agitation

1. **Parasympatholytiques naturels** : ce sont des alcaloïdes des plantes de la famille des solanacées :

Atropine : Belladone

Scopolamine : jusquiame noire

Atropine:

- Antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques
- **Indications:** Usage thérapeutique ancien mais aujourd'hui très limité
 - Le fond d'œil
 - Asthme bronchique, bronchite chronique;
 - Ulcère; Spasmes intestinaux;
 - Antidote des médicaments anticholinestérasiques (insecticides organophosphorés et gaz de combat)
 - Bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire.

Scopolamine:

- Effets parasympatholytiques prédominant sur l'œil et les sécrétions.
- Au niveau central: diminue le mal du transport

Effets indésirables :

Effets indésirables	Manifestation
SNC	Troubles de la mémoire, délire, hallucination.
Oculaire	Troubles de la vision rapprochée, photophobie, glaucome aiguë.
Cardiovasculaire	Tachycardie
Gastro intestinal	Sécheresse buccale et laryngée, constipation.
Urogénital	Difficulté de miction

Contre-indications :

- Glaucome
- Troubles de miction

- Tachycardie

2. Parasympatholytiques de synthèse: « Atropiniques »

Les atropiniques font partie de 4 familles pharmaco thérapeutiques :

a. mydriatiques, en collyres, pour dilater la pupille en vue de l'examen du fond de l'œil (action +brève que m'atropine).

Tropicamide : Mydriaticum*

b. Antispasmodiques: (utilisation régressée)

Indications	urologie gynécologie gastro-entérologie	colique néphrétique dysménorrhées côlon irritable, colique hépatique, etc.
-------------	---	--

Tiemonium : Viscéralgine*

Principale indication: antiasthmatiques, Ipratropium; Oxitropium.

c. Antiparkinsoniens:

Maladie de parkinson: maladie neurodégénérative caractérisée par une diminution du tonus dopaminergique et exagération du tonus cholinergique

Trihéxypénéidyle

Benzatropine

d. Antiulcéreux:

- Ils diminuent la sécrétion acide de l'estomac
- **La Pirenzépine** : spécifique des récepteurs M1
- **La Télenzépine** : puissance plus grande

Pénétration limitée dans le SNC (effets centraux limités)

Interactions médicamenteuses des parasympatholytiques :

Nature d'interaction	Médicaments	Mécanismes
L'effet pharmacologique des antimuscariniques est augmenté par :	☼ IMAO (inhibiteur de la mono-amino-oxydase)	Interférence avec les mécanismes responsables du métabolisme.
	☼ Antidépresseurs tricycliques (imipramine) ☼ Antihistaminiques	En plus de leur action typique, ces substances possèdent une activité anti muscarinique propre (potentialisation).
L'effet pharmacologique de l'atropine est diminué par :	☼ Agents acidifiants	Augmentation de la vitesse d'élimination
	☼ Parasympathomimétiques	Antagonisme pharmacologique