

# Cholinestérases

Il existe chez l'homme deux cholinestérases différant par leur origine, leur lieu de synthèse, leur structure, leur spécificité d'action, leur fonction physiologique et l'indication de la mesure de leur activité.

## **Acétylcholinestérase ou cholinestérase globulaire ou encore cholinestérase vraie**

Elle a une affinité presque exclusivement spécifique pour son substrat naturel, l'acétylcholine. Elle est synthétisée dans le globule rouge (où son rôle n'est pas connu) et le tissu nerveux. Elle est présente essentiellement au niveau des synapses dans le tissu nerveux et à la jonction neuromusculaire, dans la substance grise, les poumons et la rate. Son rôle physiologique est d'assurer le fonctionnement des synapses acétylcholinergiques, en évitant l'accumulation du neurotransmetteur. Elle est aussi présente de façon anormale dans le liquide amniotique au cours du défaut de fermeture du tube neural.

## **Butyrylcholinestérase ou cholinestérase sérique ou pseudocholinestérase**

Elle a une affinité beaucoup plus large ; elle peut hydrolyser un grand nombre d'esters synthétiques et naturels, y compris l'acétylcholine et la succinylcholine. Elle est retrouvée dans le plasma ou le sérum, dans le foie (siège de sa synthèse), le pancréas, l'intestin et d'autres tissus. Son rôle physiologique n'est actuellement pas connu.

Le dosage de chacune de ces enzymes est effectué par une technique colorimétrique, mesurant la cinétique d'hydrolyse à l'aide d'un substrat défini : la butyrylthiocholine pour la cholinestérase sérique (très stable à température ambiante), l'acétylthiocholine pour la cholinestérase globulaire.

Les valeurs usuelles sont :

- acétylcholinestérase : de 5,14 à 8,94 U/ml de globules rouges ;
- butyrylcholinestérase :
  - enfants, hommes, femmes de plus de 40 ans : 5 320 à 12 920 U/l ;
  - femmes (16–39 ans) ne présentant pas de grossesse et ne prenant pas de contraceptifs oraux : 4 260 à 11 250 U/l ;
  - femmes (18–41 ans) enceintes ou sous contraceptifs oraux : 3 650 à 9 120 U/l.

Des variations pouvant atteindre 20 % sont décrites chez un même sujet en dehors de toute pathologie.

La mesure de l'activité enzymatique de la cholinestérase sérique est indiquée comme témoin de l'intoxication par les insecticides organophosphorés au cours du suivi biologique des travailleurs exposés et à chaque fois qu'une intoxication aiguë accidentelle est suspectée. Il est inutile d'évaluer son inhibition au cours d'une intoxication par les carbamates, car la liaison est rapidement réversible (y compris dans le tube d'échantillon après le prélèvement). Elle est utile également pour évaluer une atteinte hépatique grave (diminution de sa synthèse) et rechercher une anomalie de production qualitative se traduisant par un ralentissement de la destruction de certains types de curarisants : son activité est dans ce cas généralement au-dessous de la normale.

La mesure de l'activité de la cholinestérase globulaire permet de confirmer une intoxication aiguë ou chronique par un pesticide organophosphoré. Dans le liquide amniotique, cette même cholinestérase est présente au cours d'une pathologie grave de l'embryogenèse se traduisant par un défaut de fermeture du tube neural.

Les produits organophosphorés (insecticides, gaz de combat) sont des inhibiteurs puissants et irréversibles des cholinestérases, conduisant à une accumulation synaptique d'acétylcholine. Le diagnostic d'intoxication aiguë aux organophosphorés repose sur la détermination de l'activité cholinestérasique érythrocytaire et/ou sérique. L'activité sérique redevient normale plus rapidement que l'activité globulaire en raison de la synthèse hépatique de l'enzyme correspondante (environ 1 mois). L'acétylcholinestérase globulaire se régénère classiquement au rythme de 1 % par jour, correspondant au renouvellement des globules rouges au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique. Du fait de l'importante variabilité interindividuelle mais aussi intra-individuelle, un résultat est considéré comme significatif pour un abaissement de 15 % de l'acétylcholinestérase et de 20 % de la butyrylcholinestérase par rapport à une valeur témoin pour un sujet non exposé depuis au moins 1 mois (avant prise de fonction ou au retour de vacances et si possible sur une moyenne de deux déterminations pratiquées entre 3 et 10 jours d'intervalle). Il y a risque de manifestations toxiques quand l'activité cholinestérasique érythrocytaire (reflet de l'activité dans le système nerveux central) est réduite à moins de 50 % de la normale. La pralidoxime (Contrathion®) est un antidote spécifique utilisé dans le traitement en cas de dépression respiratoire ou de fatigabilité musculaire. Le tableau n° 34 du régime général et le tableau n° 11 du régime agricole réglementent les maladies professionnelles concernant les anticholinestérasiques.

Le chlorure de suxaméthonium ou succinylcholine (Célocurine<sup>®</sup>) et le chlorure de mivacurium (Mivacron<sup>®</sup>) sont des adjuvants de l'anesthésie générale qui permettent de provoquer un relâchement musculaire de brève durée pour notamment faciliter l'intubation endotrachéale. Ils exercent leur action myorelaxante périphérique en 30 à 60 secondes après l'injection intraveineuse et la maintiennent pendant quelques minutes (6 à 13). En l'absence d'acétylcholinestérase plasmatiche efficace (non mutée) ou en cas de diminution de sa concentration dans le plasma, leur action se poursuit très au-delà de quelques minutes et entraîne une curarisation prolongée nécessitant de poursuivre la ventilation contrôlée jusqu'à la réapparition spontanée de la respiration et la normalisation de la fonction musculaire.

La recherche du phénotype homozygote ou hétérozygote du déficit génétique de la cholinestérase plasmatiche est effectuée en mesurant le taux d'inhibition de l'enzyme par la dibucaïne (N > 80 %) et le taux d'inhibition par le propranolol (N > 66 %). Cette mesure permet de déterminer un phénotype dont la fréquence dans la population générale est de 95 % pour le gène usuel UU, 0,05 % pour un gène anormal AA et 4 % pour l'hétérozygote UA (plus de 20 génotypes différents ont déjà été identifiés). Un gène anormal s'exprime par une moindre affinité de la cholinestérase pour ses substrats et également une moindre affinité pour les inhibiteurs (dibucaïne).

La recherche du génotype atypique peut aussi être effectuée par une méthode de biologie moléculaire (PCR

+ restriction enzymatique). Ces curarisations prolongées sont un exemple de réponse pharmacologique anormale d'origine génétique (fréquence 1/2 000 à 1/3 000 patients recevant ce type de curarisant).

Un prolongement du bloc neuromusculaire peut aussi provenir d'un déficit quantitatif acquis en cholinestérase plasmatiche que l'on observe lors d'affections hépatiques sévères : hépatite aiguë, cirrhose, hépatocarcinome, ainsi qu'en cas d'inflammation, de malnutrition, d'anémie et d'emploi de certains médicaments.

Les médicaments anticholinestérasiques comme les carbamates (pyridostigmine, néostigmine) sont des acétylcholinomimétiques indirects qui agissent en prolongeant l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique, car ils empêchent la dégradation de l'acétylcholine par la cholinestérase (ils sont captés par l'enzyme comme de faux substrats). Ils sont indiqués dans le traitement de la myasthénie et de l'atonie intestinale. D'autres anticholinestérasiques comme la rivastigmine ou la tacrine sont indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

#### Cholinestérases (acétyl) amniotiques



Biotox.  
Cholinestérases plasmatiques. Mise à jour : mai 2005.  
Disponible sur : [http://www.inrs.fr/htm/cholinesterases\\_plasmatiques.html](http://www.inrs.fr/htm/cholinesterases_plasmatiques.html)

Lauwerys RR.  
Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles : Insecticides organophosphorés. – 4<sup>e</sup> édition.  
Paris : Masson, 1999 ; pp. 774-782.