

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة المسيلة
UNIVERSITE DE M'SILA



MEMOIRE

Présenté

A LA FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE (SNV)

pour obtenir

Le Diplôme des Etudes Supérieures en Biologie (DES)

OPTION: **BIOCHIMIE**

Par

Hadji N., Messahel A., Sehil B.

THEME

Effet de la quinacrine sur la contraction du muscle lisse

BENABDALLAH H.

M.C. Classe B

Encadreur

SOUFANE S.

M.A. Classe A

Examineur

Promotion: 2010/2011

Remerciements

*Nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la patience
et la force morale et physique pour élaborer ce mémoire.*

Un grand remerciement à notre promotrice Dr. H.

BENABDARRAH de nous avoir guidés dans notre travail.

*Nous remercions M le directeur et l'ensemble des enseignants du département de
sciences de la nature et de la vie.*

*A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce
mémoire.*

Sommaire

Abréviations

Introduction.....1

Chapitre I: Généralités sur la quinacrine

1.1. Historique.....2

1.2. Définition de la quinacrine.....3

1.3. Métabolisme de la quinacrine.....3

1.3.1. Absorption et distribution.....3

1.3.2. Elimination.....5

1.4. Mécanismes d'action de la quinacrine.....5

1.4.1. Action antiprostaglandine.....5

1.4.2. Action anti-oxydante.....5

1.4.3. Blocage de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 7

1.4.4. Action anti cholinestérase et sympatholytique.....7

1.4.5. Interaction hormonal.....7

1.4.6. Action cardiaque.....7

1.4.7. Action antimicrobienne.....7

1.4.8. Blocage photochimique.....8

1.4.9. Inhibition de l'ADN et de l'ARN polymérase.....8

1.4.10. Action sur les neutrophiles et les lysosomes.....8

1.4.11. Effet immunologique.....8

1.4.12. Action sur les muscles et les nerfs.....9

1.5. Toxicité de la quinacrine.....9

1.5.1. Intoxication aigue.....9

1.5.2. Intoxication chronique.....9

1.6. Effets indésirables.....10

1.6.1. Effets sur le système nerveux central.....10

1.6.2. Effet sur la peau et les cheveux.....10

1.6.3. Effet sur le sang.....	10
1.6.4. Effet sur les systèmes enzymatiques.....	10

Chapitre II: La contraction du muscle lisse

2.1. Définition du muscle lisse.....	11
2.2. Structure du muscle lisse.....	11
2.3. Contraction du muscle lisse.....	12

Chapitre III: Effets de quinacrine sur la contraction du muscle lisse

Conclusion.....	19
Références bibliographiques.....	20

Abréviations

Ach: Acétylcholine.

BaCl₂: Chlorure de barium.

DAG: Diacylglycérol.

IP₃: Inositol 1, 4, 5-triphosphate.

IP₄: Inositol 1, 3, 4, 5-tetraphosphate.

MLC₂₀: Chaîne légère de myosine de 20 Kda.

MLCK: Kinase de chaîne légère de myosine.

MLCP: Phosphatase des chaînes légères de myosine.

PACAP: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.

Pi: phosphate inorganique.

PIP₂: Phosphatidylinositol 4,5 di-phosphate.

PKC: Protéine kinase C.

VIP: peptide intestinal vasoactif.

TK: Tachykinime.

Introduction

Les contractions musculaires de l'appareil gastro-intestinal jouent un rôle important dans la digestion et l'absorption des aliments. Ces contractions assurent le mélange des aliments digérés avec les sécrétions intestinales et leur propagation le long du tube digestif. Elles sont souvent réglées par la libération des neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs par le système nerveux entérique. Les neurotransmetteurs excitateurs ou inhibiteurs libérés dans les terminaisons nerveuses vont se fixer sur leurs récepteurs spécifiques localisés à la surface des cellules musculaires pour induire la contraction ou la relaxation du muscle.

La quinacrine est un médicament antiprotozoaire introduit en 1967 aux Etats-Unis. Ce dérivé de la quinine a été utilisé depuis les années 30 comme antipaludéen. Elle est aussi utilisée pour la stérilisation féminine par application intra-utérine. Expérimentalement, elle inhibe divers systèmes enzymatiques comme la phospholipase A₂.

Vue les multiples applications médicales de la quinacrine, la présente étude consiste à résumer les différentes actions de ce médicament d'une part et à mettre en évidence son effet sur la contraction du muscle lisse d'autre part.

Chapitre I

Généralités sur la quinacrine

1.1. Historique

La quinacrine nommée aussi : atabrine, mépacrine, atébrine, acriquine, acrichine, palacrine, métoquine, balchine (Schadewaldt, 1975) est un acridine (Chatterjee, 2000). L'acridine était considéré comme des dérivés de la quinine, dans laquelle un benzène est attaché au noyau quinoléine. Même si la quinacrine a été largement utilisée avant la seconde guerre mondiale, la quinine est principalement utilisée pour le traitement du paludisme (Green, 1932). Elle a été découverte pour la première fois comme un traitement antipaludéen en 1930 (Schadewaldt, 1975). En 1932, la quinacrine avait effectivement, à forte dose, une toxicité neurologique (Bruneel et al., 2004).

La quinacrine a été synthétisé par Mausse et Mietzch sur la base des résultats cliniques obtenus par modification chimique de la pamaquine (Macmillan, 1960). La synthèse partielle de la quinine fut réalisée en 1918 par l'Allemand Paul Rabe (Libbey, 2007). En 1943, la quinacrine a été déclaré officiellement comme médicament pour le traitement du paludisme (Jama, 1943).

En 1945, la chloroquine remplace la quinacrine dans le traitement du paludisme (Page, 1951). En 1950, il a été constaté que les quinacrines ont de nombreuses autres utilisations (Wallace, 1989).

Le docteur Jaine Zipper à commencer à expérimenter la quinacrine, comme un agent de stérilisation sur les femmes de Chili pendant les années 1960 et 1970. Il a conclu qu'il pourrait déposer le chlorhydrique de quinacrine au niveau de l'utérus de la femme pour provoquer la cicatrice du tissu; la cicatrice du tissu bloque progressivement la Trompe de fallope ce qui conduit à une stérilité (Unnithan-Kumar, 1991).

Les chercheurs ont constatés également que le résultat du test d'Ames était positif, indiquant que la quinacrine est mutagénique dans les modèles bactériens (Pollack et Carignan, 1994)

1.2. Définition de la quinacrine

La quinacrine est un 6-chloro-9-((4-diéthyl-amino)-1-méthyl-butyl-amino) -2-méthoxy-acridine (Wallace, 1989) (Fig.1.B). C'est un alcaloïde semi-synthétique. Elle est administrée par voie orale à la dose de 100 mg dissoute dans 50 ml de sérum physiologique (Gossot, 2003). Elle représente un dérivé alkyl-aminé de l'acridine (Zipper Abragan et al., 1995) (Fig.1.C), et est utilisée aussi dans le traitement des infections au ténia (Chatterjee, 2000). Elle est disponible sous forme de dihydrochlorure de quinacrine dans des comprimés de 100 mg, d'une couleur jaune brillante sans odeur, poudre soluble dans l'eau (1:35), et 80% comme base de quinacrine (Wallace, 1989). Sa solubilité dans les solvants organiques permet son extraction complète à partir du matériel biologique (Macmillan, 1960). La quinacrine doit être conservée dans des contenants hermétiques et être protégée de la lumière (Chatterjee, 2000).

La chaîne latérale de la quinacrine est identique à celle de la chloroquine (Dabancens et al., 1995) (Fig.1.A); elle diffère de la chloroquine seulement par la présence d'un noyau acridine (noyau benzène extra) (Wallace, 1989).

1.3. Métabolisme de la quinacrine

1.3.1. Absorption et distribution

La quinacrine est absorbée rapidement et presque totalement au niveau du tractus-gastro-intestinal (Macmillan, 1960). Ainsi, après une injection intraveineuse, par exemple 95% de la drogue quitte le système circulatoire pendant trois minutes (Hastings, 1968). Pour le traitement clinique de la malaria aiguë, la dose habituelle de la quinacrine est de 200 mg chaque quatre à six heures pour le premier jour (Blake et al., 1967), dont la quantité importante de la quinacrine, peut être détectée dans l'urine pendant au moins deux mois après que le traitement soit interrompu (Macmillan, 1960).

La concentration du médicament dans les érythrocytes est environ deux fois plus que dans le plasma (Macmillan, 1960). Par contre, il est trouvé à une concentration de 100 à 200 fois supérieure dans les leucocytes. Par ailleurs, environ 90% de quinacrine se fixe aux protéines plasmatiques (Chatterjee, 2000).

Les taux les plus élevés de quinacrine sont retrouvés dans le foie, les poumons et les glandes surrénales (Blake et al., 1967) et les faibles concentrations dans le cerveau, le myocarde, et le muscle squelettique. La concentration de quinacrine dans la salive est la même que celle

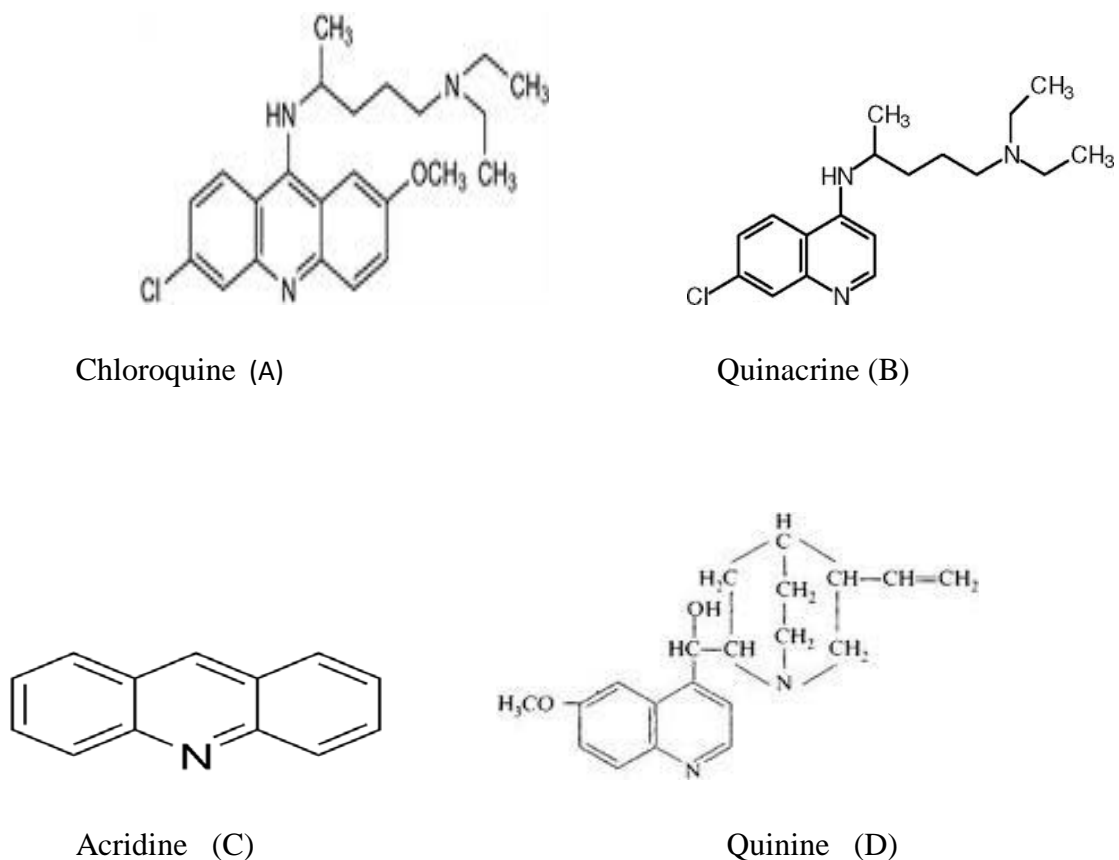


Figure 1: Structure chimique de la quinacrine, de la chloroquine, de la quinine et de l'acridine (Wallace, 1994; Zipper Abragan et al., 1995).

dans le sang total ; sa concentration dans le liquide rachidien varie de 1% à moins 5% que celle dans le plasma (Macmillan, 1960) (Fig. 2). La quinacrine et ses divers métabolites (alcaloïdes) traversent le placenta et sont excrétées dans le lait humain (Chatterjee, 2000).

La figure (2) montre la répartition de la quinacrine dans les tissus du singe après administration d'une même dose quotidienne de 25 mg/kg pendant 30 à 31 jours (Wiselogle, 1946).

1.3.2. Elimination

La fixation de la quinacrine sur les tissus entraîne une élimination lente (Hastings, 1968). Le médicament est excrété par les reins éventuellement par les biais de bile après une dose quotidienne de 1.5 mg/kg par voie orale, moins de 11% de la dose a été retrouvée dans l'urine (Chatterjee, 2000). La quinacrine est excrétée dans la sueur, le lait et la bile (Macmillan, 1960).

L'alcalinisation de l'urine par ingestion de bicarbonate de sodium diminue l'élimination rénale de la quinacrine, alors que l'acidification par l'ingestion de chlorure d'ammonium améliore l'excrétion rénale. Dans le cas de la quinacrine, l'élimination rénale est tellement limitée en grande partie parce que le médicament est lié par les protéines plasmatiques (Macmillan, 1960).

1.4. Mécanismes d'action de la quinacrine

La quinacrine est douée de plusieurs actions.

1.4.1. Action antiprostaglandine

La quinacrine est un inhibiteur de la phospholipase A₂ (Rapoport et Murad, 1983a). Cette action est exercée directement sur les phospholipides membranaires en particulier la phosphatidyl-éthanolamine. Cela se traduit par l'activité antiplaquettaire et l'inhibition des leucotriènes et de la cyclo-oxygène (Flynn, 1987). La conversion de l'acide arachidonique en thromboxane B₂ et A₂ est inhibée. Cette dernière substance est un facteur important dans le blocage de la libération d'acide arachidonique par des phospholipases cellulaires, et de sa conversion en pro-agrégant (Wallace, 1989).

1.4.2. Action anti-oxydante

L'inhibition des espèces réactives de l'oxygène est probablement une conséquence des effets de la quinacrine sur la production des phospholipides membranaires (Imamura et al., 1986).

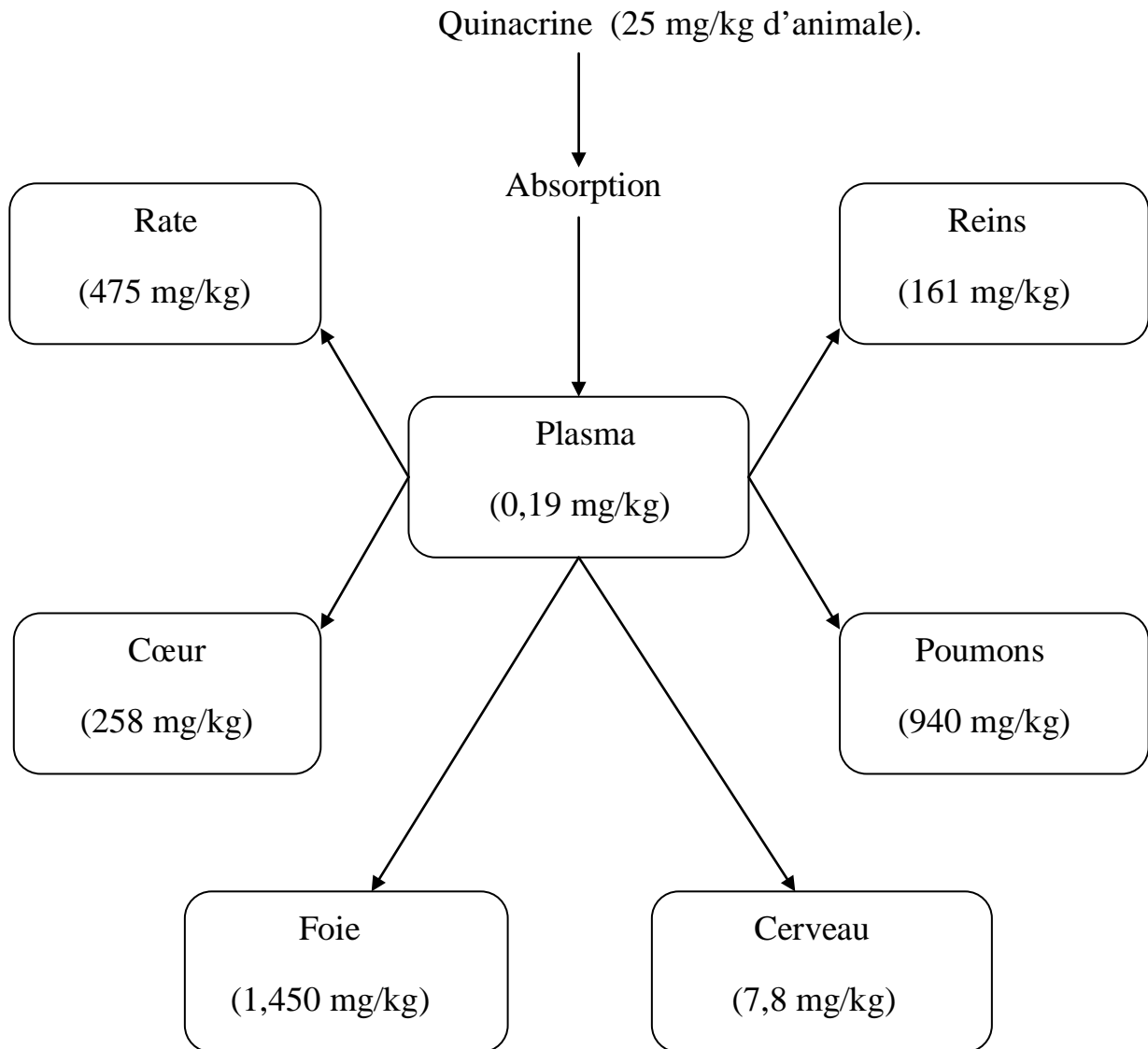


Figure 2: Répartition de la quinacrine dans les tissus du singe en milligrammes de médicament par kilogramme de tissu (Wiselorgle, 1946).

1.4.3. Blocage de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

La quinacrine est un inhibiteur de Ca^{2+} ($K_i=20\mu\text{m}$) et des échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ou $\text{Ca}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ (Sutko et al., 1979). L'inhibition de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ peut stabiliser la membrane par la quinacrine (Churchill et al., 1985).

1.4.4. Action anti cholinestérase et sympatholytique

La quinacrine est un fort inhibiteur de la cholinestérase (Bennett et Lot, 1982). Ces actions pourraient résulter de l'inhibition de la libération de l'acétylcholine et l'influx de Ca^{2+} par l'inhibition du GMPc (Alund et Olson, 1980). La libération et la synthèse de l'acétylcholine sont touchées et les deux types de récepteurs (muscariniques et nicotiniques) sont impliqués (Diamond, 1987).

La quinacrine empêche la libération de la norépinephrine par un mécanisme intraneuronal (Lot, 1986). Ceci peut être dû à son effet anti phospholipase. Elle inhibe les β -agonistes au niveau du récepteur des membranes cellulaires et prévient la désensibilisation des récepteurs β (Hirata et al., 1981).

1.4.5. Interaction hormonale

La quinacrine s'associe avec les hormones peptidiques produites par la cellule (Ahren et al., 1985) et bloque spécifiquement l'action de prolactine dans la caséine, l'ARN et la biosynthèse des lipides via son action antiphospholipase (Rillema et al., 1986). La libération de l'insuline des cellules des ilots est également inhibée (Best et al., 1984). Elle peut augmenter le 17-cétostéroïde urinaire (Kocsar et Nagy, 1956).

1.4.6. Action cardiaque

Le médicament a aussi un léger effet inotrope négatif. Récemment, le blocage de l'activation de la phospholipase A_2 par la drogue (qui induit une lésion myocardique irréversible pendant l'ischémie) a montré une réduction de taille de l'infarctus chez le rat (Ambrosio et al., 1987). Dans un cœur de porc *in situ*, la quinacrine améliore la consommation d'oxygène, le débit sanguin coronaire et le respect cardiaque (Breyer et al., 1986). Elle inhibe l'hyperémie réactive chez les chiens et réduit la taille de l'infarctus (Kimura et Satoh, 1985).

1.4.7. Action antimicrobienne

La quinacrine est douée de plusieurs activités antiparasitaires, antiprotozoaires,

antibactérienne, antivirale et antifongique. Elle peut prévenir la résistance à divers antibiotiques et augmenter la production de l'interféron (Berman et Ray, 1989) et peut prévenir l'infection aux pneumocoques (Jovaisas et al., 1996).

1.4.8. Blocage photochimique

L'un des principaux facteurs aggravants de lupus systémique est l'exposition à la lumière ultraviolette. Comme d'autres antipaludiques, la quinacrine peut bloquer les décisions photodynamiques, peut inhiber la photosensibilisation induite par le laser (Bems et al., 1970) et peut augmenter la tolérance à la lumière ultraviolette (Wallace, 1989).

1.4.9. Inhibition de l'ADN et de l'ARN polymérase

La quinacrine se lie à l'ADN par l'intercalation entre les paires de bases adjacentes (Wallace, 1989). Ce lien stabilise l'ADN, inhibant sa dénaturation thermique, sa dépolymérisation enzymatique et son transcription en ARN (Doglia et al., 1986). Elle peut inhiber la synthèse de l'ADN et des protéines (Sherman et Tanigoshi, 1972) et inhiber l'ADN polymérase dépendante *in vitro* (Estensen et al., 1969).

La quinacrine peut stimuler l'hydrolyse de l'ARN de transfert par la ribonucléase pancréatique A (Wallace, 1989) et peut inhiber la synthèse de l'ARNm (Ferrante et al., 1986).

4.10. Action sur les neutrophiles et les lysosomes

Fortement concentrée par les leucocytes et dans les lysosomes, la quinacrine a un effet stabilisateur corticostéroïde (Azuri et al., 1984). En plus de la phagocytose, la locomotion polymorphe est inhibée par la quinacrine (Ferrante et al., 1986).

1.4.11. Effet immunologique

La quinacrine inhibe la synthèse et la cytotoxicité naturelle des cellules killer et améliore la destruction des cellules par les rayons X (Ferrante et al., 1986). Elle bloque la réponse primaire proliférative et non secondaire des cellules T cytotoxiques humaines à l'antigène allogénique de cellules non T et empêche l'expérience de l'antigène Tac (récepteur d'interleukine 2) en raison de son effet bloquant de la phospholipase A2 (Wallace, 1989).

La quinacrine ne peut pas interférer avec la reconnaissance des antigènes allogènes mais peut supprimer la réponse mutagène des cellules T à l'antigène allogénique (Imura et al., 1984). Il peut gêner l'incorporation de la leucine, de la thymidine et de l'uridine dans les lymphocytes

humaines stimulées par la phytohemagglutinine (Trist et Weatherall, 1981).

1.4.12. Action sur les muscles et les nerfs

Dans les modèles animaux, la quinacrine peut relâcher le caecum et le colon proximal. Elle s'accumule en grande quantité dans les cellules du plexus myentérique ganglionnaire non cholinergique non adrénérique (Hasegawa et Iijima, 1985), entravant la vidange gastrique (Matejka et Minker, 1981). Elle ne cause pas la lipodose du système nerveux central qui est due à la barrière sanguine du cerveau mais peut réduire le glutathion dans les fractions membranaires du cerveau (Frisch et Lullmann-Rauch, 1980).

1.5. La toxicité de la quinacrine

La quinacrine cause une variété d'effets toxiques dont le tractus-gastro-intestinal et le système nerveux central sont largement impliqués. Certains d'entre eux peuvent être graves et peuvent conduire à la mort (Macmillan, 1960). La toxicité de la quinacrine, par rapport à son action antipaludique aussi efficace, représente un inconvénient thérapeutique majeur (Macmillan, 1960). La toxicité oculaire est similaire à celle causée par la chloroquine (Chatterjee, 2000).

1.5.1. Intoxication aigue

La quinacrine peut provoquer la nécrose. L'injection intraveineuse de 8 à 15 mg/kg, à raison de 15 mg/kg/h déterminera l'appariation d'un rythme cardiaque bigéminé, avec retour intermittent au rythme normal (Company et al., 1946).

Tableau 1: Toxicité aigue de la quinacrine (Company et al., 1946).

Animal	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Orale	490
Souris	Intrapéritonéale	194
Rat	Orale	600

DL₅₀: dose médiane létale provoquant la mort de la moitié des animaux.

1.5.2. Intoxication chronique

Chez le rat, une dose de quinacrine de 150 mg/kg/jour provoque la mort en 5 à 8 jours. Les mêmes résultats sont obtenus en 2 à 4 semaines avec 60 mg/kg/jours et en 6 à 12 semaines avec 30 mg/kg/jours (Mushett et al., 1944). L'administration de l'amodiaquine chez le chien et le

Singe ressemble à celle de la quinacrine: elle est caractérisée par la lipidose du tissu réticulo-endothélial avec une nécrose du foie chez le rat (Baz et al., 1947).

1.6. Effets indésirables de la quinacrine

La quinacrine a plusieurs effets indésirables surtout au niveau de la peau (coloration jaune), du tractus gastro-intestinal (nausée, vomissements, diarrhée, crampe abdominale) et du système nerveux central (psychose toxique) (Hastings, 1968). A dose élevée, elle provoque une dépression cardiovasculaire et respiratoire (Chatterjee, 2000).

1.6.1. Effets sur le système nerveux central

La quinacrine a des effets sur le système nerveux central mais moins fréquents. L'un de ces effets est caractérisé par l'augmentation de l'activité motrice, et l'autre est caractérisé par l'opacification progressive du sensorium (Chatterjee, 2000). Des psychoses toxiques surviennent chez environ 0.2% à 0.3% des cas traités par la quinacrine dans un cadre antipaludique (Macmillan, 1960).

1.6.2. Effets sur la peau et les cheveux

La quinacrine est également trouvée dans les cheveux. Les cheveux bruns contiennent cinq fois la quinacrine que les cheveux blonds, et peut provoquer des réactions cutanées, telles que la pigmentation jaune citron de la peau pendant plusieurs semaines. La dose et la durée de la quinacrine ne semblent pas être des facteurs contributifs, sauf dans le type toxique et allergique qui peuvent quelque fois survenir au cours du traitement (Macmillan, 1960).

1.6.3. Effets sur le sang

Des troubles sanguins tels que l'agranulocytose et une anémie peuvent être des conséquences de la prise de quinacrine. De même une légère leucopénie est parfois observée (Macmillan, 1960).

1.6.4. Effets sur les systèmes enzymatiques

Les concentrations du médicament qui permettent son accumulation dans les tissus durant le traitement diminuent la consommation d'oxygène par le foie, le cerveau et les reins du rat, probablement par interférence avec les systèmes enzymatiques. La quinacrine est un inhibiteur de la chaîne des réactions catalysées par les estérases (Macmillan, 1960).

Chapitre II

La contraction du muscle lisse

2.1. Définition du muscle lisse

Bien que le muscle squelettique représente la plus grande partie de la masse musculaire de l'organisme, le muscle cardiaque et le muscle lisse sont plus importants pour le maintien de l'homéostasie (Silverthorn et al., 2007). Le muscle lisse est le muscle des organes interne tels que le tube digestif, les vaisseaux sanguins, la vessie et l'utérus (Gillian et Christopher, 2004). Le muscle lisse est appelé ainsi en raison de l'absence de striation (Calas et al., 1997), c'est une variété distincte de muscle qui possède un ensemble unique de propriétés physiologiques et qui est constitué de feuilletts contenant de nombreuses petites cellules en forme des fuseaux liées entre elle par des jonctions spécifiques (Gillian et Christopher, 2004). La cellule musculaire lisse est une cellule bien individualisée (Burns et al., 1994).

2. 2. Structure du muscle lisse

Les cellules du muscle lisse ont souvent un aspect fusiforme; elles peuvent cependant être ramifiées et possèdent un noyau isolé, central, ovale, avec des fins granules de chromatine et un ou plusieurs nucléoles. Les myofibrilles des cellules musculaires lisses ne peuvent pas être vues facilement en microscopie optique (Burns et al., 1994). Le muscle lisse est constitué de cellules plus petites que les fibres squelettiques (Calas et al., 1997); les cellules ont un diamètre approximativement de 2 à 5 μm et une longueur de 50 à 200 μm (Gillian et Christopher, 2004).

Dans certains tissus tels que les alvéoles des glandes mammaires et dans certains petits vaisseaux sanguins, les cellules musculaires lisses sont disposées en une seule couche connue sous le nom de myoépithélium. Les cellules myoépithéliales ont des propriétés identiques aux autres cellules musculaires lisses (Gillian et Christopher, 2004). Le sarcoplasme des fibres musculaires lisses contient à la fois des myofilaments épais et des myofilaments fins dans une proportion qui va de 1 pour 10 à 1 pour 15. Il contient également des filaments intermédiaires (Tortora, 2001). Les filaments intermédiaires du cytosquelette aident à la transmission de la force générée pendant la contraction aux cellules musculaires lisses voisines et au tissu conjonctif (Gillian et Christopher, 2004).

Les muscles lisses ont de nombreux éléments contractiles semblables à ceux des muscles squelettiques: pont actine-myosine, réticulum sarcoplasmique avec des canaux de libération de Ca^{2+} , et signal Ca^{2+} qui déclenche le processus. Les muscles lisses ont des filaments d'actine et de myosine plus longue que les muscles squelettiques (Silverthorn et al., 2007), alors qu'il n'y a

pas de strie Z dans le muscle lisse (Gillian et Christopher, 2004). Il est possible d'identifier les filaments d'actine soutenus par des structures dites corps dense (Wehner et Gehring, 1999), ces derniers ont des fonctions semblables à celles de disque Z du muscle strié (Tortora, 2001), qui sont localisés dans le cytoplasme et qui servent d'attache pour les filaments fins et intermédiaires (Gillian et Christopher, 2004).

Il existe deux catégories de muscle lisse chez les vertébrés: les unités musculaires isolées et les unités musculaires multi-unitaires (Eckert et al., 1999). Le muscle lisse unitaire se contracte comme une seule unité car les dépolarisations passent d'une cellule à l'autre par les jonctions communicantes. Alors que dans le muscle lisse multi-unitaire, les fibres musculaires intermédiaires sont stimulées de façon indépendante (Silverthorn et al., 2007).

2.3. La contraction du muscle lisse

Le terme de contraction musculaire définit une activité mécanique développée par le muscle pour décrire un état actif (Nielson, 1998). Comme une onde qui se propage tout au long des faisceaux de musculature (Burns et al., 1994), ainsi la classification de la contraction se fait selon la longueur du muscle et la force générée, dans ce cas, on parle de la contraction isométrique et la contraction isotonique et selon l'origine du Ca^{2+} on parle de contraction phasique et contraction tonique (Godfraind, 1992). Les événements moléculaires de la contraction du muscle lisse sont identiques en de nombreux points à ceux du muscle squelettique mais il existe quelques différences importantes (Silverthorn et al., 2007).

La contraction du muscle lisse pouvait être assurée par l'intermédiaire des protéines régulatrices qui sont: la caldesmone (Robert et al., 1999), la phospholipase C, la calmoduline, la kinase des chaînes légères de myosine (MLCK), et les protéines kinases (Darnell et al., 1990).

Le phénomène de la contraction indique qu'il se produit un glissement des filaments d'actine et de myosine les uns par rapport aux autres, sans déformation des filaments eux mêmes (Darnell et al., 1989). Le glissement du filament repose sur une interaction physico-chimique entre les filaments contrôlés par la concentration cytoplasmique de Ca^{2+} et nécessite l'énergie sous forme d'ATP (Rieutort, 1998). La contraction est déclenchée à une concentration de Ca^{2+} intracellulaire supérieure à 10^{-6} M (Darnell et al., 1990; Eckert et al., 1999).

L'augmentation de la concentration de Ca^{2+} est induite par plusieurs voies: l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants de type L activé par certains médiateurs comme l'acétyle

choline (Rieutort, 1998; Eckert et al., 1999), la libération de Ca^{2+} stocké dans le réticulum sarcoplasmique par l'intervention d'un agoniste, et l'ouverture des canaux cationiques non sélectifs. L'augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+} , sa fixation sur la calmoduline et l'activation de la MLCK constituent le stimulus primaire de la contraction (Murthy, 2006).

Dans le muscle lisse, les agonistes de la contraction ou de la relaxation agissent principalement au moyen des messagers intracellulaires pour induire la libération ou stimuler la séquestration du Ca^{2+} (Hansen, 2000). La voie de transduction du signal implique l'activation séquentielle d'au moins trois protéines membranaires: un récepteur, une protéine G et la phospholipase C qui est capable de mobiliser le Ca^{2+} intracellulaire (Fig.3).

L'activation de la MLCK par le Ca^{2+} nécessite la liaison du complexe calmoduline-4 Ca^{2+} à la sous-unité kinase (Robert et al., 1999). Cette liaison active la fonction kinase et donc la phosphorylation des chaînes légères de myosine (Reginald et al., 2000). La phosphorylation de la chaîne légère de myosine (MLC_{20}) sur la serine-19 par la MLCK calcium/calmoduline-dépendante est essentielle pour l'activation de la myosine ATPase et l'interaction actine-myosine (Somlyo et Somlyo, 2003). Par contre, la déphosphorylation de la MLC_{20} par la phosphatase de la chaîne légère de myosine (MLCP), constituée d'une sous-unité régulatrice (MYPT1) et une sous-unité catalytique (PP1c), induit la relaxation du muscle lisse (Abdel-Latif, 2001; Murthy, 2006).

L'activation d'un récepteur couplé à la protéine G par un agoniste contractile tel que l'acétylcholine initie plusieurs voies de signalisation qui induisent l'influx du Ca^{2+} à travers les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants et les canaux cationiques non sélectifs, active la MLCK et inhibe la MLCP via la protéine kinase C (PKC), la Rho kinase (ROK) et la libération de l'acide arachidonique.

Dans le tractus gastro-intestinal, l'acétylcholine possède des récepteurs muscariniques de type M_2 et M_3 (Eckert et al., 1999). Ces deux récepteurs sont couplés à une protéine réceptrice GTP-dépendante (protéine G); et possèdent des effets intracellulaires différents. Le récepteur M_2 intervient dans l'inhibition de l'enzyme adénylate cyclase et donc la diminution de la concentration de l' AMP_c dans la cellule, alors que le récepteur M_3 provoque l'activation de la PLC qui induit l'hydrolyse du phosphatidyl inositol di-phosphate (PIP_2) en IP_3 et diacylglycérole (DAG) (Olsson et Holmgren, 2001). L' IP_3 libéré dans le cytoplasme, stimule la libération de Ca^{2+} stocké dans le réticulum sarcoplasmique, et une partie de l' IP_3 est phosphorylée pour former

l'inositol 1, 3, 4, 5- tétraphosphate (IP_4) qui stimule l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule par des canaux calciques situés dans la membrane plasmique (Eckert et al., 1999). Alors que le DAG reste incorporé à la membrane plasmique (Hansen et al., 2003). Le DAG joue deux rôles, il peut être clivé par la phospholipase A_2 pour libérer l'acide arachidonique, un précurseur de la synthèse des prostaglandines (Eckert et al., 1999). Ensuite, le rôle le plus important est l'activation de la PKC, qui va activer les canaux calciques membranaires (Olsson et Holmgren, 2001). L'élévation de la concentration du Ca^{2+} intracellulaire favorise la formation du complexe calcium/calmoduline qui active la MLCK. Cette dernière phosphoryle la MLC_{20} et initie la contraction du muscle lisse (Sarna, 2006).

En parallèle, le DAG active la PKC (Sarna, 1998; Rattan et al., 2002) qui à son tour phosphoryle plusieurs protéines impliquées dans la transduction du signal et la contraction, et module l'activité de certains type de canaux (Sarna, 2006). La PKC peut phosphoryler directement la MLC_{20} (Abdel-Latif, 2001) ou indirectement par la phosphorylation du CPI-17, un inhibiteur endogène de la MLCP, sur la thréonine 38, en augmentant sa capacité d'inhiber la MLCP (Murthy, 2006).

L'ouverture des canaux calciques et l'intervention de l' IP_3 induit une augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+} , ces ions agissent comme un second messenger (Eckert et al., 1999).

En outre, l'activité ATPasique de la myosine, l'hydrolyse de l'ATP en ADP et P_i et la fixation de l'actine, qui dépend de la phosphorylation des chaînes légères, provoquent un glissement des filaments fins les uns sur les autres et donc la contraction du muscle lisse (Khromov et al., 2004).

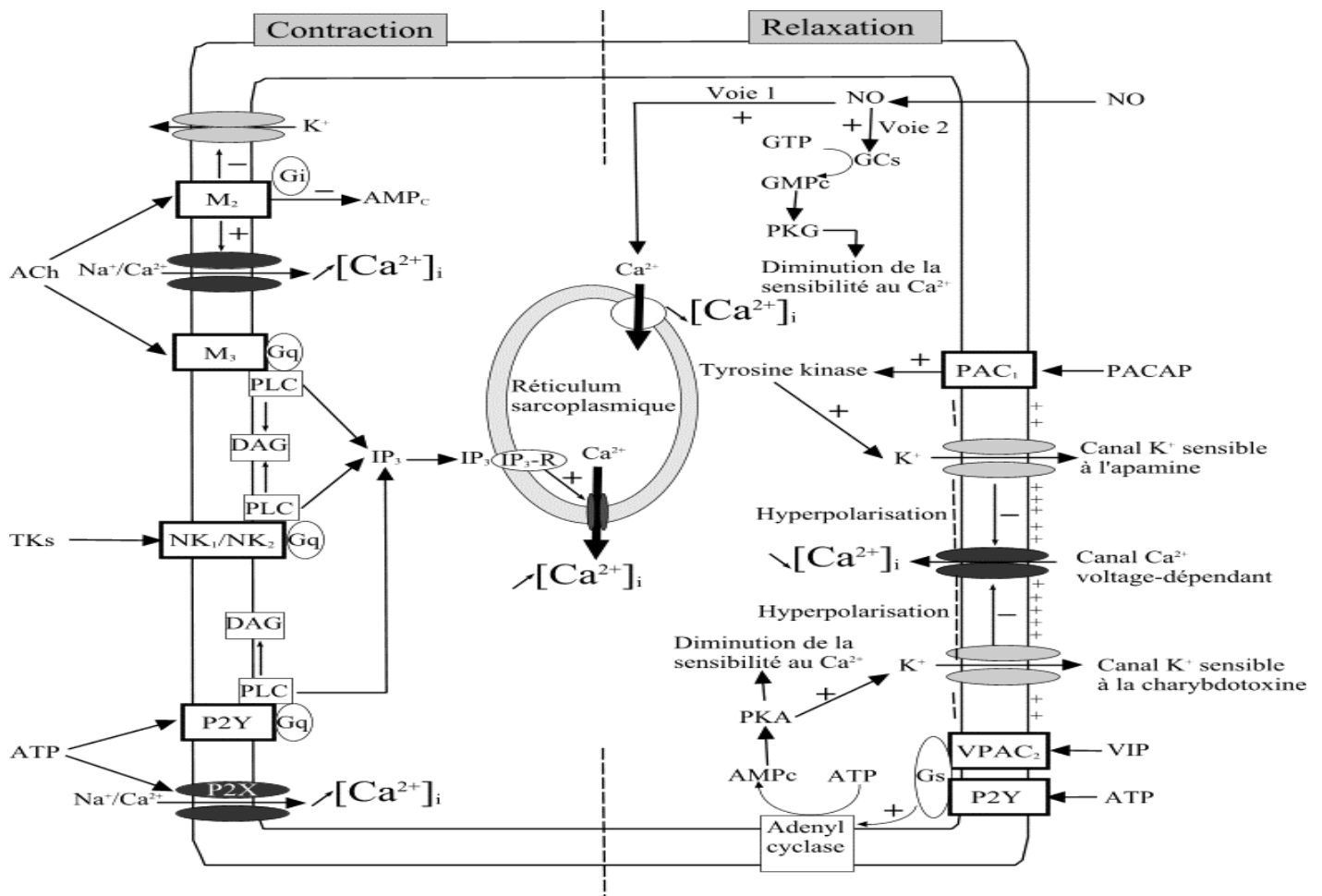


Figure 3: Mécanisme de la contraction et de la relaxation (Uchiyama et Chess-Williams, 2004).

Les cellules musculaires lisses intestinales sont la cible de la transmission neuromusculaire excitatrice (ACh, TKs et ATP) et inhibitrice (NO, VIP, PACAP et ATP). L'ACh stimule les récepteurs M3 pour induire la contraction directe du muscle lisse via l'IP3 et le DAG. Il induit la contraction indirectement via les récepteurs M2 par inhibition de la production de l'AMPc. Les récepteurs M2 peuvent inhiber les canaux K⁺ et ouvrent les canaux cationiques non spécifiques. Le NO induit la relaxation par diminution de la concentration du Ca²⁺ intracellulaire via l'activation de la séquestration du Ca²⁺ par le réticulum sarcoplasmique. L'augmentation de la concentration du GMPc peut induire la relaxation par diminution de la sensibilité du Ca²⁺. Le VIP et le PACAP induisent la relaxation par diminution de la concentration du Ca²⁺ intracellulaire par activation des canaux KCa. Le VIP active les canaux K⁺ sensible à la charybdotoxine par la voie de la PKA. Le PACAP active les canaux K⁺ sensible à l'apamine par la voie de la tyrosine kinase. L'activation des canaux K⁺ hyperpolarise la membrane cellulaire et

ferme les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants. La forte concentration de l'AMPc peut contribuer à la relaxation par diminution de la sensibilité du Ca^{2+} (Voie 2). Les récepteurs du VIP et du PACAP sont classés en trois types: PAC1 ayant une grande affinité pour le PACAP et une faible affinité pour le VIP et VPAC1 et VPAC2 dont leurs affinité est la même pour les deux neurotransmetteurs.

Chapitre III

Effets de la quinacrine sur la contraction du muscle lisse

Plusieurs études ont montré que la quinacrine inhibe la contraction du muscle lisse. En effet, le prétraitement du muscle lisse de l'utérus avec la quinacrine inhibe de 85% la contraction induite par la carbachol et le BaCl₂ (Bade et Gordner, 1985). De même, la quinacrine 10 µM réduit significativement la contraction de l'aorte de rat induite par la myricétine (un antioxydant de la famille des flavonoïdes) (Jiménez et al., 1999).

Les anesthésiques locaux (la quinacrine et la chloroquine) inhibent la désensibilisation induite par l'acétylcholine du muscle lisse longitudinal de l'iléon du cobaye (Paton, 1961; Horio et al., 1990).

La quinacrine interagit avec les récepteurs muscariniques d'une manière non compétitive. Cette drogue se lie au site allostérique du récepteur, modifiant l'interaction agoniste-récepteur ce qui inhibe la voie spécifique du processus de désensibilisation (Horio et al., 1998). La quinacrine n'a aucun effet sur l'hyperpolarisation membranaire de la carotide du cobaye induite par l'acétylcholine (Corriu et al., 1996). Par contre, cette substance inhibe l'hyperpolarisation endothélium-indépendante de l'artère mésentérique de rat et bloque l'hyperpolarisation induite par la levromakalim (Vanheek et Van de Voorde, 1997) ou par la pinacidil (Fukao et al., 1997).

Les récepteurs cholinergiques muscariniques sont dégradés lors de l'addition d'agonistes par des processus dépendants de l'énergie et de la température, probablement avec agglomération et endocytose. Le traitement préalable du canal déférent du cobaye par la quinacrine 0,5 mM ou la tétracaine 5 mM (inhibiteur de la phospholipase A₂), inhibe la dégradation des récepteurs cholinergiques muscariniques induite par l'acétylcholine dans le muscle lisse et maintient les récepteurs cholinergiques muscariniques sur la membrane superficielle (Higuchi et al., 1983).

La quinacrine peut inhiber la relaxation de l'aorte thoracique de lapin induite par l'acétylcholine. Cette inhibition est complète avec la concentration de 10 à 30 µM (Furchgott, 1983). Elle est efficace pour inhiber la relaxation induite par l'acétylcholine dans certaines artères (Furchgott et al., 1981). Par contre, dans l'aorte thoracique de rat, la quinacrine 10 µM n'inhibe pas la relaxation induite par l'acétylcholine (Van de Voorde et Leusen, 1983), mais à la concentration de 100 µM elle inhibe moins de 40% de la relaxation (Rapoport et Murad, 1983).

La stimulation muscarinique inhibe les canaux Ca²⁺ voltage dépendant dans les cellules musculaires lisses (Mitsui et Karaki, 1990); suggérant que l'inactivation de ces canaux est responsable de la désensibilisation (Himpens et al., 1991). A l'IC₅₀, la quinacrine, un inhibiteur de la désensibilisation, n'inhibe pas les canaux Ca²⁺ voltage-dépendant, ce qui

indique que les anesthésiques locaux n'inhibent pas la désensibilisation par leur action sur les canaux Ca^{2+} (Horio et al., 1998).

Dans les artères de chien (y compris les artères intrapulmonaires), la relaxation induite par la bradykinine comme celle induite par l'acétylcholine peut être inhibée par la quinacrine (Cherry et al., 1982). La quinacrine qui inhibe la relaxation induite par l'acétylcholine, inhibe celle induite par la thrombine dans l'artère fémorale de chien (Furchgott, 1983). De même, cet inhibiteur de la phospholipase A_2 , inhibe aussi la relaxation des segments des artères bovine et porcine-endothium-dépendante, NO-dépendante et prostanoloïde-indépendantes (Thiecher et al., 1994).

Plusieurs études ont montré que la quinacrine inhibe les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants dans les neurones de l'hippocampe de rat (Mironov et Lux, 1992); dans les myocytes ventriculaires de rat et de cobaye (Stokko et al., 1992; Nagano et al., 1996) et dans les cellules musculaires lisses de la vessie de cobaye (Nagano et al., 1996). De plus, cette substance inhibe les canaux K^+ de rectification des neurones de la sous muqueuse du cobaye (Evans et Suprenant, 1993) et les canaux K^+ sensibles à la glibenclamine (Sakuta et Yoneda, 1992).

La régulation de l'activité de la phospholipase A_2 joue un rôle important dans la médiation de l'action de plusieurs hormones (Hirata et Axelrod, 1980). Le contrôle hormonal de l'activité de la phospholipase est lié à la biosynthèse des prostaglandines (Hirata et al., 1979) et au flux de Ca^{2+} à travers la membrane (Iskizoka et al., 1980). La phospholipase A_2 catalyse la formation de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et la phospholipase C catalyse la formation du phosphatidylinositol. L'acide arachidonique sert comme un substrat dans la biosynthèse des prostaglandines et le phosphatidylinositol induit une série d'évènements qui provoquent le flux de Ca^{2+} à travers la membrane (Brown et Master, 1984). La quinacrine est un inhibiteur direct de phospholipase (Verheig et al., 1980). Il a été démontré aussi que cette substance bloque la libération des acides gras, induite par la phospholipase, à partir des phospholipides membranaires (Fig.4) (Naor et Catt, 1981). La quinacrine peut être utilisée pour caractériser le rôle des phospholipases dans la médiation des actions des hormones qui régulent les réponses contractiles de l'utérus (Bade et Gardner, 1985). De même le blocage de la libération de l'acide arachidonique stimulée par la thrombine dans les plaquettes, par la quinacrine est due à l'inhibition de la phospholipase A_2 (Billah et Iapetina, 1981, 1982).

Des travaux semblent indiquer que le facteur d'hyperpolarisation libéré par les cellules endothéliales vasculaires en réponses à divers agonistes et connu pour induire une relaxation

en ouvrant les canaux K^+ musculaires, serait un produit du métabolisme de l'acide arachidonique dépendant du cytochrome P_{450} . L'influence directe sur les courants K^+ d'inhibition de la phospholipase A_2 , la quinacrine a été examinée par Vanheel et ses collaborateurs (1999) dans des cellules musculaires lisses vasculaires fraîchement isolés de l'aorte de rat. Le courant a été presque totalement supprimé 3mM de Tétréthylammonium externe, ce qui laisse supposer qu'il provenait de canaux K^+ de grande conductance activés par Ca^{2+} . L'inhibition de la phospholipase A_2 , quinacrine a considérablement inhibé ce courant sensible à la Tétréthylammonium (Vanheel et al., 1999).

A une concentration supérieure à $750 \mu M$, la quinacrine inhibe la formation de GMP_C induite par le nitropussiate de sodium, un antagoniste des récepteurs qui stimulent cette formation. La libération de l'acide arachidonique induite par le carbachol et l'histamine est inhibée par la quinacrine à une concentration qui bloque l'accumulation de GMP_C (snider et al., 1984).

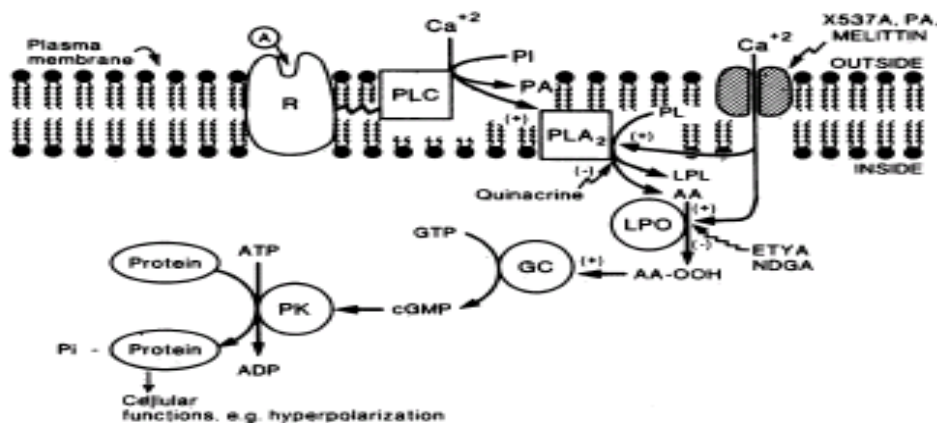


Figure 4: Effet de la quinacrine sur la phospholipase A_2 (Snider et al., 1984).

AA: acide arachidonique; A: agoniste; R: récepteur; PLC: phospholipase C; PLA_2 : phospholipase A_2 ; PI: phosphatidylinositol; AA-OOH: acide hydroperoxyarachidonique; LPO: Lipoxigénase; PK: protéine kinase; GC: guanylate cyclase; NDGA: Acide Nordihydroguaiarétique; LPL: lysophospholipide; ETYA: acide 5,8,11,14-icosatétraynoïque; PL: phospholipide.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Au terme de cette étude, il apparait que:

- Les muscles lisses existent au niveau des organes internes, leur contraction involontaire est assurée par des filaments d'actine et de myosine en présence de Ca^{2+} et de l'ATP par l'intervention des éléments contractiles.
- La quinacrine est un acridine, ce dernier était considéré comme des dérivés de la quinine, dans lequel un benzène est attaché au noyau quinoléine. C'est un bon médicament à action antipaludique.
- La quinacrine est un excellent inhibiteur de la contraction du muscle lisse par l'inhibition de la phospholipase A_2 et de l'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. La quinacrine inhibe la fixation de Ca^{2+} sur la calmoduline. C'est un fort inhibiteur de la cholinestérase de la libération de l'acétylcholine et de l'influx de Ca^{2+} et de K^+ . Elle inhibe aussi les isoenzymes de cytochrome P_{450} et l'oxyde nitrique NO.

Références

bibliographiques

Abdel-Latif A. A. Cross talk between cyclic nucleotides and phosphoinositides hydrolysis, protein kinases, and contraction in smooth muscle. *Exp Biol Med.* 2001; 226: 153-163.

Alund M; Olson L. Release of (14C) quinacrine from peripheral and central nerves. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1980; 2: 281-294.

Bade S. C; Gardner R. M. *Biology of Reproduction: Effects of Mepacrine on Uterine Contraction Responses.* Villanova University. 1985; 32: 1031-1037.

Bao J; Kazuhikon O; Tomohisa Y; Liqun L; Nakamura A; Nasaatsuk U; kazyhiro K. Role of the short isoform of myosin light chain kinase in the contraction of cultured smooth muscle cells as examined by its down- regulation. *Physiol. Sci.* 2002; 99(14): 9556-9561.

Bems M. W; el-Kadi S; Olson R. S; et al. Laser photosensitization and metabolic inhibition of tissue culture cells treated with quinacrine hydrochloride. *Life Sci.* 1970; 9: 1061-1069.

Best L; Sener A; Mathias P. C; et al. Inhibition by mepacrine and P-bromosphenacylbromide of phosphoinositide hydrolysis, glucose oxidation, and calcium uptake and insulin release in rat pancreatic islets. 1984. *Biochem. Pharmacol.* 1984; 33: 2657-2662.

Blake A; Fujita H; Peacocke A. R. University of Oxford, England, unpublished Observations. 1967; 5:383.

Brown J. H; Masters S. B. Muscarinic regulation of phosphatidylinositol turnover and cyclic nucleotide metabolism in the heart. *Fed. Proc.* 1984; 43: 2613-2617.

Bruneel F; Berland G; Jean-François P. *Paludisme.* (Paris). 2004;Chap. 1 ;pp :1-26.

Burns E. R; Elias. H; Pauly. J. E. *Histologie et Micro-Anatomie du Corps Humain.* In: *Muscle.* 4^{ème} Ed. Padore (Italia). 1984; Chap. 6;pp: 125-143

Calas A; Perrin J. F; Chrisian P; Vanneste P. *Tissu excitable, la digestion.* ISn: *Précis de physiologie.* Ed, Doin. (Paris). 1997. Chap. 3: 53-89; Chap. 6: 149-199.

Carignan C. S; Rogon; pollak A. E. 'The Quinacrine Method of Nonsurgical Sterilization: Report of Experts Meeting: AVSC working. 1994. Paper.6.

Chatterjee T. K. Mepacrine (Quinacrine). In: *Chemotherapy of tropical parasitic infections.* 2^{ème} Ed. 2000; Chap.79: 79-82.

Chiariello M; Ambrosio G; Capelli-Bigazzi A; et al. Inhibition of ischemia-induced phospholipase activation by quinacrine protects jeopardized myocardium in rats with coronary artery occlusion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987; 241: 560-568.

Churchill P. C; Churchill M. C; McDonald F. D. Quinacrine antagonizes the effects of Na, K-ATPase inhibitors on renal prostaglandin E2 release but not their effects on renin secretion. *Life Sci.* 1985; 36: 277-282.

Corriu C; Félétou M; Canet E and Vanhauette P. M. In: *hibitors of the cytochrome P450-mono-oxygenase and endothelium-dependent hyperpolarization in the guinea-pig isolated coronary artery.* *Br. J. Pharmacol.* 1996; 117: 607-610.

Références bibliographiques

- Darnell J; Lodish H; Baltimore D. Actine-myosine and intermediary filaments: cell. movement and cell. Shap. Molecular cell biology. Ed. Scientific American books (New York). 1990; Chap. 4: 709-951.
- Darnell J; Lodish H; Baltimore D. Cytoskeleton et mouvement cellulaire: actine-myosine. In: La cellule Biologie moléculaire. 3^{ème} Ed. VIGOT. 1989; Chap. 19: 815-858.
- Dee Unglaub Silverthorn; William C. O; Andrew C.S. Physiologie humaine. In: Muscles. 4^{ème} Ed. France. 2007; Chap. 12: 375-411.
- Diamond J. Effects of LY83583, nordihydroguaiaretic acid, and quinacrine on cyclic GMP elevation and inhibition of tension by muscarinic agonists in rabbit aorta and left atrium. Can J. Physiol. Pharmacol. 1987; 65:1913-1917.
- Doglia S; Graslund A; Ehrenberg A. Specific interactions between quinacrine and self-complementary deoxynucleotides. Anticancer. Res. 1986; 6: 1363- 1368.
- Eckert R; Randall D; Burggren W; French R. Membrane, canaux et transport, muscle et mouvements. In: Physiologie animale: Mécanisme et adaptation. 4^{ème} Ed. De Boeck (Paris). 1999; Chap. 4: 94-96; Chap. 10: 351-400.
- Erman A; Azuri R; Raz A. Prostaglandin biosynthesis in rabbit kidney. Mecaprine inhibits renomedullary cyclooxygenase. Biochem. Pharmacol. 1985; 33: 79-82.
- Estensen R. D; Krey A. k; Hahn F. E. Mol. Pharmacol. 1969; 5; 532-541.
- Evans P. M; Lanham D. F .Effects of inhibitors of arachidonic acid metabolism on intracellular adhesion of SV40-3T3 cells. Cell. Biol. Int. Rep. 1986; 10: 693-698.
- Ferrante A; Rowan-Kelly B; Seow W. K; et al. Depression of human polymorphonuclear leucocyte function by anti-malarial drugs. Immunology. 1986; 58: 125-130.
- Firth T. A; Mawe G. M; and Nelson M. T. Pharmacology and modulation of KATP channels by protein kinase C and phosphatases in gallbladder smooth muscle. Am J. Physiol Cell Physiol. 2000; 278: C1031-C1037.
- Flynn J. T. Inhibition of complement-mediated hepatic thromboxane production by mepacrine, a phospholipase inhibitor. Prostaglandins. 1987; 33: 287-289.
- Frisch W; Lullmann-Rauch R. Effects of several lipodosis-inducing drugs upon the area postrema and adjacent medullary nuclei of adult rats. I. Alterations in perikarya and dendrites. Acta. Neuropathol. (Berlin). 1980; 52: 179- 187.
- Fritz R. B; Chou C. M; McFarlin D. E. Relapsing murine experimental allergic encephalomyelitis induced by myelin basic protein. J. Immunol. 1983; 130; 1024-1026.
- Fukao M; Hattori Y; Kanno I; Kitabatake A. Evidence against a role of cytochrome P450-derived arachidonic acid metabolites in endothelium-dependent hyperpolarization by acetylcholine in rat isolated mesenteric artery. Br. J. Pharmacol. 1997; 120: 439-446.
- Furchgott R. F. Circulation Research an Office Journal of the American Heart Association. In: Role of Endothelium in Responses of Vascular Smooth Muscle. New York. Vol. 53. NO. 5. 1983; 557-573.

- Furchgott R. F; Zawadzki J. V; Cherry P. D. Role of endothelium-dependent in the vasodilator response to acetylcholine. In: vasodilatation, edited by Vanhoutte, I Leusen. New York, Raven Press. 1981; pp: 49-66.
- Gillian P; Christopher D. R. Physiologie humaine. In: muscle. Ed. Masson (Paris). 2004; 7: 91-104.
- Godfraind T. Cardiotoniques et antagonistes du calcium. In: Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Ed. O.P.U (Alger). 1992. Chap. 13: 167-187.
- Godfraind T; Miller R; Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blocked. Pharmacol. Rev. 1986. 38: 321-416.
- Gossot D. Abord des pneumothorax par thoracoscopie. In: Technique de chirurgie endoscopique du thorax. 2^{ème}Ed. 2003: 1-39.
- Green R. A report of fifty cases of malaria treated with atebrin. Lancet. 1932; 1: 826-829.
- Halawani A; Baz I; Morkos F. (1947) J. R. Egypt. Med. Ass. 30, 99
- Hansen M. B. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. Physiol Res. 2003a; 52: 1-30.
- Hansen M. B. The enteric nervous system. In: Organization and classification. Pharmacol. Toxicol. 2003; 92: 105-113.
- Hastings J. W .Ann. Rev. Biochem, 1968: 37, 597.
- Higuchi H; Uchida S; Matsumoto K; Yoshida H. Inhibition of agonist induced degradation of muscarinic cholinergic receptor by quinacrine and tetracaine - possible involvement of phospholipase A2 in receptor degradation. Eur. J. Pharmacol. 1983; 94: 229-239.
- Himpens B; Droobmans G; Casteels R. Carbachol-induced nonspecific desensitization in guinea-pig ileum. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1991; 343: 580-587.
- Hirata F; Axelrod J. Phospholipid methylation and biological signal transmission. Science. 1980; 209: 1082-1090.
- Hirata F; Corocoran B. A; Venkatasubramanian K; Schiffman E. Axelrod J. Chemo-attractants stimulate degradation of methylated phospholipids and release of arachidonic acid in rabbit leukocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979; 76: 2640-2643.
- Hofmann F. The Biology of Cyclic GMP-dependent Protein Kinases. J. Biol Chem. 2005; 280: 1-4.
- Horio S; Nagare T; Ishida Y; Moritoki H. Effets of Local Anesthetics on Acetylcholine-Induced Desensitization of Guinea Pig Ileal Longitudinal Muscle. Japan. 1998; 286: 221-227.
- Iijima T; Hasegawa K. Quinacrine-induced dilation of the rat cecum and degeneration of large granular vesiclecontaining neurons in the myenteric plexus. Cell Tissue Res. 1985; 241: 383-389
- Ikebe M; Sheila R; Yasuo M; Hiroshi K; Motoi M; Ikebe R. Involvement of the C-terminal residues of the 20,000-dalton light chain of myosin on the regulation of smooth muscle actomyosin. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 1994; 91: 9096-9100.

Références bibliographiques

- Ishizaka T; Hirata F; Ishizaka K; Axelrod J. Stimulation of phospholipid methylation, calcium influx, and histamine release by binding of IgE receptors on rat mast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980; 77:1903-1906.
- JAMA. Office of the Surgeon General: Circular letter no. 153; the drug treatment of malaria, suppressive and clinical. 1943; 123: 205-208.
- Jiménez R; Andriambelison E; Duarte J; Andriantsitohaina R; Jiménez J; Pérez- Vizcaino F; Zarzuelo A; Tamargo J. Involvement of thromboxane A₂ in the endothelium-dependent contractions induced by myricetin in rat isolated aorta. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 127: 1539-1544.
- Kamm K. E; Stull J. T. *J. Biol. Chem.* 2001; 267: 4527-4530.
- Khromov A. S; Webb M. R; Frenzi M. A; Trentham D. R et al. Myosin regulatory light chain phosphorylation and strain modulate Adenosine Diphosphate release from smooth muscle myosin. *Biophys. J.* 2004; 86(4): 2318.
- Kimura T; Satoh S. Inhibitory effect of quinacrine on myocardial reactive hyperemia in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985; 232: 269-274.
- Libbey J. E. Une histoire des microbes. Paris. 2007 ; 10 :183-201.
- Lot T.Y. The *in vitro* pharmacology of chloroquine and quinacrine. *Med. Biol.* 1986; 64: 207-213.
- Lundquist I; Ahren B; Hakanson R; et al. Quinacrine accumulation in pancreatic islet cells of rat and mouse: Relationship to functional activity and effects on basal and stimulated insulin secretion. *Diabetologia.* 1985; 28: 161- 166.
- Macmillan. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2^{ème} Ed. New York. 1960: 1167-1173.
- Minker E; Matejka Z. Pharmacological basis of dosage form of two antimalarials: chloroquine and mepacrine. *Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung.* 1981; 57: 197-200.
- Mironov S. L; Lux H. D. The selective action of quinacrine on high-threshold calcium channels in rat hippocampal cells. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 106: 751-755.
- Mitsui M; Karaki H. Dual effects of carbachol on cytosolic Ca²⁺ and contraction in intestinal smooth muscle. *Am J Physiol* 258: C787-C793.
- Miyachi Y; Yoshioka A; Imamura S; et al. Antioxidant action of antimalarials. *Ann. Rheum. Dis.* 1986; 45: 244-248.
- Murthy K. S. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annu Rev. Physiol.* 2006; 68: 345-374.
- Nagy E; Kocsar L. Experiments on the antihistaminic action of Atabrine. *Derm. Wscr.* 1956; 133: 265-269.
- Namiuchi S; Kumagai S; Imura H; et al. Quinacrine inhibits the primary but not secondary proliferative response of human cytotoxic T cells to allogeneic non-T cell antigens. *J. Immunol.* 1984; 132: 1456-1461.

Références bibliographiques

- Naor Z; Catt K. J. Mechanism of action of gonadotropin releasing hormone. Investigation of phospholipid turnover in LH release. *J. Biol. Chem.* 1981; 256: 2226-2229.
- Nielsen K. S. Mouvement, Muscle et Biomécanique. In: *Physiologie Animale*. Ed, Dunod (Paris). 1998; Chap. 10: 395-463.
- Nielsen K. S. Mouvement, Muscle et Biomécanique. In: *Physiologie Animale*. Ed, Dunod (Paris). 1998; Chap. 10: 395-463.
- Olsson A. C; Holmgren S. The control of gut motility. *Comparative Biochemistry and physiology*. Part A 128. 2001: 481-503.
- Otani H; Engelman R. M; Breyer R. H; et al. Mapacrine a phospholipase inhibitor. A potential tool for modifying myocardial reperfusion injury. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 92: 247-254.
- Page F. Treatment of lupus erythematosus with mecaprine. *Lance.* 1951; 2: 755-758.
- Parke; Davis and Company. A pharmacological comparison of CAM-AQI dihydrochloride and quinacrine dihydrochloride (Atabrine). 1946.
- Podrebarac T. A; Jovaisas A; Karsh J. Pneumocystis carinii pneumonia after discontinuation of hydroxychloroquine in 2 patients after systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 199-200.
- Rapoport R. M; Draznin M. B; Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature.* 1983; 306: 174-176.
- Rapoport R. M; Murad F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through GMPc. *Circ Res.* 1983; 52: 352-357.
- Rattan S; Fan Y. P; and Puri R. N. Comparison of angiotensin II (Ang II) effects in the internal anal sphincter (IAS) and lower esophageal sphincter smooth muscles. *Life Sci.* 2002; 70: 2147-2164.
- Ray P; Berman J. D. Prevention of muscarinic acetylcholine receptor-down regulation by cholorquine: antilyosomal or antimuscarinic mechanisms. *Neurochem. Res.* 1989; 14: 533-535
- Reeves J. P; Sutko J. L. Sodium-calcium ion exchange in cardiac membranes vesicles. *Parc. Natl. Acad. Sci.* 1979; 76: 590-594.
- Reginal H. G; Charles M. G. Moteurs. In: *Biochimie*. 1^{ère} Ed. De Boeck Université S. (Paris). 2000; Chap. 17: 533-564.
- Rieutort M. Spécialisation du plasmalemme: contact intracellulaire, relation avec le cytosquelette, relation avec la matrice; Fibre musculaire et contraction. In: *Physiologie animale; Les cellules dans l'organisme*. Ed. Masson (Paris) 1998; Chap. 3: 95-113; Chap. 5: 157-184.
- Rillema J. A; Etindi R. N; Cameron C. M. Prolactinactions on casein and lipid biosynthesis in mouse and rabbitmammary gland explants are abolished by P-bromphenacylbromide and quinacrine, phospholipase A2 inhibitors. *HormMetab Res.*
- Robert K; Peter A; Daryl K; Victor W. Mode d'action des hormones; muscle, fondement biochimique de quelques troubles neuropsychiatriques. In: *Harper biochimie*. Ed (Paris). 1999; Chap. 44; pp: 506-521; Chap. 58; pp: 688-708; Chap. 64; PP: 796-815.

- Sarna S. K. In vivo signal-transduction pathways to stimulate phasic contractions in normal and inflamed ileum. *Am J. Physiol.* 1998; 274: G618-G625.
- Sarna S. K. Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs. *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 291: G545-G555.
- Schadewaldt H. Introduction of atebriane into material medica. 1975. *Dtsch Med Wochenschrift.* 100: 2583-2585.
- Sherman I. W; Tanigoshi L. *Prac. Helminth. Soc. Wash.* 1972; 39: 250-260.
- Siegel H; Mushett W. Structural changes following administration of Quinacrine hydrochloride. *Arch. Path.* 1944; 38, 63.
- Snider R. M; Mckinny M; Forray C; Richelson E. Norotransmitter receptors mediate cyclic GMP formation by involvement of arachidonic acid and lipoxgenase. *Proc. Natl. Aad. Sci. USA.* 1984; 81: 3905-3909.
- Somlyo A. P; and Somlyo A. V. Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and non muscle myosin II: modulated by G proteins, kinases and phosphatases. *Physiol Rev.* 2003; 83: 1325-1358.
- Stull; James. Hypertension: Researches reveal mechanisms of smooth muscle contraction. *Heath et médecine Week. Atlanta.* (2004): 450.
- Sumner A. T. Mechanisms of quinacrine binding and fluorescence in nuclei and chromosomes. *Histochemistry.* 1986; 84: 566-574.
- Torda T; Yamaguchi I; Hirata F; et al. Mepacrine treatment prevents immobilization of beta-adrenergic receptors in rat hypothalamus and brain stem. *Brain. Res.* 1981; 205: 441-444.
- Tortora G. *Tissu musculaire. Principes d'anatomie et physiologie.* 3^{ème} Ed Française. 2001. Chap. 10; pp: 85-312.
- Trist D. G; Weatherall M. Inhibition of lymphocyte transformation by mepacrine and chloroquine. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981; 33: 434-438.
- Uchiyama T; Chess-Williams R. Muscarinic receptor subtypes of the bladder and gastrointestinal tract. *J. Smooth Muscle Res.* 2004; 40: 237-247.
- Van de Voorde, J; Leusen I. Role of endothelium in the vasodilator response of rat thoracic aorta to histamine. *Eur. J. Pharmacol.* 1983; 87: 113-120.
- Vanheel B; Calders P; Van den Bossche I; Van de Voorde J. Influence of some phospholipase A2 and cytochrome P450 inhibitors on rat arterial smooth muscle K^+ currents. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 77: 481-489.
- Vanheel, B; Van de Voorde, J. Evidence against the involvement of cytochrome P450 metabolites in endothelium-dependent hyperpolarization in the rat main mesenteric artery. *J. Physiol.* 1997; 501: 331-341.
- Verheig H. M; Volwerk J. J; Jansen E. H. J. M; Puyk W. C; Dijkstra B. W; Drenth J; de Hass G. H. Methylation of histidine-48 in pancre-atic phospholipase A₂ Role of histidine and calcium ion in the catalytic mechanism. *Biochem.* 1980; 19: 743-750.

Références bibliographiques

Wallace D. J. The Use of Quinacrine (Atabrine) in Rheumatic Diseases: A Reexamination. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1989; 18 (4): 282-297.

Wehner R; Gehring W. Echange de matière et d'énergie, Mouvement. In: *Biologie et physiologie animale*. Ed. De Boeck (Paris). 1999; Chap. 4: 258-329; Chap. 8: 163-187.

Wiselogle F. Y; A survey of antimalarial drugs, *Ann. Arbor. Mich.*1946(2): 1941-1945.

Zipper Abragan J; Dabancens A; Guerrero A; Trujillo V. Quinacrine revised. *Human reproduction*. 1995; 1: 53-72.

Résumé

La quinacrine est une substance chimique, dérivé de la quinine. Elle est très efficace pour traiter les lésions cutanées bénignes; elle inhibe la fonction de l'ADN et de l'ARN et empêche la reproduction des microorganismes infectieux. Le médicament inhibe les activités des nucléoprotéines responsables de la réponse inflammatoire du système auto-immune. La quinacrine inhibe la phospholipase A₂, l'échangeur Na⁺/Ca²⁺, les canaux K⁺...etc. Comme inhibiteur de la phospholipase A₂, elle bloque la libération de l'acide arachidonique qui active les canaux K⁺ et induit l'hyperpolarisation de la membrane.

Mots clés: contraction, muscle lisse, paludisme, phospholipase A₂, quinacrine.

ملخص

الكيناكرين "la quinacrine" هي مادة كيميائية، مشتقة من الكينين "quinine" وهي فعالة جدا في معالجة الإصابات الجلدية الحميدة. تثبط هذه المادة وظيفة ADN و ARN وتمنع تكاثر الكائنات الحية الممرضة. يثبط هذا الدواء نشاطات البروتينات النووية المسؤولة على الاستجابة الالتهابية لجهاز المناعة الذاتي. تثبط الكيناكرين أيضا الفوسفوليبياز A₂ التبادل الأيوني Ca²⁺/Na⁺، قنوات K⁺... الخ. كمتبطة للفوسفوليبياز A₂، تعيق هذه المادة تحرير حمض الأراشيدونيك المسؤول على تنشيط قنوات البوتاسيوم K⁺ وإثارة فرط استقطاب الغشاء الخلوي.

الكلمات المفاتيح: التقلص، العضلة الملساء، الملاريا، كيناكرين.