



	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> • La synapse chimique • Les PPSE • Rôle des dendrites • Les PPSI • La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> • Composition • Rôle des protéines • Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> • Définition • Propriétés électriques • Mécanismes ioniques • Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> • Définition • Propriétés • Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p><u>Classiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acétyl choline • Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> ◦ Catécholamines ◦ Sérotonine - Histamine • Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> ◦ Excitateurs ◦ Inhibiteurs <p><u>Les neuropeptides</u></p> <p><u>Les autres neuromédiateurs</u></p>
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL

[LES RÉCEPTEURS DU GABA]

MODULATIONS DE LA RÉPONSE GABAergique

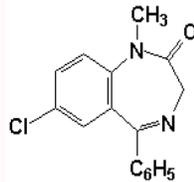
Le récepteur GABA_A présente, en dehors des sites récepteurs au GABA, une variété d'autres sites récepteurs topographiquement distincts capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives, comme les benzodiazépines (BZDs) - les barbituriques - les neurostéroïdes - les convulsivants - l'alcool ... Ces substances **agissent de manière allostérique avec les sites récepteurs au GABA et modulent la réponse GABA_A**.

LES BENZODIAZÉPINES ET MOLÉCULES APPARENTÉES

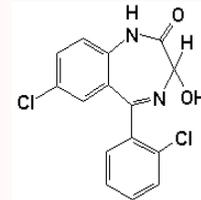
La plupart des **benzodiazépines** (BZD) sont des agonistes qui **favorisent l'ouverture du canal Cl⁻ par le GABA** et ont donc un effet inhibiteur. Elles ont des propriétés pharmacologiques communes : elles **sont anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes** et **peuvent avoir un effet amnésiant**. Par conséquent, elles ont potentiellement les mêmes indications et les mêmes effets indésirables. Il existe cependant entre les diverses BZD des **différences** :

1. **pharmacodynamiques** : certaines molécules ont un effet dominant, par exemple un effet anxiolytique ou hypnotique relativement plus important que les autres effets, sans que l'on en connaisse précisément l'explication.
2. **pharmacocinétiques** : la rapidité et la durée d'action expliquent beaucoup des différences entre molécules et leurs indications préférentielles.

ANXIOLYTIQUES

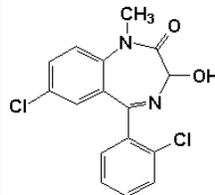


DIAZEPAM - VALIUM

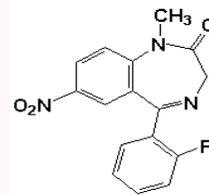


LORAZEPAM - TEMESTA

HYPNOTIQUES



LORMETAZEPAM - NOCTAMIDE



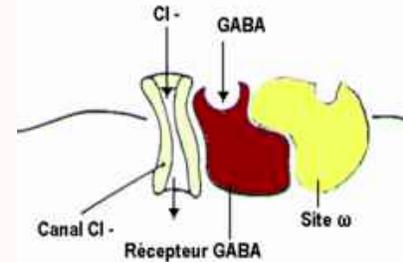
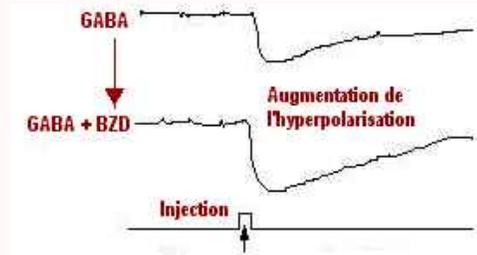
FLUNITRAZEPAM - ROHYPNOL

L'adjonction de BZD au GABA potentialise l'effet du GABA - **en augmentant la fréquence d'ouverture du canal Cl⁻**.

- Le **site récepteur au GABA** serait situé dans le large **domaine extra-cellulaire de la sous-unité de type bêta**.
- L'expression transitoire des sous-unités alpha et bêta dans des cellules transfectées donne des récepteurs GABA_A fonctionnels, c'est à dire qui, en présence de GABA ou de ses agonistes, induisent un courant entrant Cl⁻ hyperpolarisant et donc, inhibiteur.



Ce courant, bloqué par les antagonistes $GABA_A$, est potentialisé par les barbituriques alors que les BZDs sont sans effet. Par contre, lorsque la sous-unité gamma est exprimée dans les cellules transfectées en même temps que les sous-unités alpha et bêta, on obtient des récepteurs $GABA_A$ qui présentent toutes les caractéristiques précédentes plus la potentialisation par les BZDs. Ceci n'implique pas que le site récepteur des BZDs soit situé sur la **sous-unité gamma** mais celle-ci paraît **nécessaire à l'action des BZDs**.



Les divers hypnotiques (BZDs et apparentés) se lient donc au site récepteur des BZDs, nommé w , faisant partie du complexe macromoléculaire $GABA_A$ - canal chlore (CMGC). Il existe toute une variété de complexes CMGC et l'on a proposé une nomenclature des **différents types de récepteurs des BZDs**. En effet, les études de déplacement de la liaison des BZDs dans les cellules transfectées exprimant les récepteurs $GABA_A$ contenant les différentes sous-unités alpha, associées aux sous-unités bêta et gamma, confirment l'hétérogénéité des récepteurs w . On distingue aujourd'hui :

- Le récepteur BDZ1 ou $w1$
- Le récepteur BDZ2 ou $w2$
- Le récepteur BDZ3 ou $w3$, essentiellement périphériques.

Le cortex cérébral contient à la fois des récepteurs $w1$ et $w2$. Les sites $w1$ sont surtout présents au niveau du cortex sensoriel et moteur. Plus fréquents dans la moelle épinière, les sites $w2$ sont surtout présents au niveau des systèmes limbique (hippocampe) et extra-pyramidal.

Les différences de sélectivité des BDZ et molécules apparentées à l'égard des récepteurs $w1$ et $w2$ peuvent expliquer les seuils d'activité très différents de leurs effets hypnotique et sédatif, anxiolytique, myorelaxant et anticonvulsivant. Les BDZ «classiques», qui agissent sur les récepteurs $w1$ et $w2$ de façon non sélective, exercent des activités myorelaxantes et anticonvulsivantes préférentielles par rapport à leurs effets sédatifs, qui n'apparaissent qu'à doses très élevées. A l'inverse, le Zolpidem (STILNOX®), qui montre une affinité sélective pour les récepteurs $w1$, a une activité sédatif et hypnotique prédominante par rapport aux effets myorelaxants et anticonvulsivants, pratiquement absents.

Les benzodiazépines favorisent la **survenue des apnées dans le sommeil**. Les récepteurs aux **barbituriques** ainsi qu'à certaines **hormones stéroïdes** comme les dérivés de la progestérone potentialisent également la réponse du récepteur $GABA_A$. L'effet sédatif de la progestérone, après sa transformation en allopregestérone, s'expliquerait ainsi. Des stéroïdes de synthèse dits neuroactifs pourraient avoir un intérêt dans le traitement de l'épilepsie, l'insomnie et l'anxiété.

[ALCOOL ET RÉCEPTEUR $GABA_A$]