

## UE18 – Pharmacologie fondamentale

# Pharmacologie du système gabaergique



**Jean-Philippe Guilloux**

Professeur de pharmacologie, Equipe Moods, CESP (HM1, 4<sup>ème</sup> étage)  
jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr

### Professeurs

alain.gardier@universite-paris-saclay.fr  
denis.david@universite-paris-saclay.fr  
yann.pelloux@universite-paris-saclay.fr  
jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr

### MCF

laurent.tritschler@universite-paris-saclay.fr  
sofia.cussotto@universite-paris-saclay.fr

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

boris.manoury@ universite-paris-saclay.fr  
laetitia.pereira@ universite-paris-saclay.fr



# Plan du cours

## 1. Physiologie du système gabaergique

1.1 Biosynthèse et métabolisme

1.2 Réceptérologie

1.3 La modulation allostérique

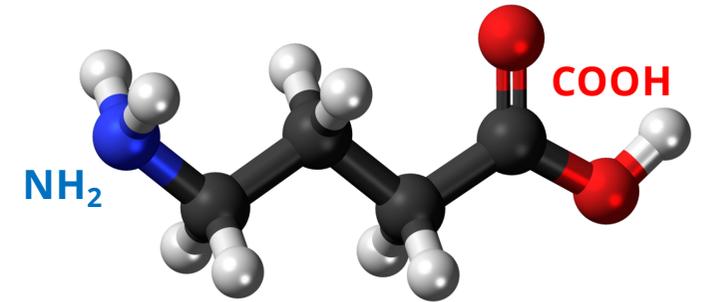
## 2. La pharmacologie du système gabaergique

2.1 Molécules inhibant la neurotransmission gabaergique

2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

## 3. Focus sur l'épilepsie

# ♥ 1.1 Biosynthèse et métabolisme

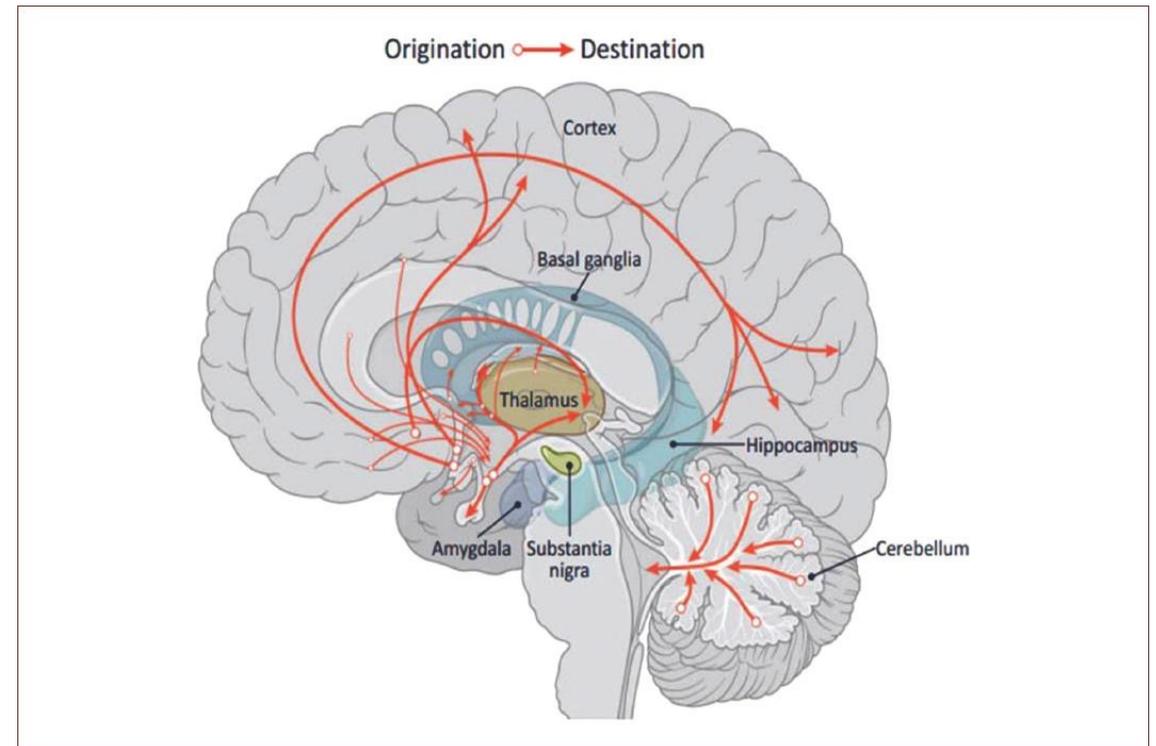


- GABA = Acide  $\gamma$ -amino-butérique
- Physiologie: Principal neurotransmetteur **inhibiteur** du SNC chez les Mammifères.
- Un Acide Aminé « non essentiel » (car synthèse neuronale à partir du Cycle de Krebs).
- Présent dans le cerveau à des concentrations  $\mu\text{M}$  intra-synaptiques !



# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

- Hippocampe
- Thalamus
- Ganglions de la base
- Hypothalamus
- Tronc cérébral
  
- Interneurones+++



# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

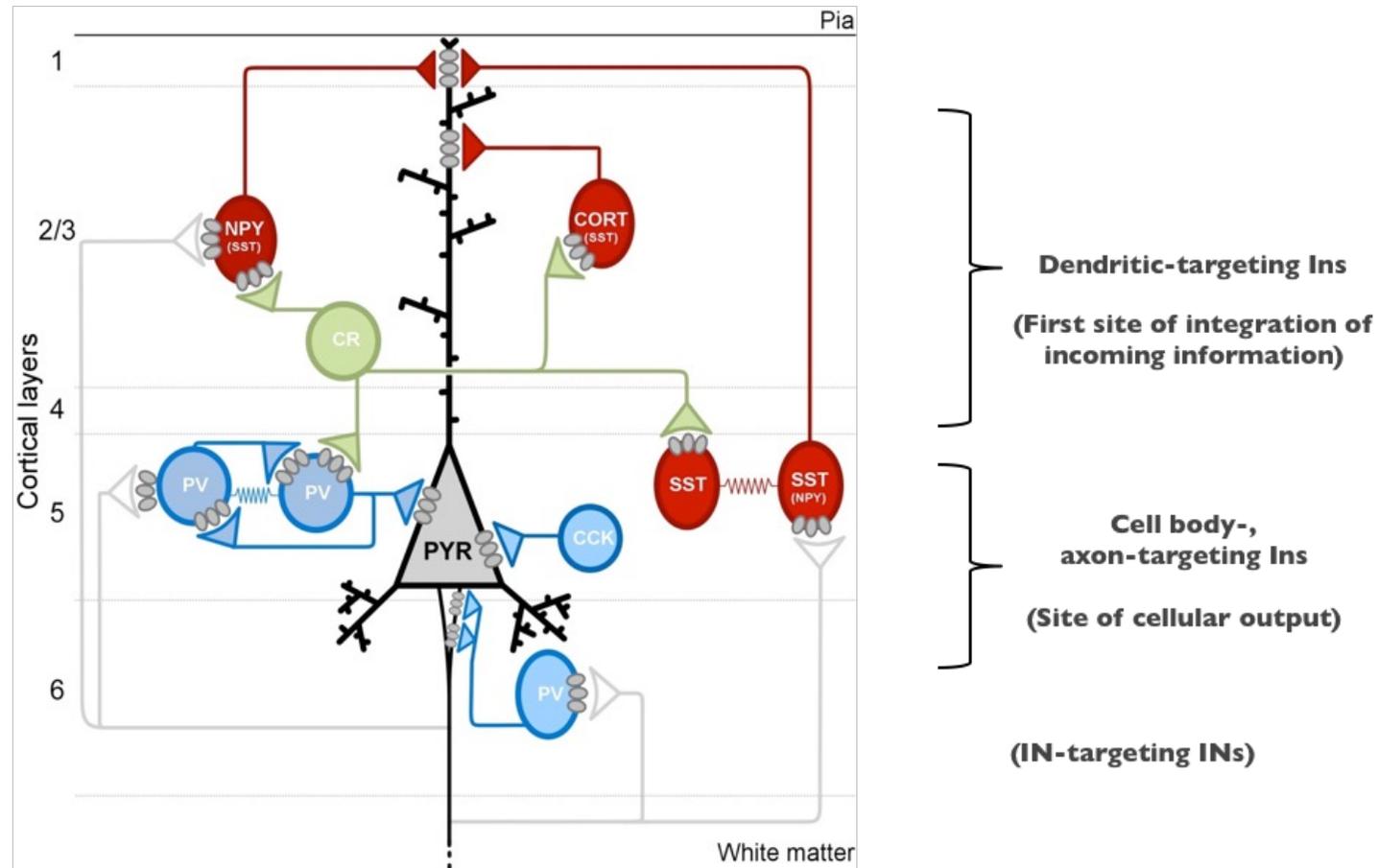
## Distribution des neurones Gabaergiques



Figure 9. Laminar Distribution of IN Groups

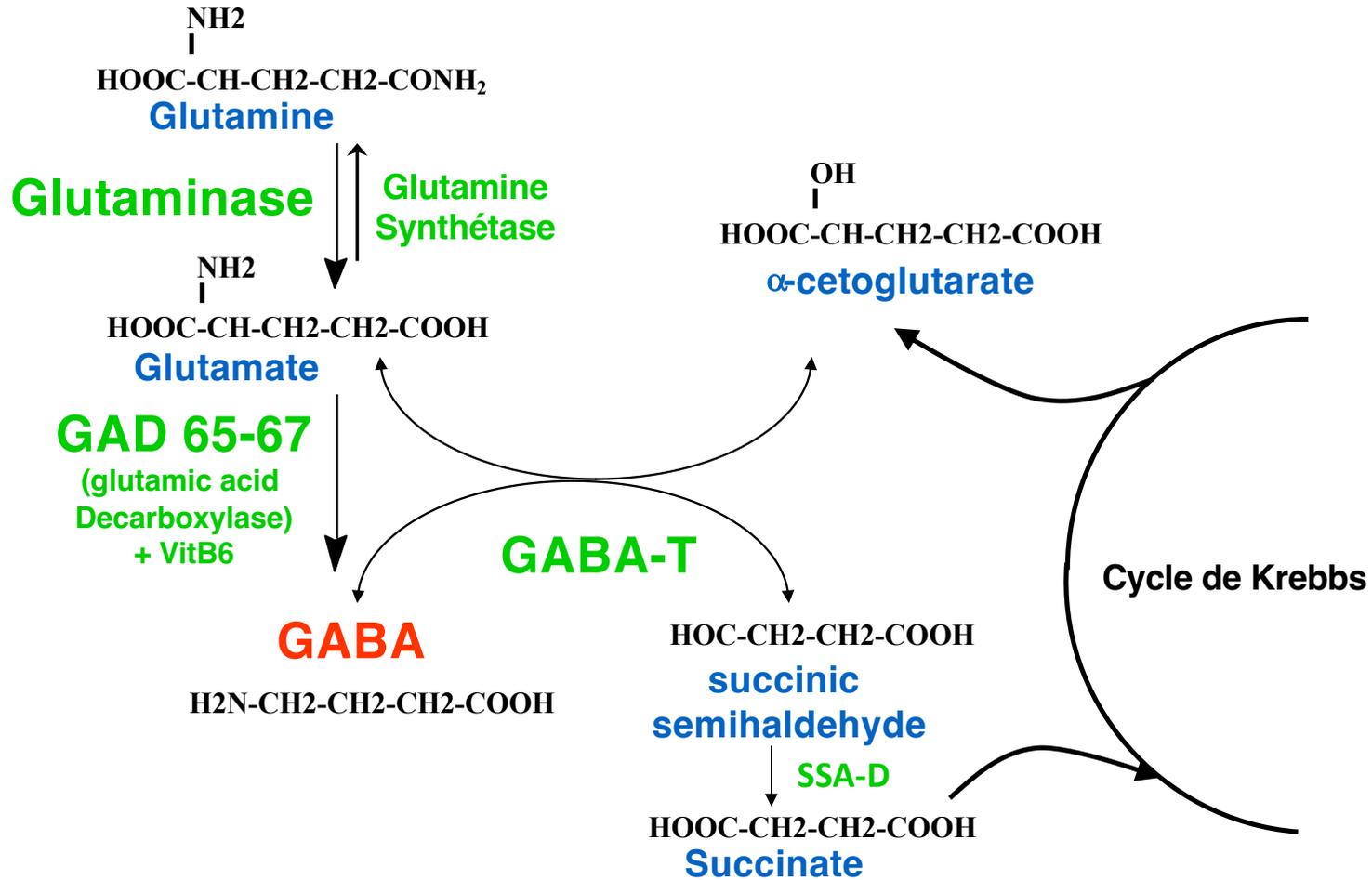
Rudy et al., 2010, Tremblay et al., 2016

# 1.1 Biosynthèse et métabolisme





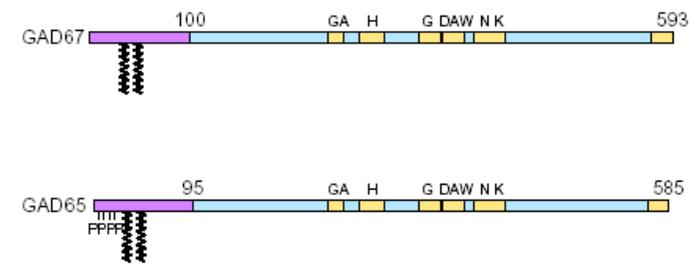
# 1.1 Biosynthèse et métabolisme





# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

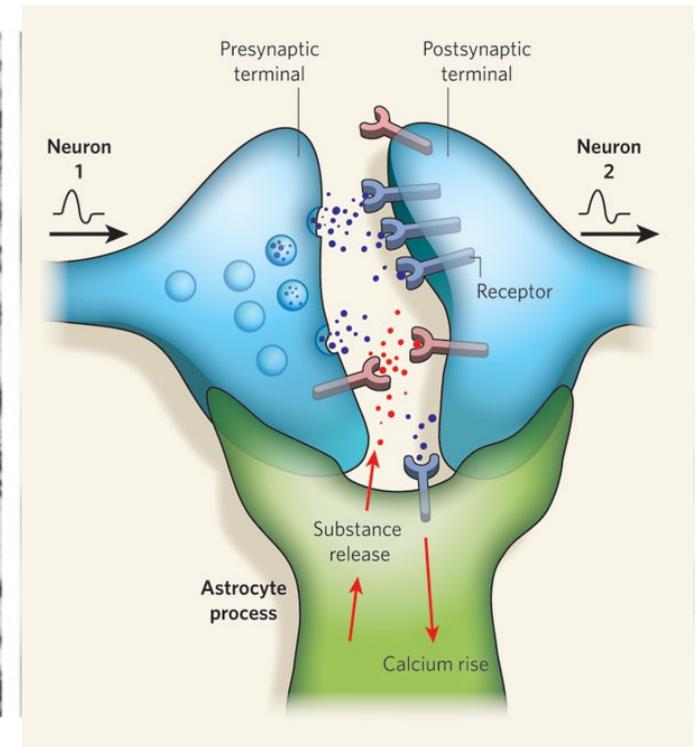
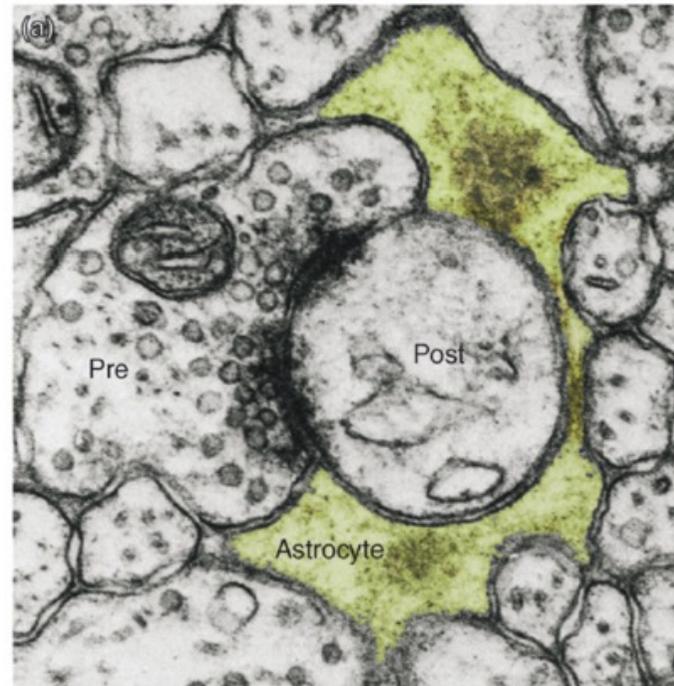
- GABA : Ne franchit pas la Barrière Hémato Encéphalique (BHE)
- 2 isoformes de la GAD :
  - GAD65 et GAD 67
  - Séquences primaires différentes, mais même site actifs



- - Localisation cellulaire différentes :
  - GAD 65 : axonale
  - GAD 67 : somato-dendritique
- Fonctionnement vis à vis du Cofacteur différent (GAD 67 saturée)
- Les Neurones GABAergiques expriment la glutamic acid decarboxylase (GAD) qui transforme le Glutamate en GABA

# ♥ 1.1 Biosynthèse et métabolisme

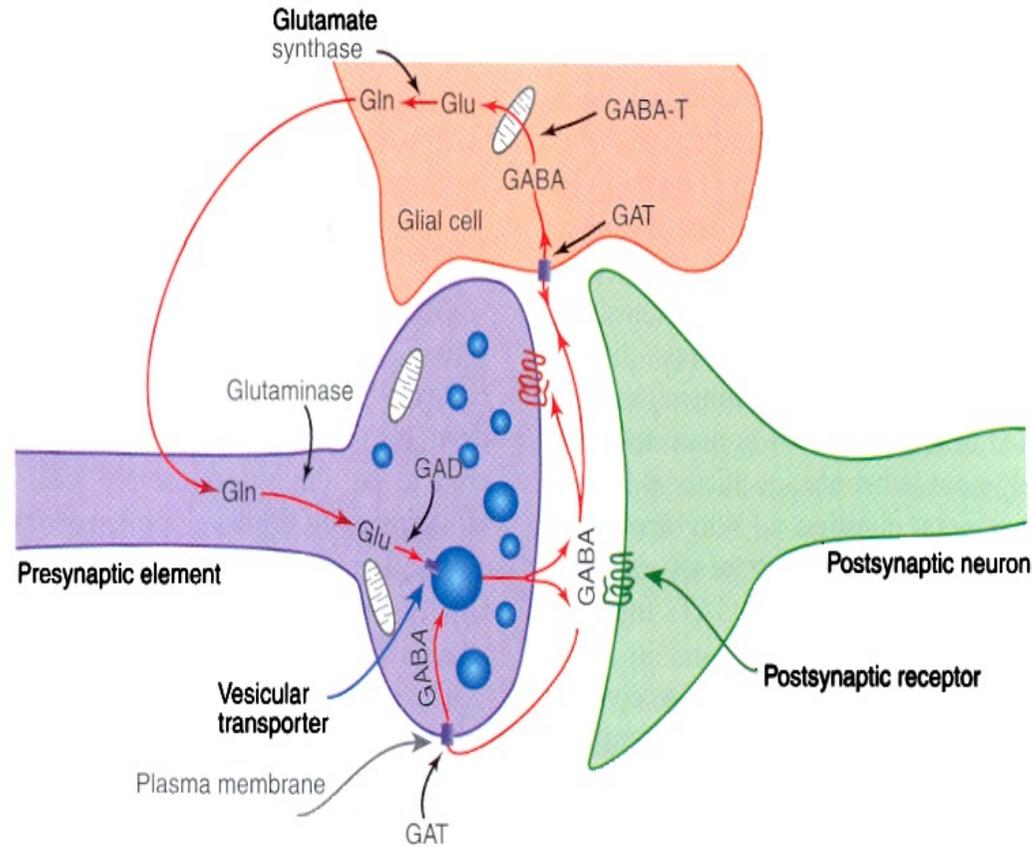
- Les synapses GABAergiques et Glutamatergiques
- = Synapse tripartite



En microscopie électronique, les prolongements terminaux des astrocytes les plus fins =  $0,05 \mu\text{m}$

*A tripartite synapse: Perea & Araque, 2009 Trends Neurosci. 32:421-431.*

# ♥ 1.1 Biosynthèse et métabolisme





# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

## ● 4 types de transporteurs membranaires

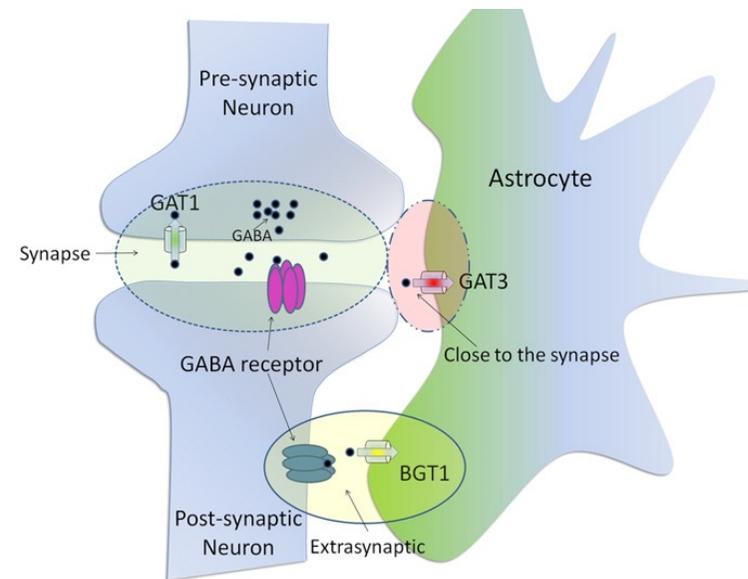
⇒ GAT 1, 2, 3, 4

⇒ **GAT 1,4**

transporteurs **Neuronaux**

⇒ **GAT 2,3**

transporteurs **Gliaux**



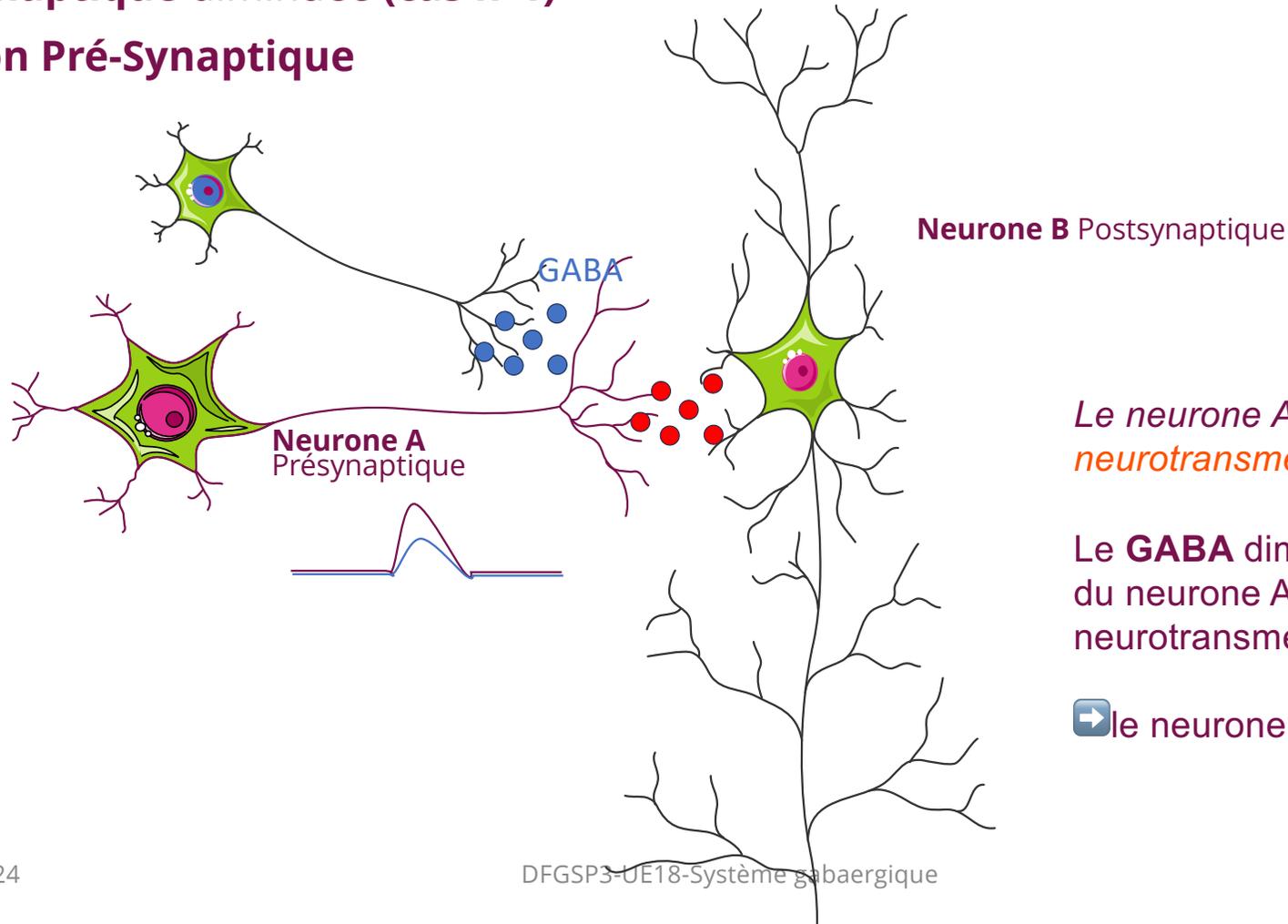
human bétaine–GABA transporter (BGT-1)  $\Leftrightarrow$  GAT-2 (souris)

*Madsen et al., Pharmacology & Therapeutics 125 (2010) 394–401*



# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

- Fixation du GABA sur le R-GABA **DEPOLARISATION** de la membrane du **neurone A pré-synaptique** diminuée (**cas n°1**)
- **Inhibition Pré-Synaptique**



*Le neurone A libère un neurotransmetteur qui excite*

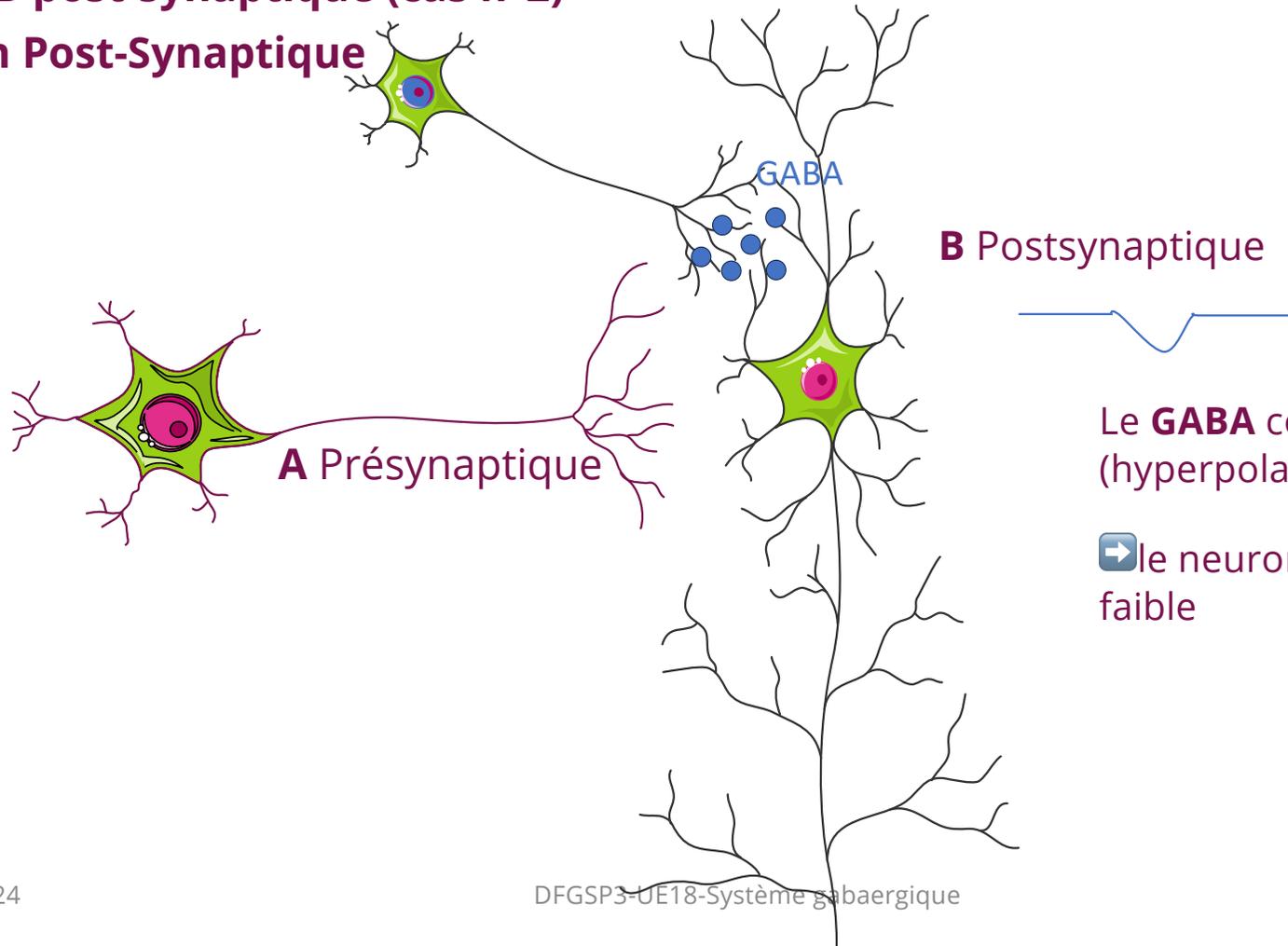
Le **GABA** diminue le potentiel d'action du neurone A qui libère moins de neurotransmetteur

➡ le neurone B sera moins excité !



# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

- Fixation du GABA sur le R-GABA **HYPERPOLARISATION** de la membrane du **neurone B post-synaptique (cas n°2)**
- **Inhibition Post-Synaptique**





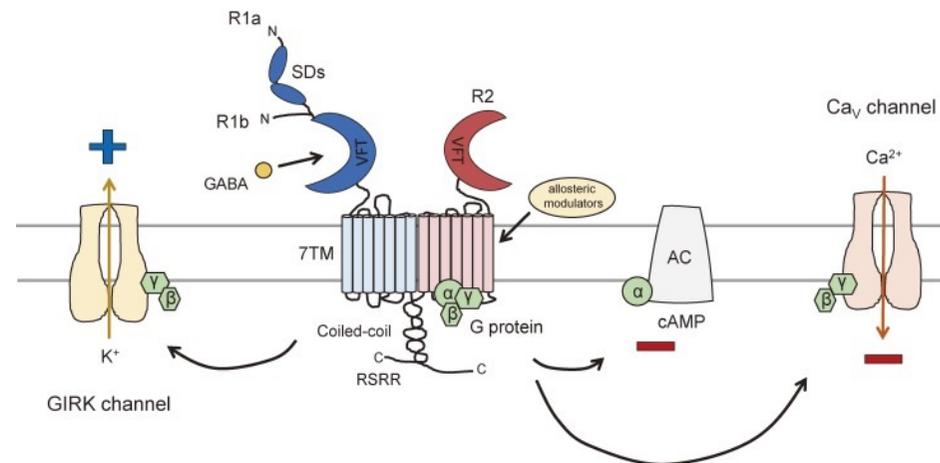
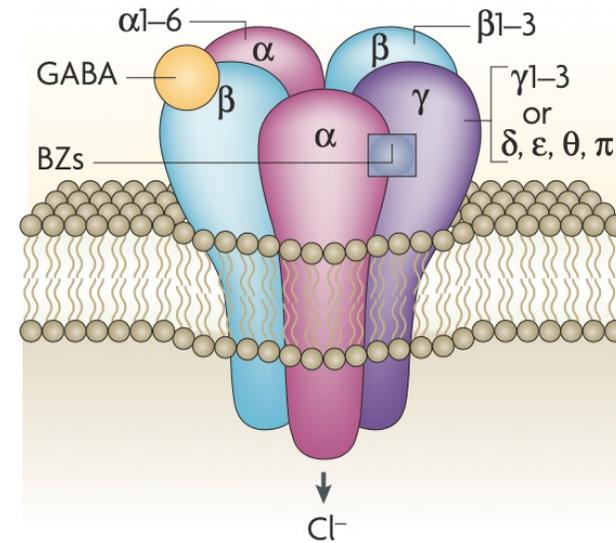
# 1.1 Biosynthèse et métabolisme

- En résumé, les caractéristiques de la neurotransmission de Gaba sont:
  1. Les transporteurs des AA neutres
  2. Synthèse par les GAD 65-67
  3. Catabolisme par la GABA-T
  4. Recapture par les GAT



# 1.2 Récepterologie

- 2 familles de récepteurs
  - Ionotropiques : GABA-A
  - Métabotropiques : GABA-B

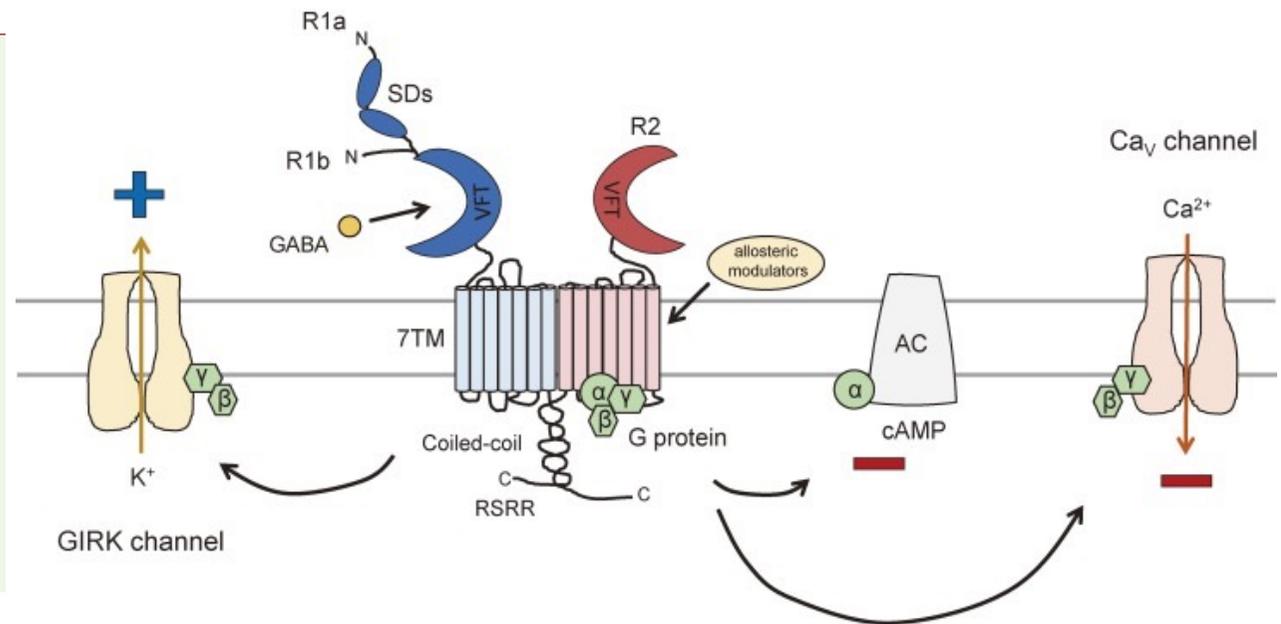
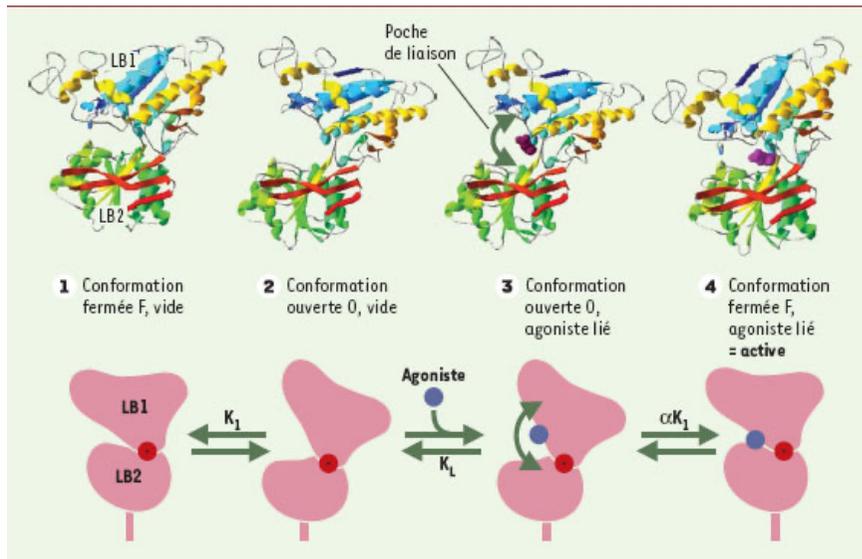


# ♥ 1.2 Récepterologie : GABA-B

Hétérodimère composé de 2 sous unités R1 et R2 (54% d'homologie)

GABA R2 = couplage GPCR

Domaine VFT : Venus Fly trap pour lier le GABA

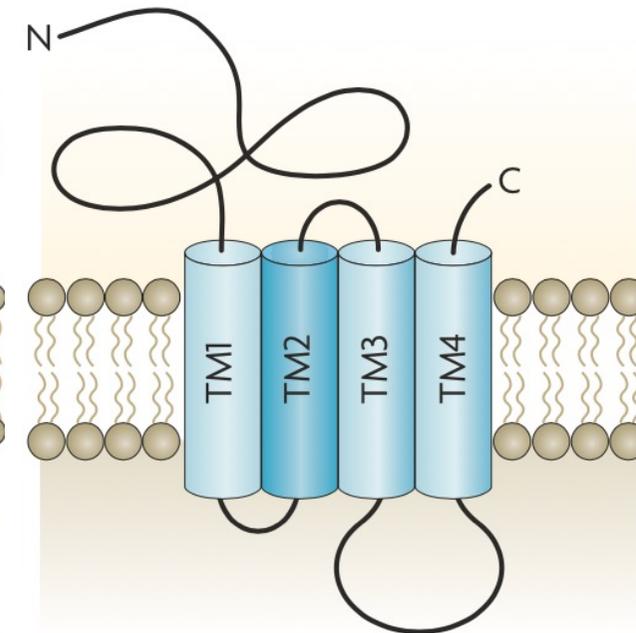
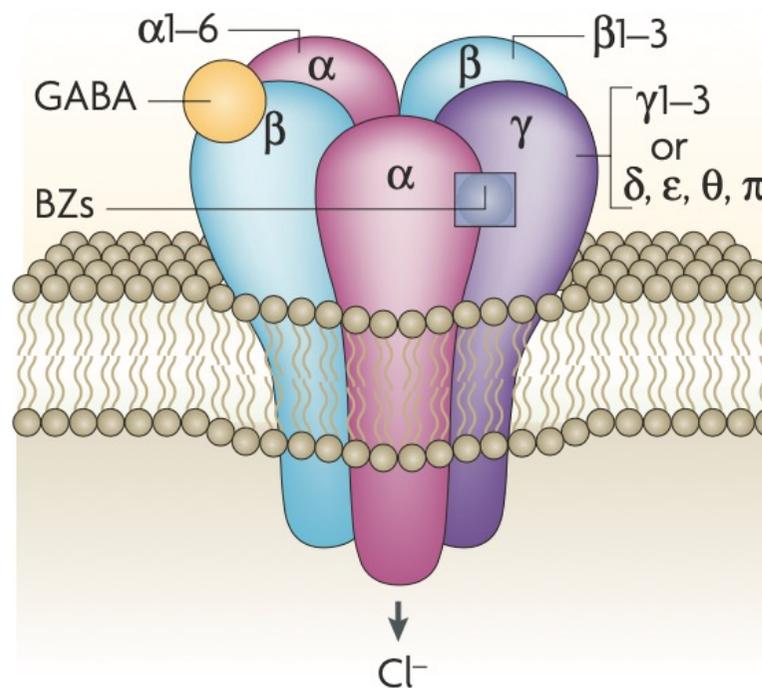


# ♥ 1.2 Récepterologie : GABA-A

Hétéropentamère

Chaque SU = 4  
segments TM

Perméabilité au  $\text{Cl}^-$



# ♥ 1.2 Récepterologie : GABA-A

20 gènes codant pour les sous-unités du R-GABAA codés chez les Mammifères

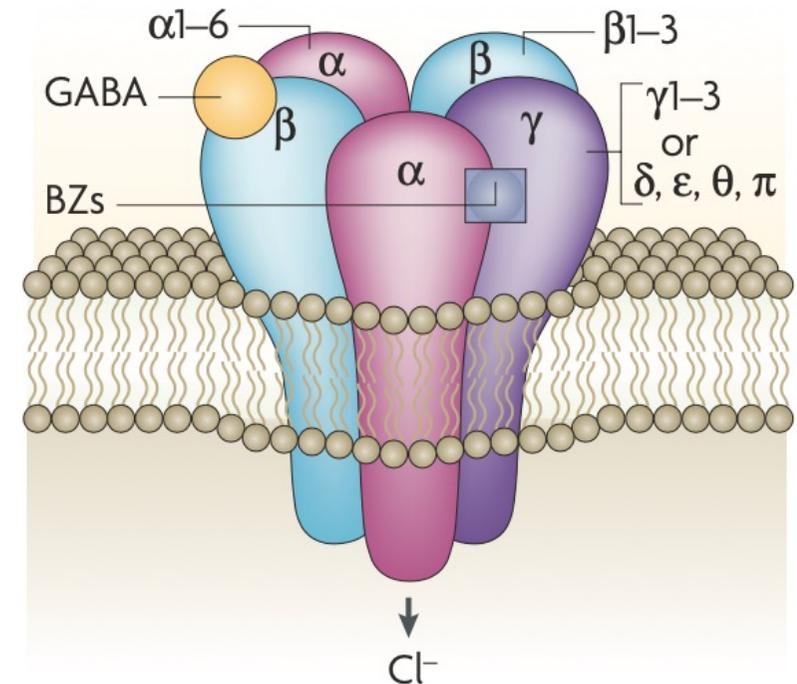
Structure moléculaire = « pentamère »

- 8 familles de *sous-unités* différentes  
 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\rho$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,
- des *sous-familles*  
 $\alpha 1-6$ ,  $\beta 1-4$ ,  $\gamma 1-3$ ,  $\rho 1-3$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,

**R-GABAA = hétéro-oligomère composé de l'assemblage de 5 sous-unités !**

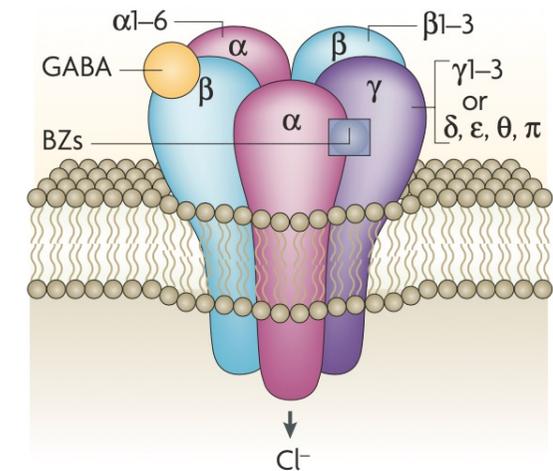
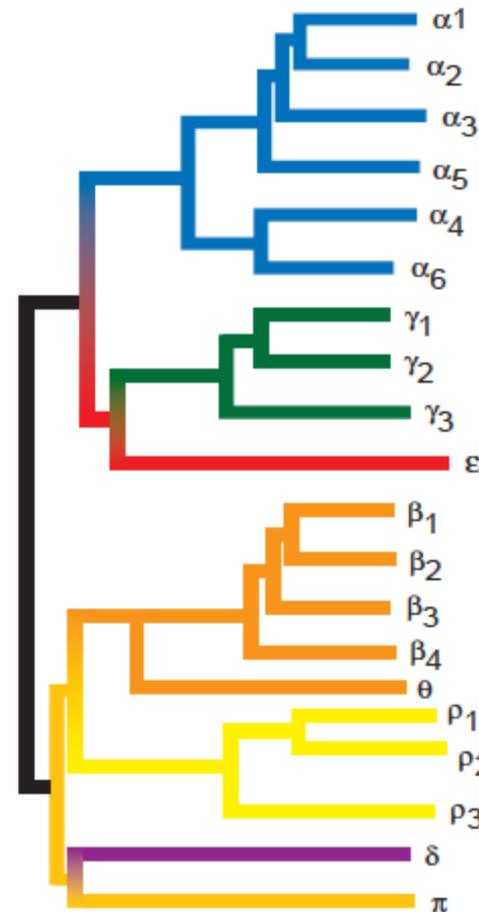
➤ Sous-unités organisées avec le **canal  $Cl^-$**  au centre

*Composition du pentamère variable selon les régions cérébrales*  
Möhler (2006) Cell Tissue Res, 326: 505-516

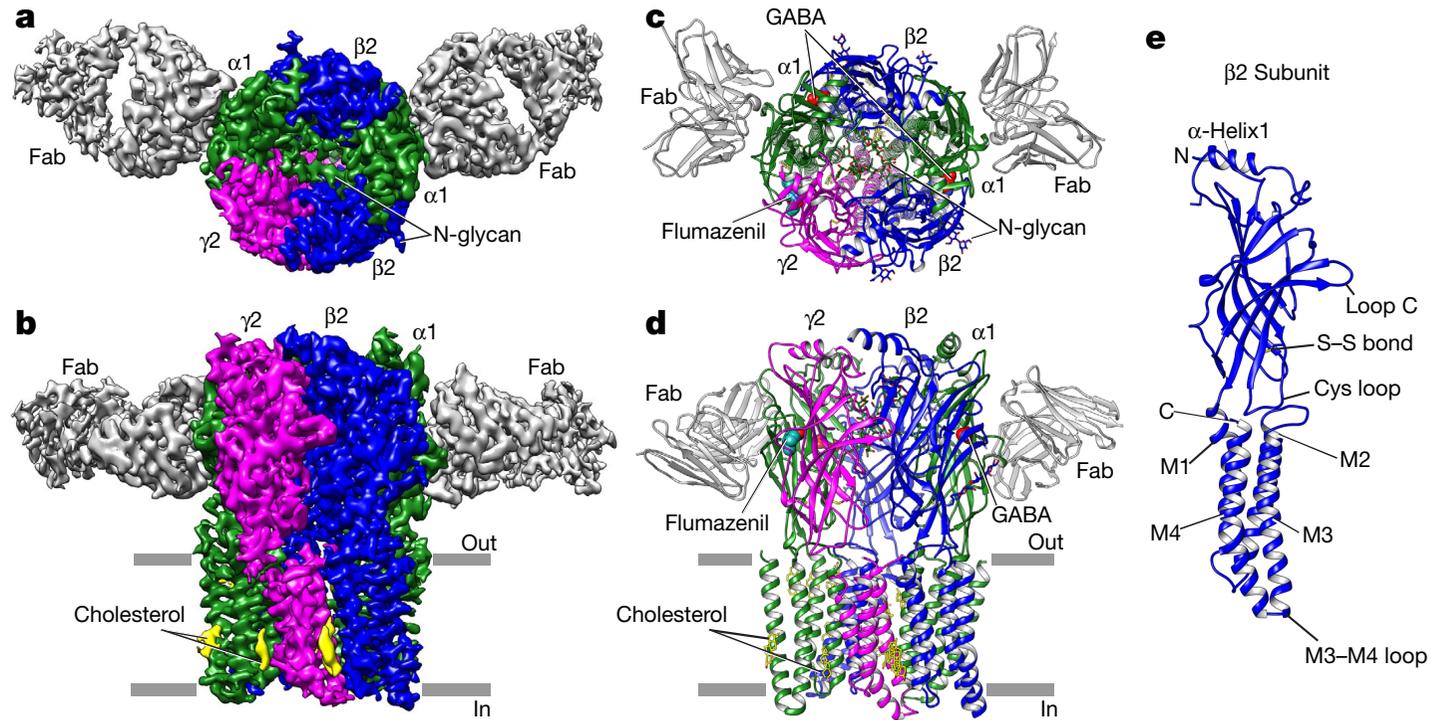


# ♥ 1.2 Récepterologie : GABA-A

- **20 sous-unités clonées**, classées en 8 sous-groupes selon leur *homologie de séquence primaire*.
- 1 récepteur GABA<sub>A</sub> est une protéine multimérique, composé de 5 sous-unités (*pentamère*).
- Le nombre de combinaison est potentiellement important, mais *in vivo*, seules quelques-unes ont été trouvées *dans le cerveau*



# 1.2 Récepterologie : GABA-A

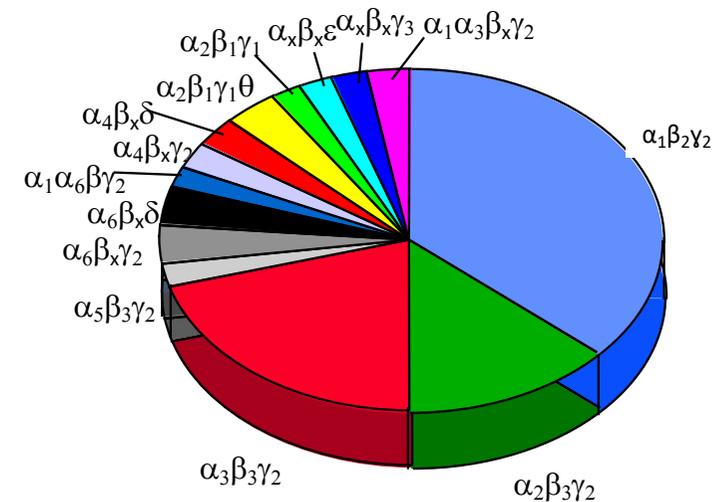


Zhu et al., Structure of a human synaptic GABA<sub>A</sub> receptor.  
*Nature* (2018) 559:67-72

# ♥ 1.2 Récepterologie : GABA-A

- La stoechiométrie est :  
2 sous-unités  $\alpha$ , 2 sous-unités  $\beta$ , 1 sous-unité  $\gamma$
- Les sous types de récepteurs les plus fréquemment retrouvés sont

$\alpha 1\beta 2\gamma 2s$ ,  $\alpha 2\beta 3\gamma 2s$  et  $\alpha 3\beta 3\gamma 2s$

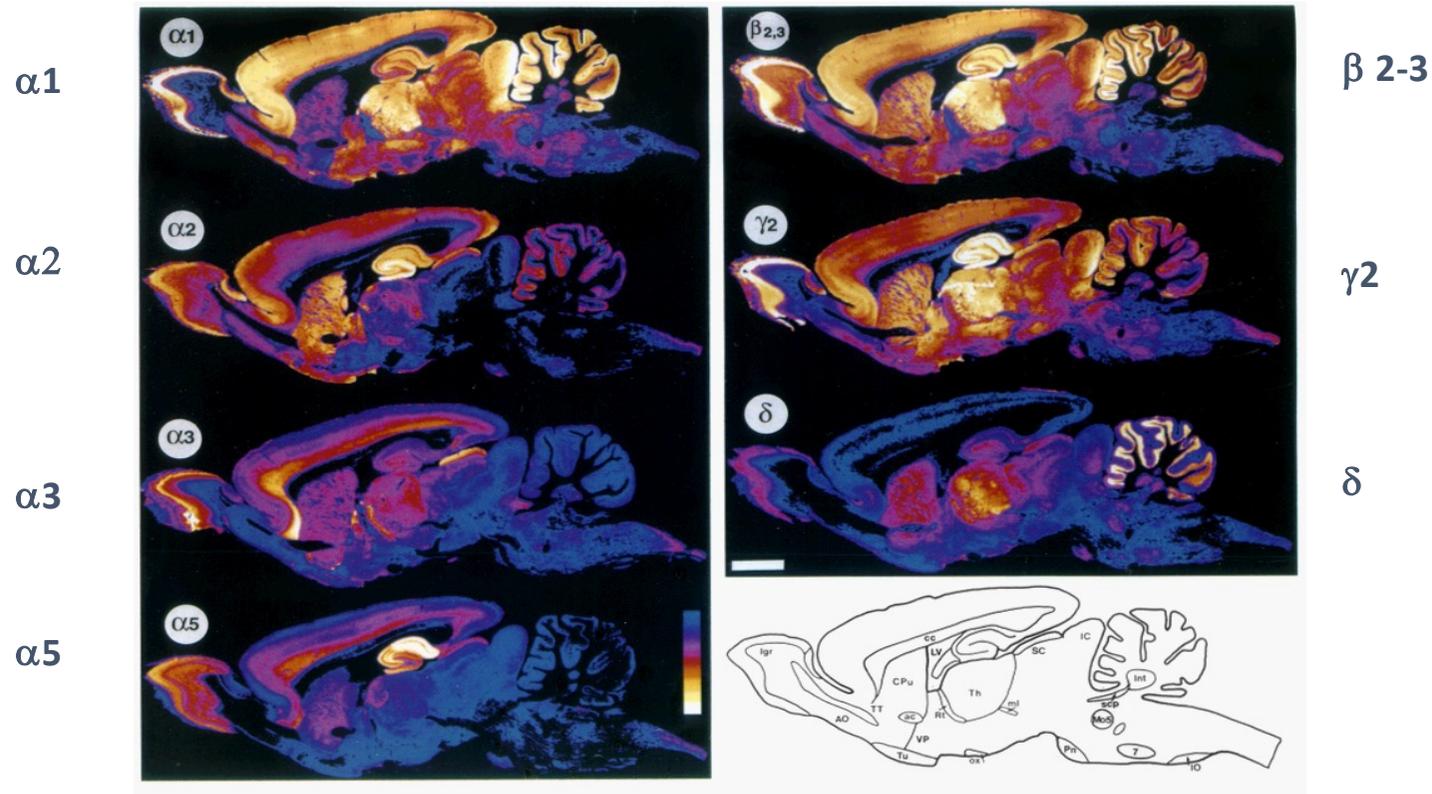


D'après Whiting PJ Ann N Y Acad Sci 1999 868:645-53

D'après SA Thomson Dohme, Neuroscience Research Centre

# 1.2 Récepterologie : GABA-A

## Localisation cérébrale des sous-unités GABA-A



D'après Fritschy & Mohler 1995

# 1.2 Récepterologie : GABA-A

Ouverture	Fermeture
entrée de Cl-	inhibition d'entrée de Cl-
Hypnotique/Sédatif	Anxiogène
Anxiolytique	Stimulant
Anticonvulsivant	Proconvulsivant
Amnésiant	Promnésiant
Myorelaxant	

# 1.2 Récepterologie : GABA-rho

Appelé autrefois GABA-C

Homo ou  
Hétéropentamère

Formé des SU

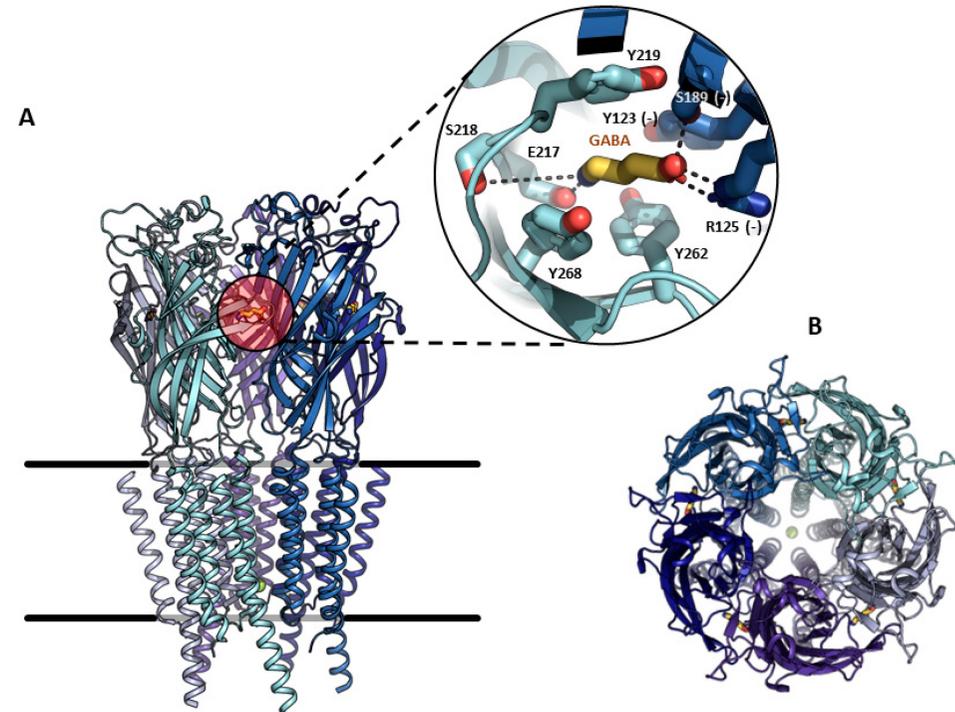
$\rho 1$

$\rho 2$

$\rho 3$

Perméabilité au  $\text{Cl}^-$

Insensibles aux BZD et barbituriques



## ♥ 1.3 La modulation allostérique

- **Agoniste entier:**

- activité intrinsèque (*efficacité*)
- même effet que l'agoniste endogène

- **Agoniste partiel:**

- administré seul: agoniste
- administré en présence d'un autre agoniste = se comporte en antagoniste

- **Antagoniste:**

1. utilisé seul: pas d'activité intrinsèque
2. associé à un agoniste = bloque l'effet de celui-ci

☐ antagoniste compétitif = se fixe sur le même site que l'agoniste

☐ antagoniste non-compétitif = se fixe sur un site différent de l'agoniste

## ♥ 1.3 La modulation allostérique

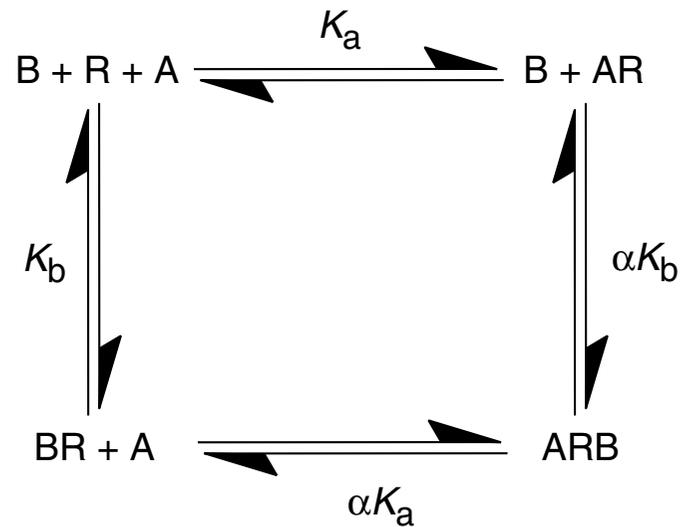
- Le terme «allostérique» (du grec signifiant «autre site») :
  - employé pour la première fois par Monod et Jacob (1961)
  - défini par Monod et al. (1963) en enzymologie
- Monod et coll. (1963) ont défini les différents sites de liaison :
  - site de liaison au substrat (actif), qui est appelé site isostérique.
  - sites accessoires comme des sites allostériques induisant un changement conformationnel de la protéine qui affecte la liaison du substrat au site isostérique, et vice versa.

## ♥ 1.3 La modulation allostérique

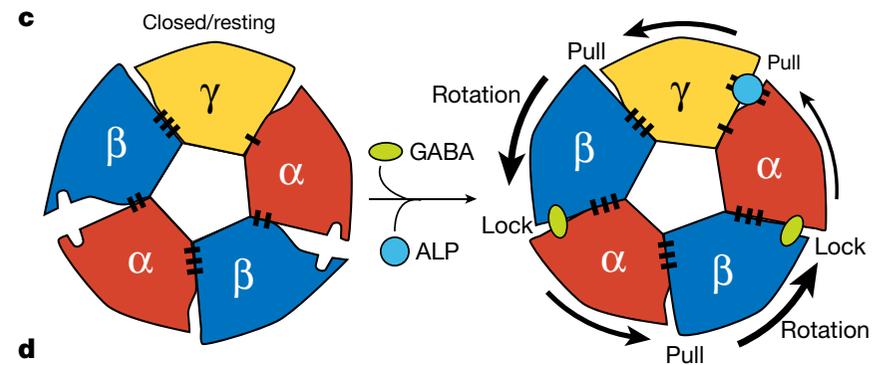
Les caractéristiques essentielles d'une simple **interaction allostérique** sont:

- Les sites de liaison ne se chevauchent pas; i.e. pas d'exclusivité mutuelle dans la liaison.
- La liaison d'un ligand à son site peut affecter la liaison du second ligand à un autre site, et vice versa. Les interactions allostériques manifestées au niveau de l'affinité de liaison sont de nature réciproque.
- **L'effet d'un modulateur allostérique peut être soit négatif soit positif par rapport à la liaison et / ou à la fonction d'un ligand orthostérique.**

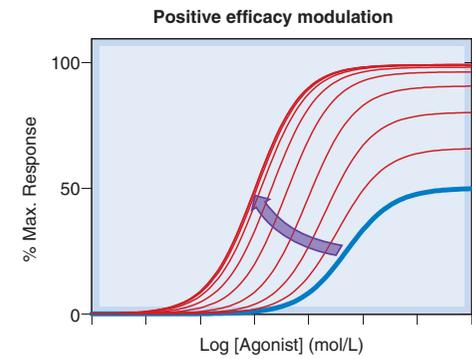
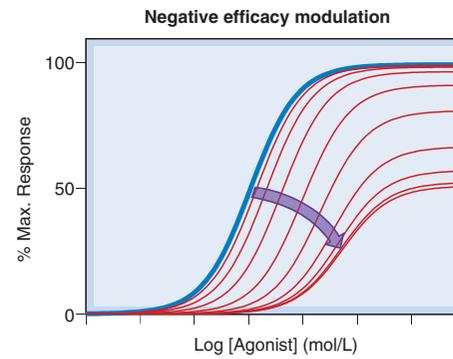
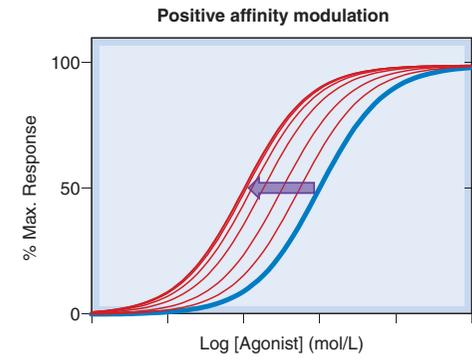
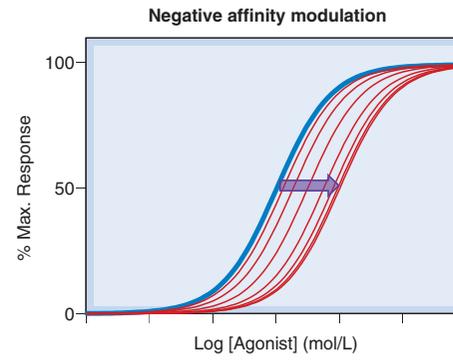
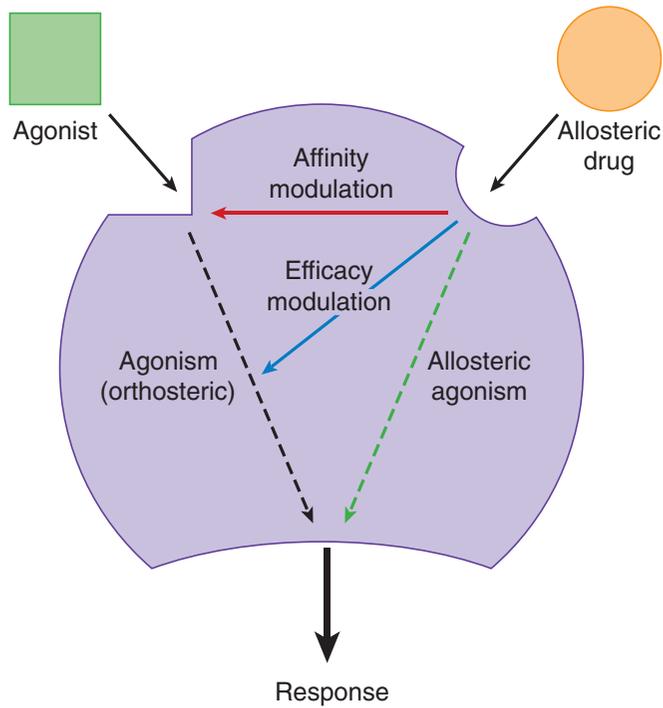
# ♥ 1.3 La modulation allostérique



A: liaison sur le site orthostérique  
B : Liaison sur le site allostérique



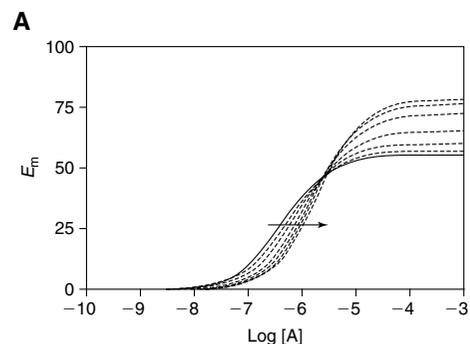
# ♥ 1.3 La modulation allostérique



# 1.3 La modulation allostérique

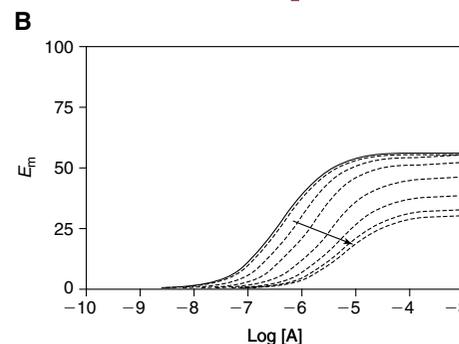
Affinité **⊖**

Efficacité **⊕**



**⊖** Affinité

**⊖** Efficacité

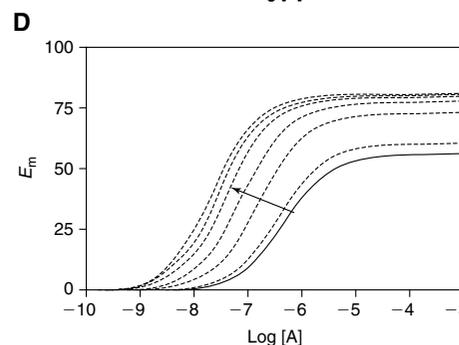
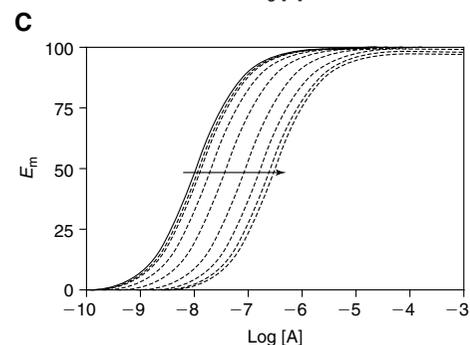


**⊕** Affinité

**⊕** Efficacité

Affinité **⊖**

Efficacité

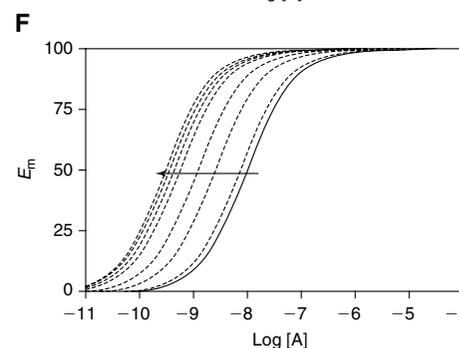
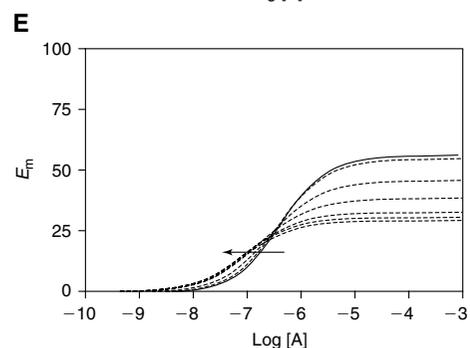


**⊕** Affinité

Efficacité

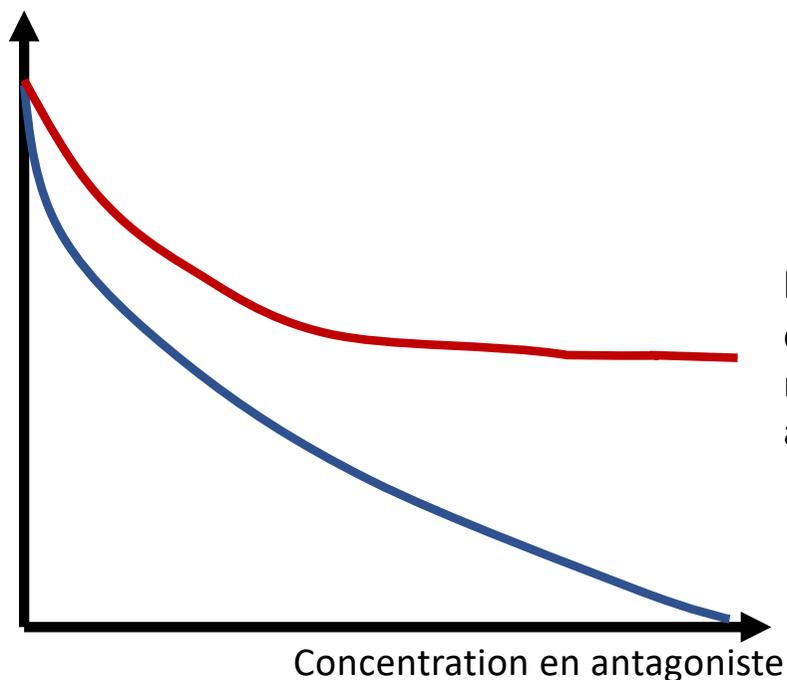
Affinité **⊕**

Efficacité **⊖**



# 1.3 La modulation allostérique

Effet de l'agoniste

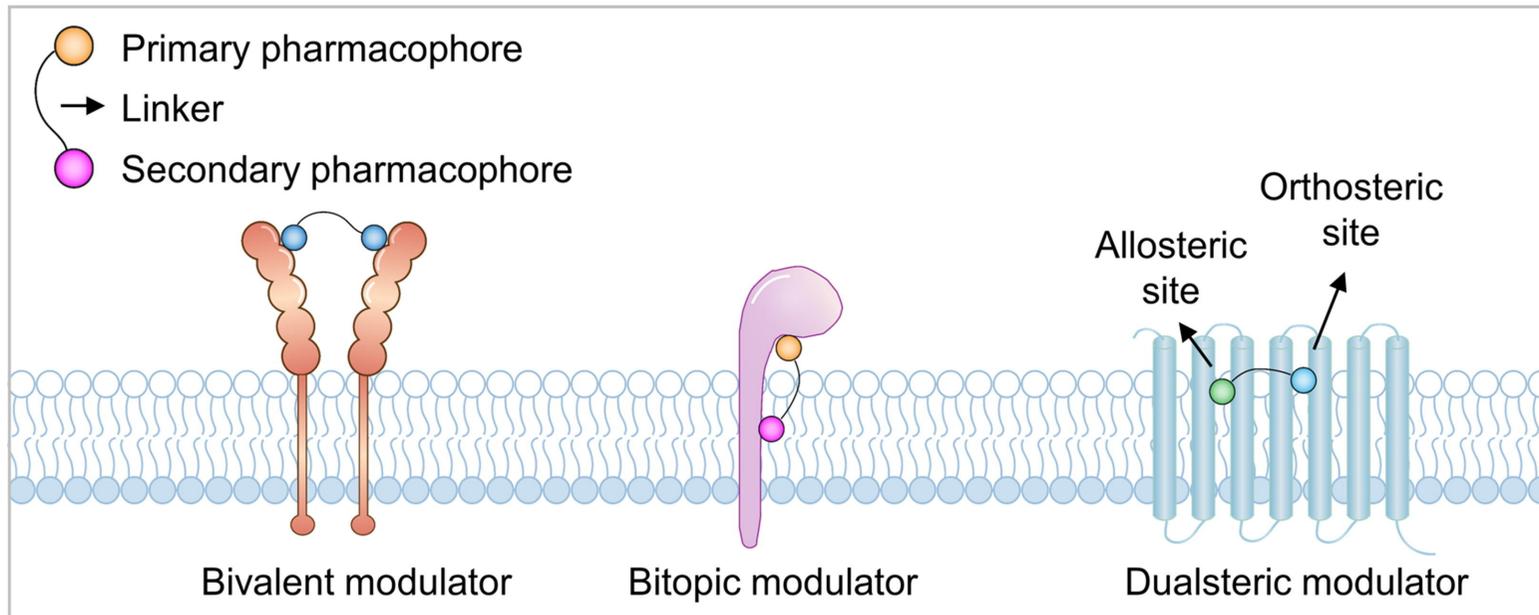


la limite est dictée par le facteur de coopération qui représente l'interaction maximale possible entre les sites de liaison allostérique et primaire.

Plus de sécurité lors de l'utilisation d'un NAM

- Antagoniste compétitif
- Modulateur allostérique négatif

# 1.3 La modulation allostérique

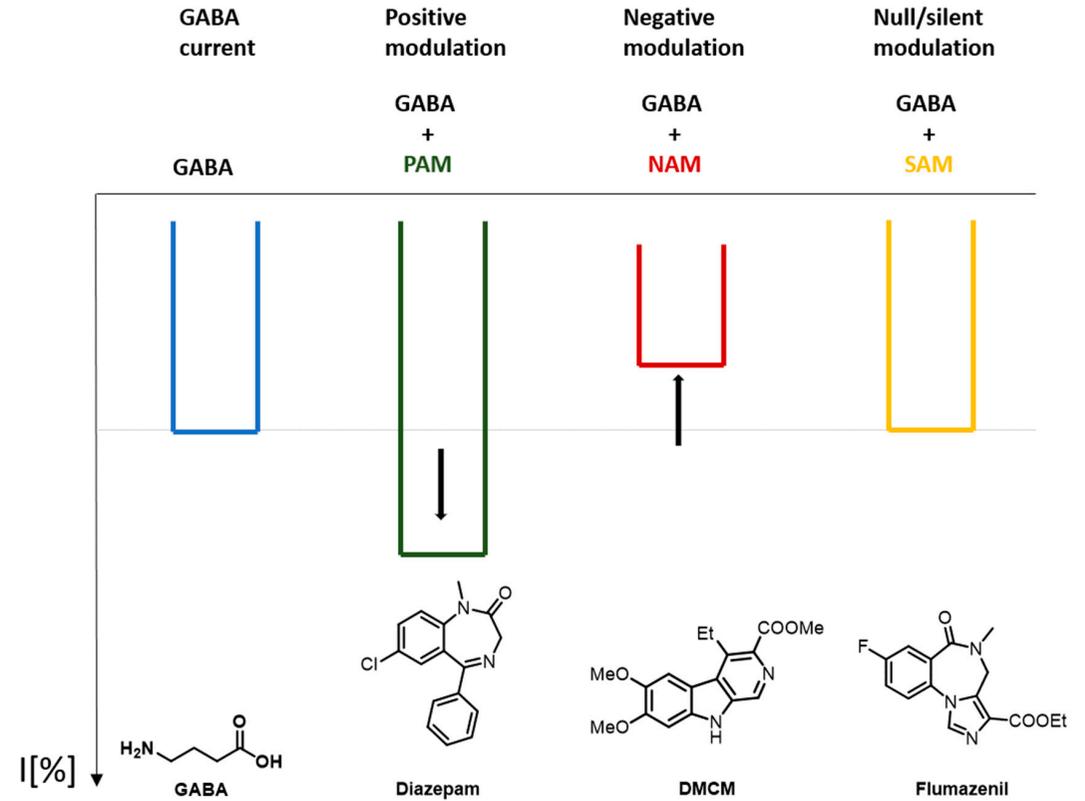
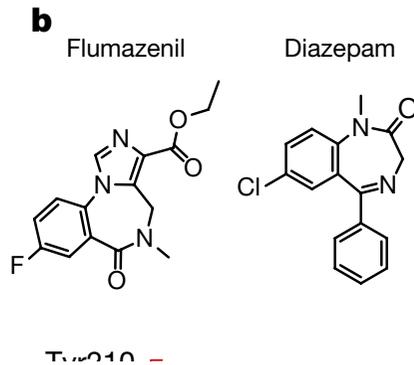
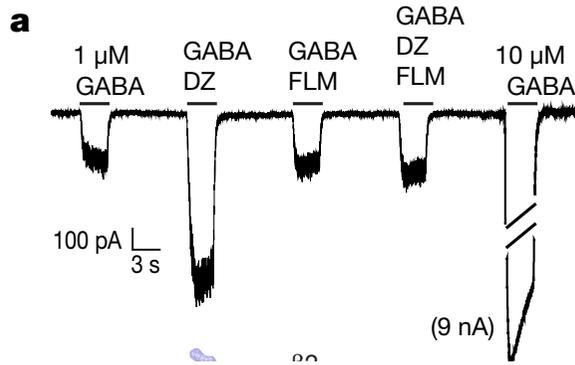


Modulateurs bivalents = liaison simultanée de 2 ligands, sur 2 dimères de récepteurs (Homo- ou hetero-bivalents)

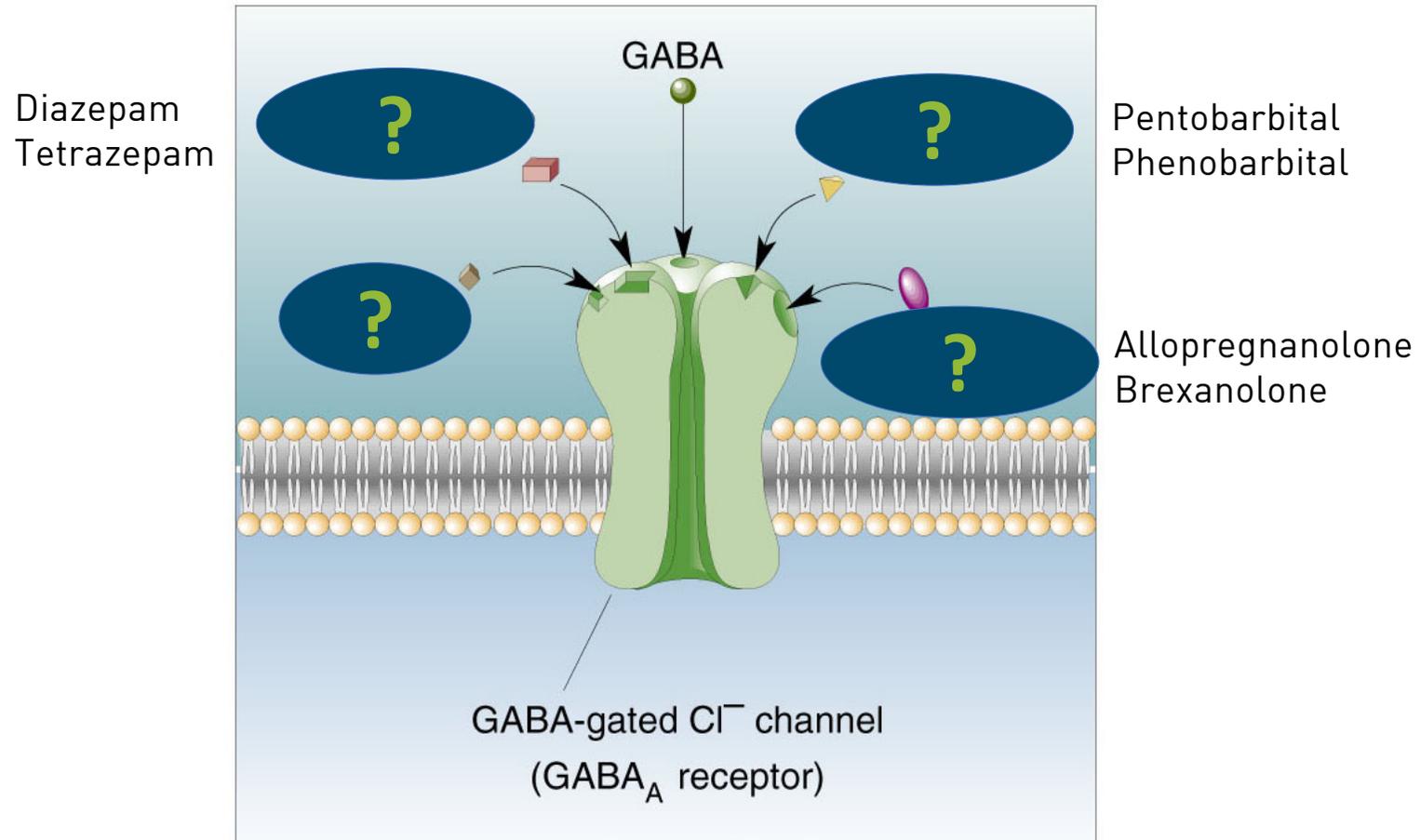
Modulateurs Bitopiques  
Liaison sur 2 sites orthostériques

Modulateur dual-stérique  
Liaison sur 1 site orthostérique  
ET sur un site allostérique

# ♥ 1.3 La modulation allostérique



# ♥ 1.3 La modulation allostérique



# Plan du cours

## 1. Physiologie du système gabaergique

1.1 Biosynthèse et métabolisme

1.2 Réceptérologie

1.3 La modulation allostérique

## 2. La pharmacologie du système gabaergique

2.1 Molécules inhibant la neurotransmission gabaergique

2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

## 3. Focus sur l'épilepsie

## ♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission gabaergique

- 1 Par inhibition de la synthèse
- 2 Par inhibition de la libération
- 3 Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc
- 4 Par stimulation de la dégradation
- 5 Par stimulation de la recapture
- 6 Par utilisation d'agoniste d'auto Rc



## ♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission gabaergique

### ① Par inhibition de la synthèse

- Inhibition de la GAD = effet pro-convulsivant

## ♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation d'antagonistes d'hétéro Rc

- Antagoniste orthostérique

Bicuculline = antagoniste compétitif  
Effet proconvulsivant

- Antagoniste non-compétitif (Bloquer du canal Cl<sup>-</sup>)

Picrotoxine

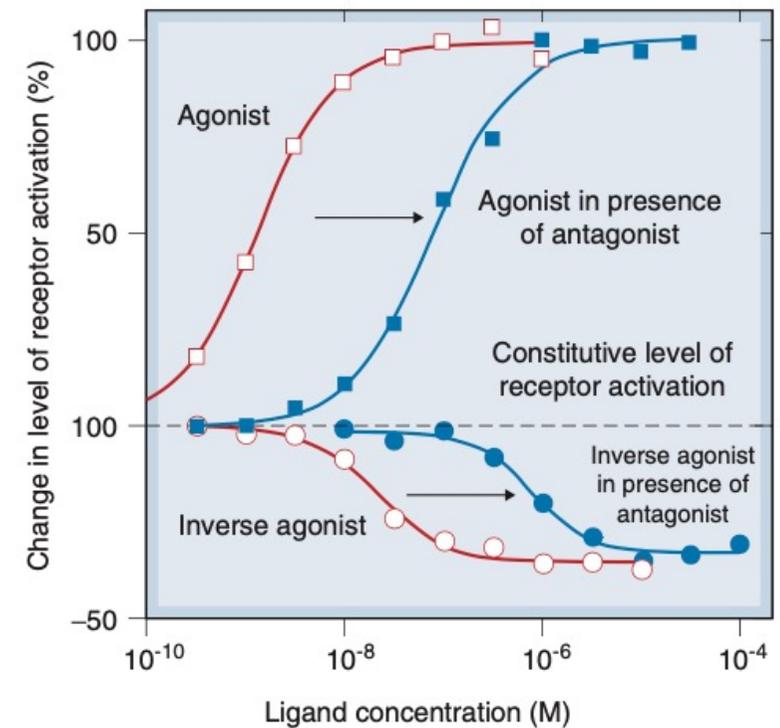
## ♥ 2.1 Molécules inhibant la neurotransmission gabaergique

### 3b Par utilisation d'agonistes inverses

Beta-Carbolines (e.g., DBI, DMCM)

Diminuent la fréquence d'ouverture du canal

Substances Convulsivantes, anxiogènes



## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

Ouverture	Fermeture
<b>Entrée de Cl-</b>	<b>Inhibition d'entrée de Cl-</b>
Hypnotique/Sédatif 🤤	Anxiogène
Anxiolytique 😱	Stimulant
Anticonvulsivant 🤯	Proconvulsivant
Myorelaxant 🍌	Promnésiant
Amnésiant 🧠	
Dépendance 💉	

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ① Par stimulation de la synthèse

DCI	Spécialité	Indication
Pregabaline	LYRICA®	🧠 🧠



**Bloqueur CavL**

**Activateur Kv**

⬆️ activité GAD ⇒ ⬆️ GABA



Mésusage chez les toxicomanes

**Indications:** chez l'adulte,

1-Crises épileptiques (2004)

2- Douleurs neuropathiques périphériques et centrales  
(*neuropathie diabétique, névralgie post-zostérienne - **preuves de qualité modérée***) (2019)

3- Trouble Anxieux Généralisé (TAG)

**Attention.:**

Précautions: **contraception recommandée pendant le traitement** (*car risque inconnu!*)

Effets indésirables: vertiges, somnolence (***chute chez les personnes âgées***).

Arrêt du traitement: diminuer progressivement les doses sur une semaine !

- prescription sur ordonnance sécurisée,
- prescription limitée à 6 mois de traitement. La poursuite du traitement nécessitera une nouvelle prescription.

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ① Par stimulation de la synthèse

DCI	Spécialité	Indication
Gabapentine	NEURONTIN®	🧠



**Bloqueur CavL**

**Activateur Kv**

⬆️ activité GAD ⇒ ⬆️ GABA

DCI	Spécialité	Indication
Valproate de sodium	DEPAKINE®	🧠

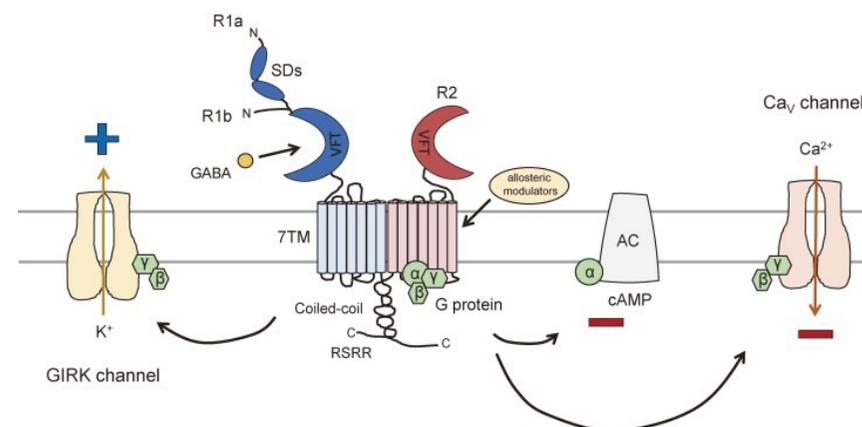
**Indications:** chez l'adulte,

- 1-Crises épileptiques
- 2- Douleurs neuropathiques périphériques et centrales

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### 3 Par utilisation d'agonistes – GABA-B

DCI	Spécialité	Indication
Baclofène	BACLOCUR®, LIORESAL®, LYFLEX®, SPACYR®	Myorelaxation Traitement des contractures (SEP)

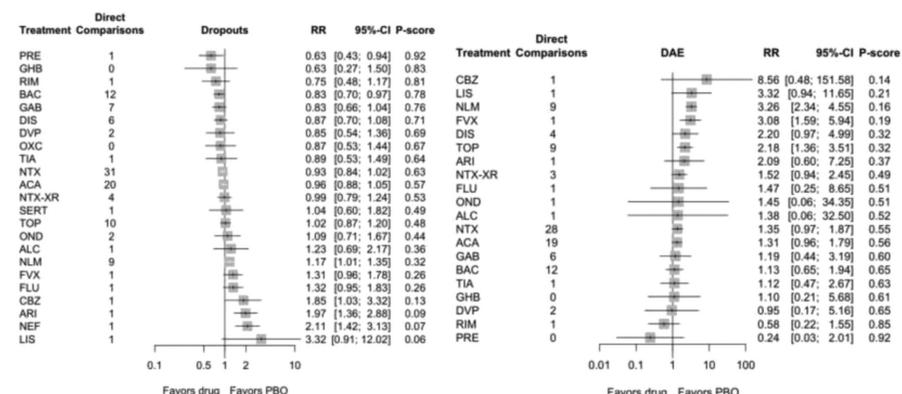


## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### 3 Par utilisation d'agonistes – GABA-B

Alcoolisme: 45 000 décès par an, soit 120 par jour en France, deuxième cause de mortalité évitable en France après le tabac. 15 % des accidents du travail.

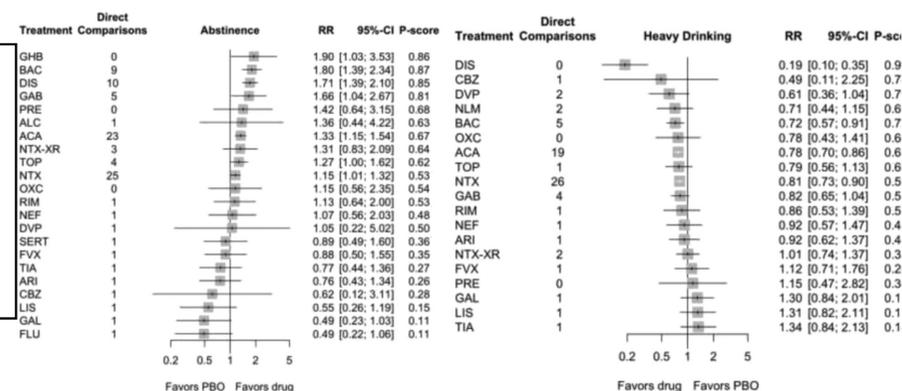
- Dr Olivier AMEISE, Associations de patients "Aubes" et "Baclohelp"
- ↗ consommation de *baclofène* hors AMM
- 2 études cliniques lancées en 2012: *ALPADIR* et *BACLOVILLE*



2012-2013: à Forte dose  $\geq 180$  mg/jour

Aurait un effet bénéfique dans le sevrage alcoolique

- Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène:
  - . LIORESAL® 10 mg, comprimé sécable (Novartis)
  - . ZENTIVA® 10 mg, comprimé (Sanofi)



## 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

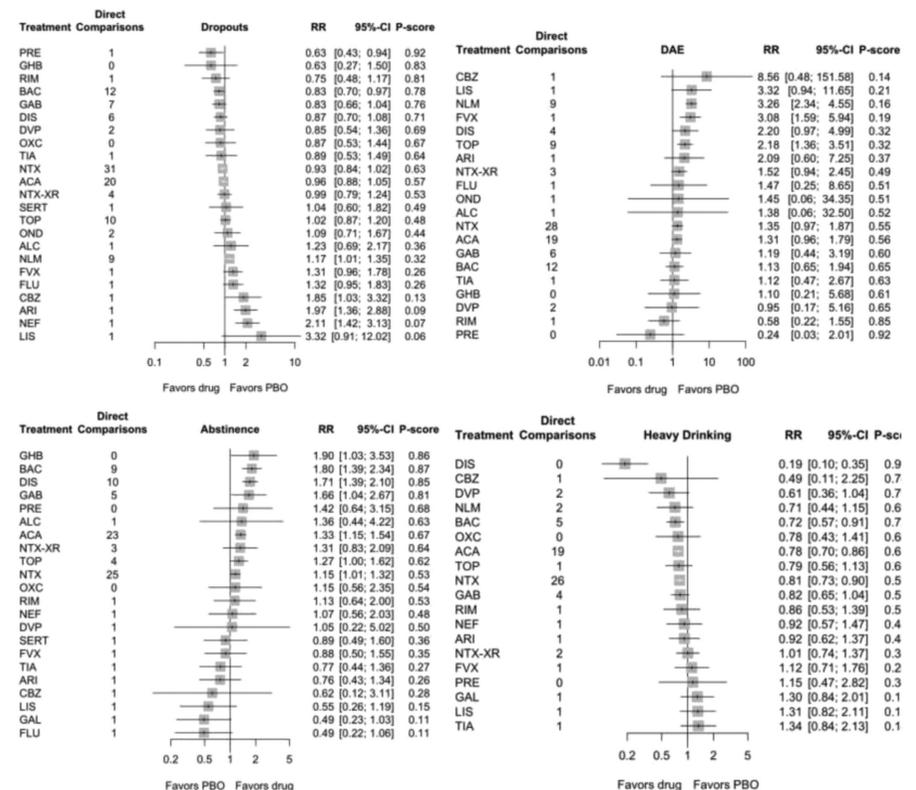
### 3 Par utilisation d'agonistes – GABA-B

En France, 100 000 patients alcoolo-dépendants ont pris du baclofène hors AMM (**dose: \*150-180 mg/jour**).

#### Conséquences:

- Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)
- Réduction de la dose maximale autorisée = **80 mg/jour**
- RTU arrêtée en Fév. 2021

-La spécialité BACLOCUR® (baclofène) ayant obtenu une AMM en 2018, est **désormais disponible en pharmacie** pour la prise en charge des patients alcoolo-dépendants.



## 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation d'agonistes – GABA-B

DCI	Spécialité	Indication
$\gamma$ -Hydroxy-Butyrate GHB	AUCUNE®	Sedation Amnésie
$\gamma$ -Butyrolactone (GHB Prodrug)		



**GHB**  
**GBL**  
**= DANGER**

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation d'agonistes – GABA-A

PSYCHEDELIC CLUB

#### • Muscimol

- Analogue rigide de GABA : l'un des plus sélectif et puissant agoniste GABA
- hyperthermie, dilation pupilles, euphorie, difficultés de concentration, anorexie, ataxie, catalepsie et hallucinations.

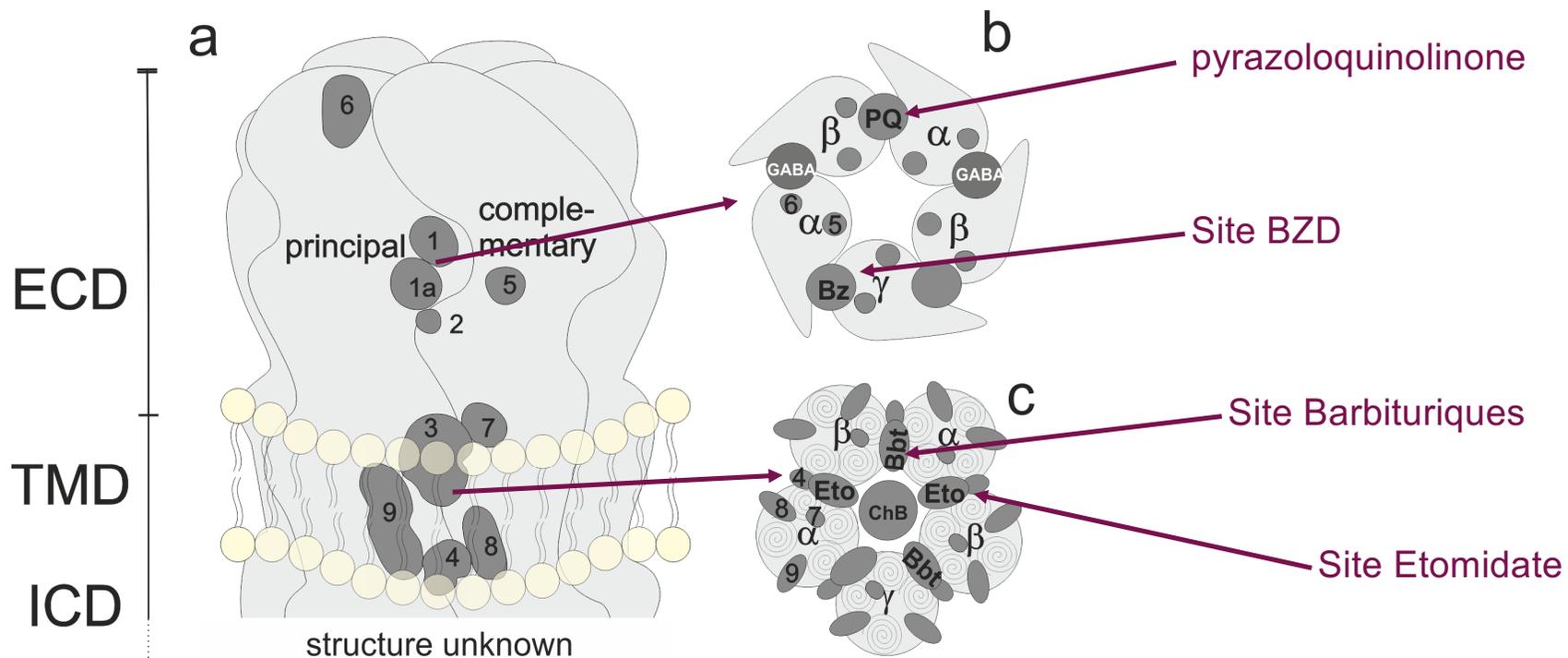
SAN MATEO

Amanita muscaria



## 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### 3 Par utilisation de PAM GABA-A



## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation de PAM GABA-A : Les Benzodiazépines



#### Effets Recherchés :

**H**ypnotique 🤤

**A**nxiolytique 🙊

**M**yorelaxant 🐢

**A**nti

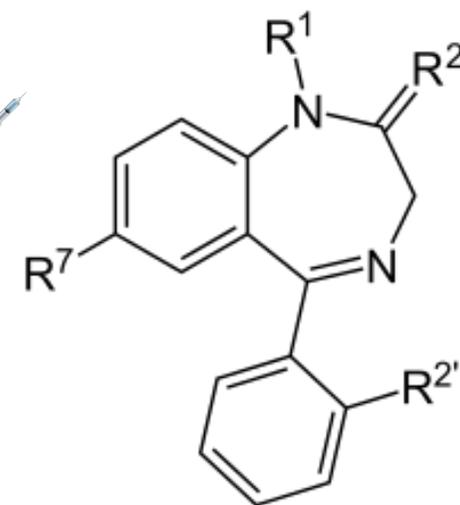
**C**onvulsivant 🤯

**S**édatif 🤤 🤤

#### Effets Indésirables :

**P**harmacodépendance 🪡

**A**mnésiant 🧠



## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation de PAM GABA-A : Les Benzodiazépines

DCI	Spécialité	Indication
Diazépam	VALIUM®	<b>H</b> ypnotique 🤤 <b>A</b> nxiolytique 😬 <b>M</b> yorelaxant 🍷 <b>A</b> nti <b>C</b> onvulsivant 🤪 <b>S</b> édatif 🤤🤤
Bromazépam	LEXOMIL®	
Nordazépam	NORDAZ®	
Oxazépam	SÉRESTA®	
Clorazépate	TRANXENE®	
Clobazam	URBANYL®	
Clotiazépam	VÉRATRAN®	
Alprazolam	XANAX®	
Loflazépate	VICTAN®	
Prazépam	LYSANXIA®	
Lorazépam	TÉMESTA®	
Nitrazépam	MOGADON®	
Lormétazépam	NOCTAMIDE®	
Flunitrazépam	ROHYPNOL®	
Témazépam	NORMISON®	
Loprazolam	HAVLANE®	
Estazolam	NUCTALON®	

⚠️⚠️ **Toutes n'ont pas une AMM dans ces indications**

Ex: 11 BZD anxiolytiques

Ex: 6 BZD hypnotiques/sédatifs

+ 2 médicaments apparentés

Ex: 1 BZD anti-épileptique

Les BZD ayant une AMM "*anxiolytique*" sont prescrites lorsque ***l'anxiété*** est le **facteur dominant de *l'insomnie***.

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation de PAM GABA-A : **Les Benzodiazépines anxiolytiques**

DCI	Spécialité
Diazépam	VALIUM®
Bromazépam	LEXOMIL®
Nordazépam	NORDAZ®
Oxazépam	SÉRESTA®
Clorazépate	TRANXENE®
Clobazam	URBANYL®
Clotiazépam	VÉRATRAN®
Alprazolam	XANAX®
Loflazépate	VICTAN®
Prazépam	LYSANXIA®
Lorazépam	TÉMESTA®

**BZD de t1/2 longue** = transformées en **métabolites actifs** par le CYP450 3A4 ayant eux-mêmes une t1/2 longue

⇒ effets de longue durée.

Ex: diazépam VALIUM® métabolisé en nordazépam NORDAZ®, forme active déméthylée avec ⇒ t1/2 = 65 hrs !

Remarque: Métabolisme par CYP450 3A4:  
cf risques d'interactions médicamenteuses

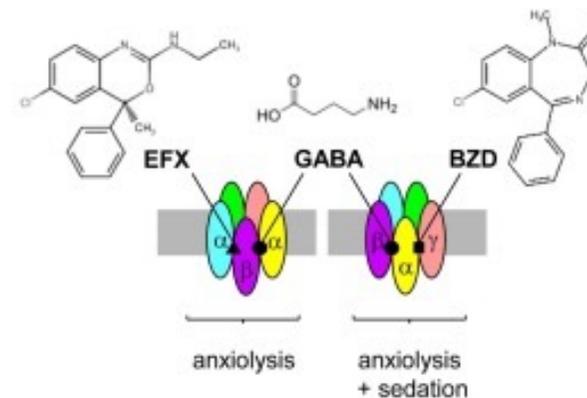
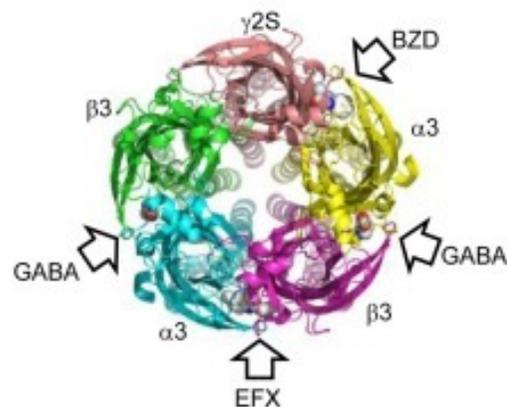
3 BZD n'ont pas de métabolites actifs (t1/2 = 10-20 hrs):

- bromazepam LEXOMIL®
- lorazepam TEMESTA®
- oxazepam SERESTA®

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### 3 Par utilisation de PAM GABA-A : Les anxiolytiques **NON-BZD**

DCI	Spécialité	Mécanisme d'action
Hydroxyzine	ATARAX®	Antagoniste H1
Buspirone	BUSPAR®	Agoniste Partiel 5-HT1A
Etifoxine	STRESAM®	GABA PAM



## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation de PAM GABA-A : **Les Benzodiazépines hypnotiques**

DCI	Spécialité	T1/2
Nitrazépam	MOGADON®	25 h
Lormétazépam	NOCTAMIDE®	10 h
Flunitrazépam	ROHYPNOL®	20 h
Témazépam	NORMISON®	8 h
Loprazolam	HAVLANE®	8 h
Estazolam	NUCTALON®	17 h

- La qualité du sommeil obtenue sous BZD, sur le plan électroencéphalographique, est proche du sommeil naturel.
- PAS un argument pour élargir leur prescription!!
- Pharmacodépendance -> Sevrage

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation de PAM GABA-A : Les hypnotiques **NON-BZD**

DCI	Spécialité	T1/2
Zopiclone	IMOVANE®	6 h
Zolpidem	STILNOX®	3 h

- La qualité du sommeil obtenue sous BZD, sur le plan électroencéphalographique, est proche du sommeil naturel.
- PAS un argument pour élargir leur prescription!!
- Pharmacodépendance -> Sevrage

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation de PAM GABA-A : **Les Benzodiazépines antiépileptiques**

DCI	Spécialité	Indication
Clonazépam	RIVOTRIL®	🧠

### Par utilisation de PAM GABA-A : **Les Benzodiazépines sédatives**

DCI	Spécialité	Indication
Midazolam	HYPNOVEL®	🧠💤

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ③ Par utilisation de PAM GABA-A : Les Benzodiazépines

**Pour limiter le risque d'effets indésirables**: règles de prescription des Benzodiazépines (BZD)

#### Limitation de la durée du traitement

- à **4 semaines** pour les BZD hypnotiques ( $t_{1/2}$  courte) et zolpidem – zopiclone
- à **12 semaines** pour les BZD anxiolytiques ( $t_{1/2}$  longue)

- **Renouveler le traitement 1 fois seulement (*si durée <12 semaines*)**

⇒ maxi = 12 semaines *incluant la période de sevrage*

- posologie initiale = **demi-doses**

**\* Pas d'études cliniques montrant que pour traiter efficacement une insomnie ou de l'anxiété ⇒ ne pas prescrire au delà de 3 mois !**

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

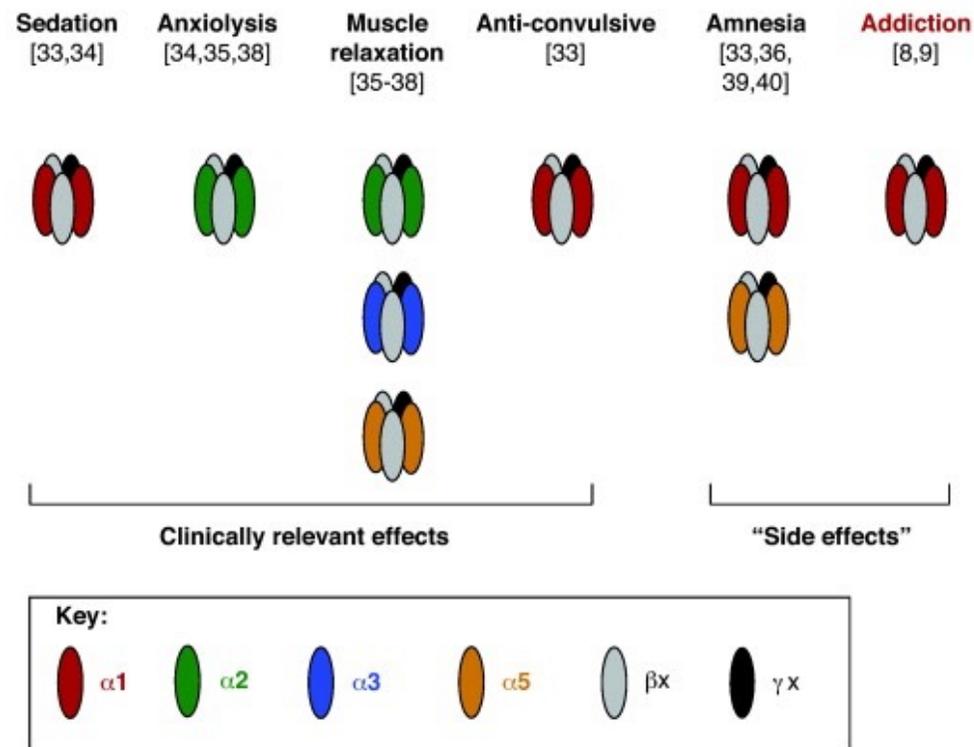
### ③ Par utilisation de PAM GABA-A : Les Benzodiazépines

En résumé: **ce qui différencie les BZD entre elles?**

- Leur indication: *hypnotique/sédative, anxiolytique, anti-convulsivante/anti-épileptique*
- Pharmacocinétique (PK):
  - Leur t1/2 d'élimination plasmatique: *courte ou longue*
  - *Métabolites actifs ou pas*
  - *Rôle du CYP3A4 cf risques d'interactions médicamenteuses*
- Leurs effets indésirables:  
*Ex: clonazepam RIVOTRIL®, un stupéfiant !*
- Limitation de la durée de prescription:  
*4 ou 12 semaines !!*

## 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### 3 Par utilisation de PAM GABA-A : Les Benzodiazépines



TRENDS in Neurosciences

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

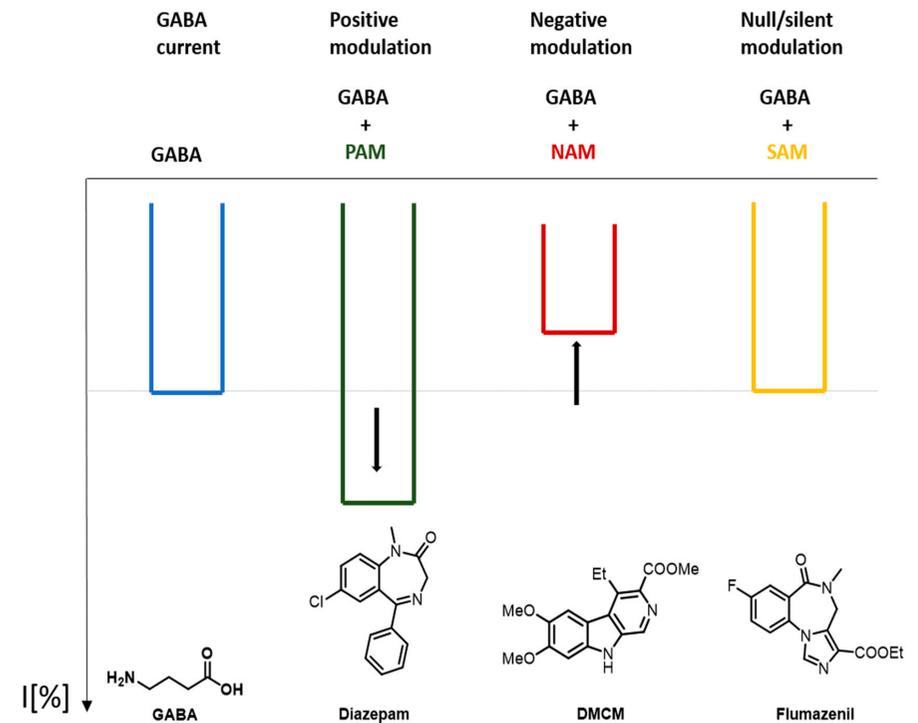
### 3\* Traiter les intoxications aux benzodiazépines avec un SAM

DCI	Spécialité	Indication
Flumazenil	ANEXATE®	Cf infra

#### Antagonisme (blocage) du site de liaison des BZD sur R-GABA A: flumazénil (ANEXATE®)

structure chimique = imidazo-benzodiazépine

INDICATIONS: - En anesthésiologie: interruption d'une sédation induite par les BZD  
 - En soins intensifs: traitement des intoxications aiguës par les BZD (**antidote**)





## État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France

Avril 2017

Rapport

## Chiffres clés

- ◆ La France se situe en Europe au **2<sup>ème</sup> rang** de la consommation de benzodiazépines
- ◆ **117 millions** de boîtes de benzodiazépines ont été vendues en 2015 (131 millions en 2012)
- ◆ **13,4 %** de la population française a eu au moins un remboursement de benzodiazépines dans l'année
- ◆ **65%** des utilisateurs de benzodiazépines sont des femmes
- ◆ L'âge médian des consommateurs est de **57 ans**
- ◆ La consommation des benzodiazépines augmente avec l'âge : **38,3 %** des femmes de 80 ans et plus consomment des benzodiazépines
- ◆ **L'alprazolam** est la benzodiazépine la plus utilisée chez les moins de **65 ans**
- ◆ Le traitement par benzodiazépine est initié à **82 %** par un médecin généraliste

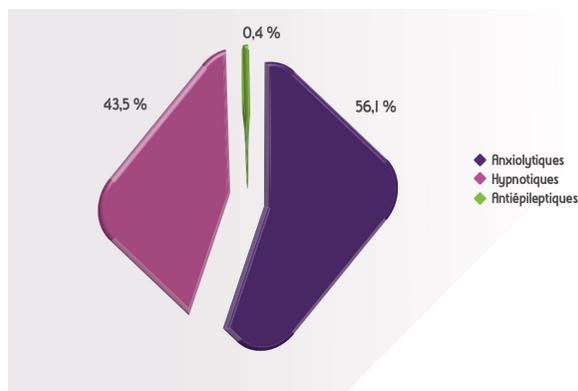


Figure 2 : Niveaux de consommation des anxiolytiques (N05BA) dans huit pays européens, en DDJ/1000 hab./J en 2015

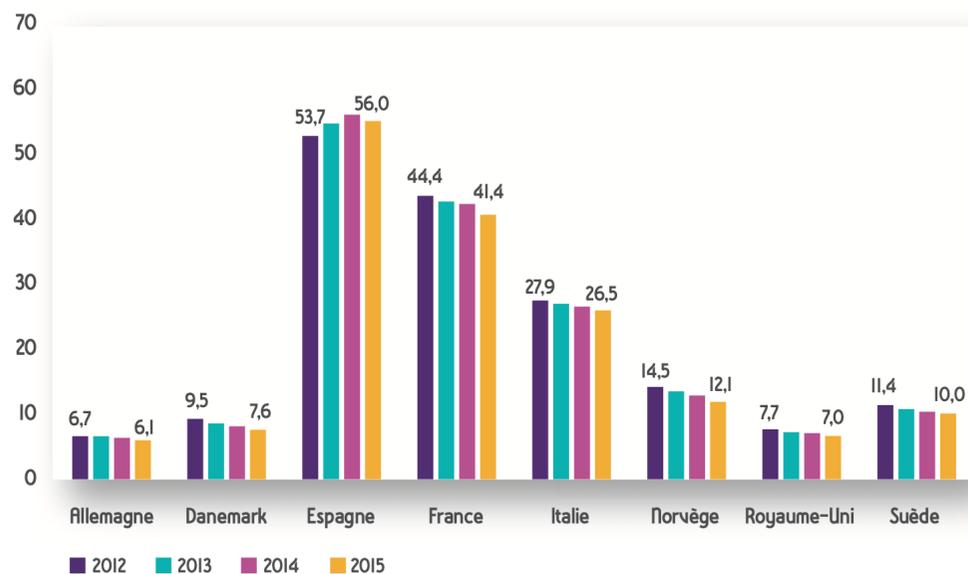
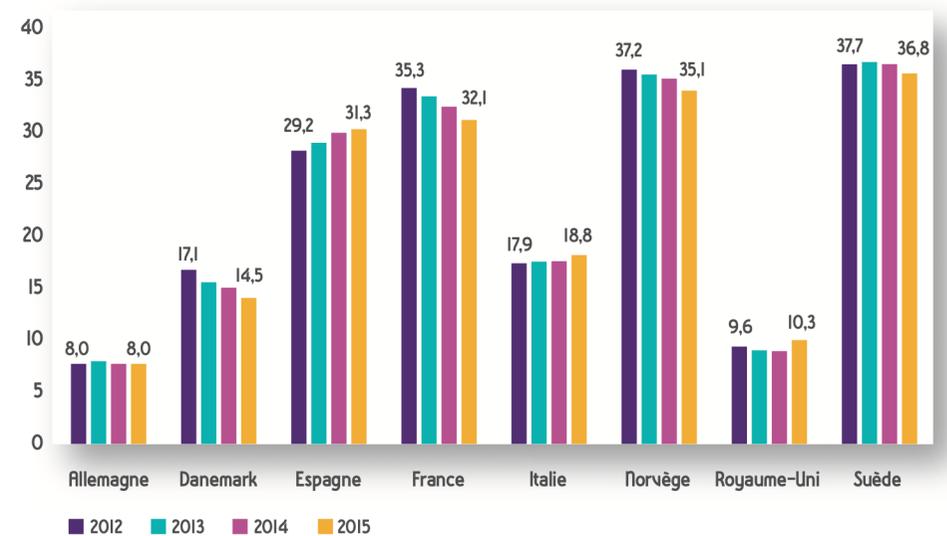


Figure 3 : Évolution des niveaux de consommation des hypnotiques (N05CD et N05CF) dans huit pays Européens, en DDJ/1000 hab. /J, 2012-2015

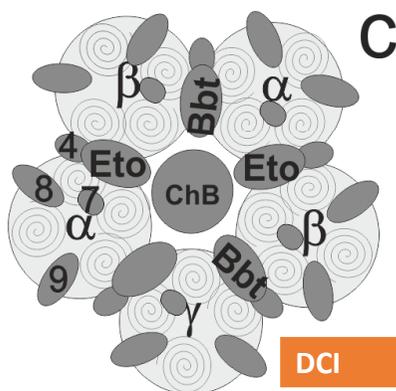


	2012 n=28 626	2013 n=28 218	2014 n=28 698
<b>Qualité du prescripteur à la date de référence, n (%)</b>			
Médecin généraliste	23380 (81,7)	22984 (81,5)	23225 (80,9)
Psychiatre libéral	708 (2,5)	658 (2,3)	657 (2,3)
Autre spécialiste libéral	1205 (4,2)	1187 (4,2)	1320 (4,6)
Salariés d'établissements de santé	3333 (11,6)	3389 (12,0)	3496 (12,2)
<b>Durée du 1<sup>er</sup> épisode de traitement, n (%)</b>			
≤ 28 jours	21414 (74,8)	21462 (76,1)	21870 (76,2)
]28 jours-12 semaines]	3998 (14,0)	3852 (13,7)	3928 (13,7)
]12 semaines-6 mois]	1844 (6,4)	1723 (6,1)	1723 (6,0)
]6-9 mois]	486 (1,7)	406 (1,4)	486 (1,7)
]9-12 mois]	220 (0,8)	246 (0,9)	206 (0,7)
> 12 mois	664 (2,3)	529 (1,9)	485 (1,7)
<b>Nombre de remboursements au cours du 1<sup>er</sup> épisode, n (%)</b>			
1	21400 (74,8)	21450 (76,0)	21854 (76,2)
2-6	5863 (20,5)	5587 (19,8)	5696 (19,9)
7-12	671 (2,3)	603 (2,1)	653 (2,3)
> 12	692 (2,4)	578 (2,1)	495 (1,7)
<b>Conformité de la durée du 1<sup>er</sup> épisode, n (%)</b>			
Oui	24142 (84,3)	24078 (85,3)	24615 (85,8)
Non	4276 (14,9)	3951 (14,0)	3859 (13,5)
Non évaluable	208 (0,7)	189 (0,7)	224 (0,8)
<b>Motifs de non-conformité de la durée du 1<sup>er</sup> épisode, n (%)</b>			

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### 3 Par utilisation de PAM GABA-A : Les Barbituriques

DCI	Spécialité	Indication
Phenobarbital	GARDENAL®	😓
Thiopental	NESDONAL	😓😓



L'etomidate

DCI	Spécialité	Indication
Etomidate	HYPNOMIDATE®	😓😓

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### 3 Par utilisation de PAM GABA-A (?): Les anesthésiques injectables et volatils

DCI	Spécialité	Indication
Propofol	DIPRIVAN®	😴😴

DCI	Spécialité	Indication
Halothane	FLUOTHANE®	😴😴
Isoflurane	FORENE®	😴😴
Enflurane	ALYRANE®	😴😴
Desflurane	SUPRANE®	😴😴
Sévoflurane	SEVORANE®	😴😴
Halothane	FLUOTHANE®	😴😴

**Mécanismes d'action non sélectifs**

## ♥ 2.2 Molécules stimulant la neurotransmission gabaergique

### ④ Par inhibition de la dégradation : Inhibiteurs de la GABA-T

DCI	Spécialité	Indication
Vigabatrin	SABRIL®	🤔
Valproate de sodium	DEPAKINE®	🤔

### ⑤ Par inhibition de la recapture : Inhibiteurs de la recapture de GABA

DCI	Spécialité	Indication
Tiagabine	GABITRIL®	🤔
Stiripentol	DIACOMIT®	🤔

Inhibe le CYP2C19 et le CYP3A4  
Risque d'interactions médicamenteuses  
Usage hospitalier.

### 3. Focus sur l'épilepsie

- Toutes les personnes atteintes de crises épileptiques ne vont pas développer d'épilepsie *per se*.
- Prévalence : 5-10%
- Des crises épileptiques peuvent apparaître lors de :
  - trauma craniens
  - intoxication (pharmacologique)
  - syndrome métabolique (hypoglycémie, sevrage alcoolique, fièvre, infection...)
- Selon l'ILAE (International League Against Epilepsy), l'épilepsie est définie par :
  - 2 crises réflexes (non provoquées) en moins de 24h
  - plus de 3 crises en moins de 10 ans
  - diagnostic d'un syndrome épileptique

## 3. Focus sur l'épilepsie

### Risque génétique

- 50 gènes/loci associés à un risque
- Principalement des gènes codant pour :
  - des canaux ioniques,
  - des sous unités de récepteur :
    - GABA
    - Rc Nicotiniques
    - Rc Glutamatergiques
  - enzymes impliquées dans le métabolisme de neurotransmetteurs

## 3. Focus sur l'épilepsie

### Définition

- **Crise d'épilepsie**

- Présentation clinique très variée

Ensemble de manifestations cliniques paroxystiques, imprévisibles et transitoires qui résultent de l'hyperactivité paroxystique d'un réseau de neurones corticaux ou cortico-sous-corticaux et de son éventuelle propagation.

- **Épilepsie**

Maladie cérébrale chronique caractérisée non seulement par une prédisposition durable à générer des crises mais également par des conséquences neurobiologiques, neuropsychologiques, sociales et psychiatriques.



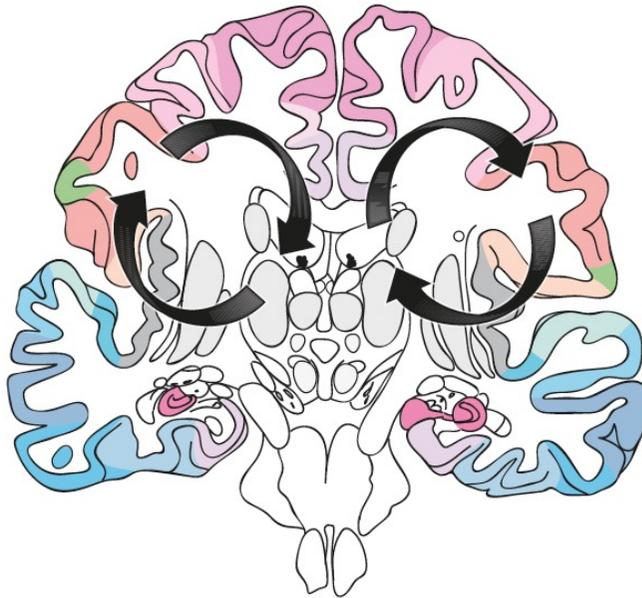
TRAITEMENT NECESSAIRE

### 3. Focus sur l'épilepsie

- Crise Epileptique = période de symptômes anormaux dus à une activité électrique cérébrale synchrone ou excessive.
- Peuvent se développer dans différentes régions cérébrales -> différentes manifestations physiques
- Le terme de crise peut à la fois définir une perte de conscience de 3 secondes comme une crise générale tonique-clonique, affectant tous les muscles, et responsable de troubles électrolytiques.

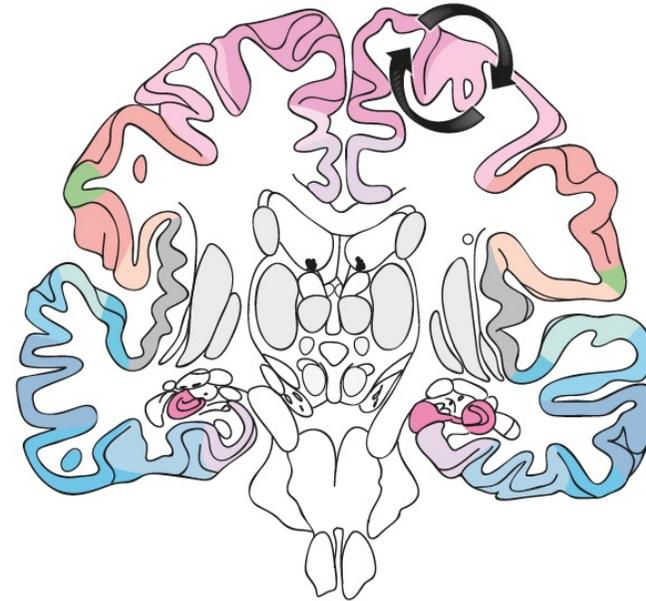
### 3. Focus sur l'épilepsie

# Types de crise épileptiques



#### Crises généralisées

Hyperactivité d'un réseau de neurones  
corticaux-sous-corticaux **étendu, bilatéral**

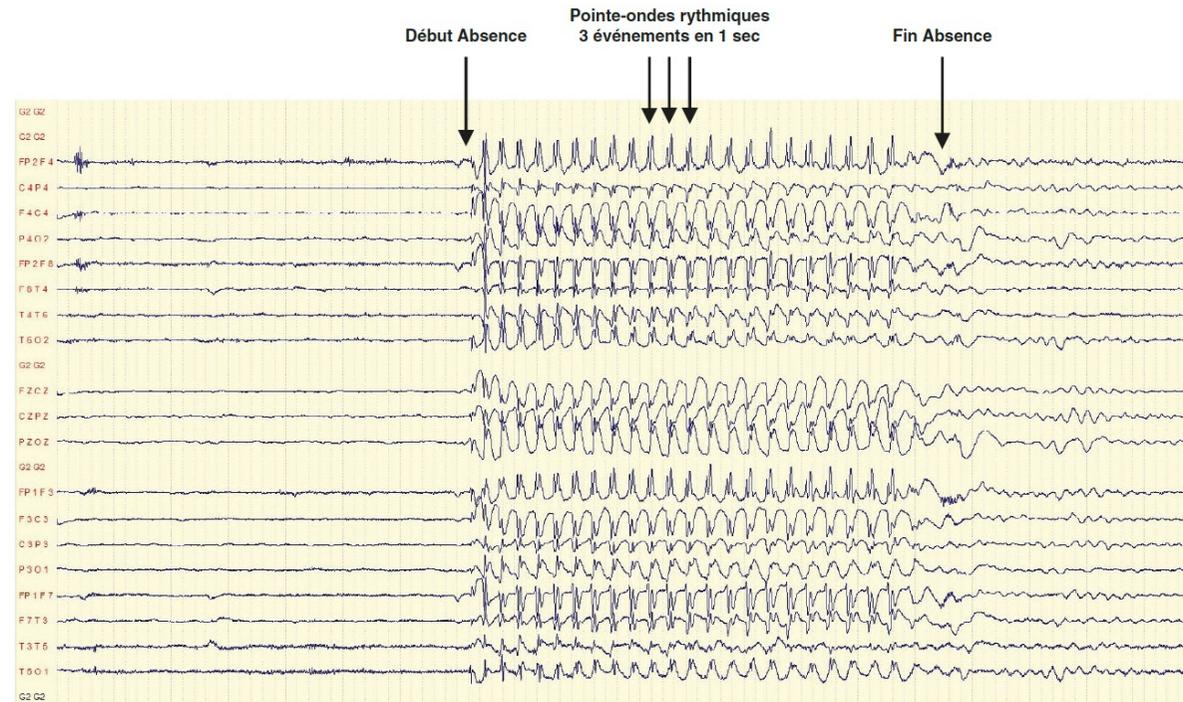
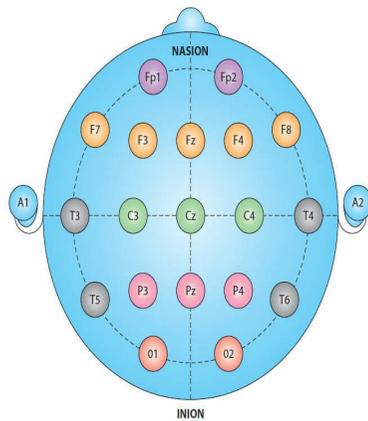


#### Crises focales (ou partielles)

Hyperactivité d'un réseau de neurones  
corticaux **localisé, unilatéral**

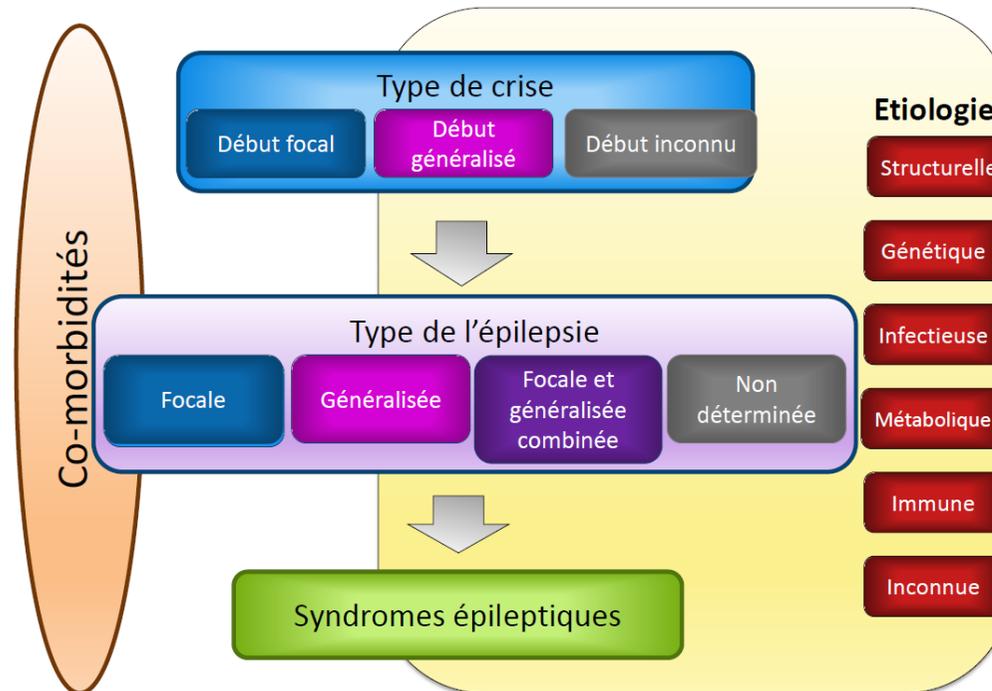
### 3. Focus sur l'épilepsie

## Caractéristiques électriques d'une crise épileptique



### 3. Focus sur l'épilepsie

# Classification des épilepsies



### ♥ 3. Focus sur l'épilepsie

# Prise en charge thérapeutique

- Pas de traitement antiépileptique temporaire
- Seulement chez les patients présentant un risque élevé de récurrence
- Nécessite une information claire et l'accord du patient

## ♥ 3. Focus sur l'épilepsie

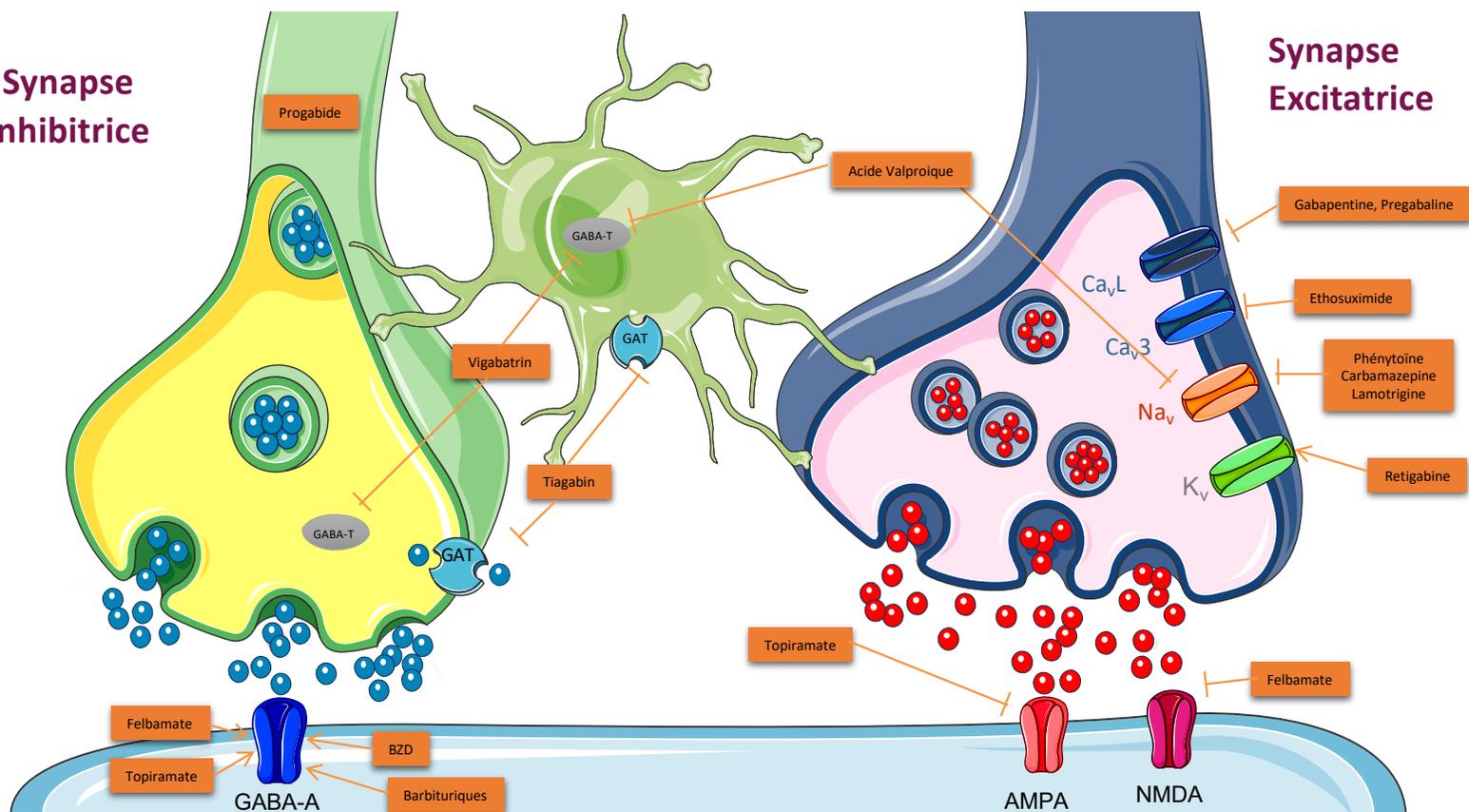
# Prise en charge thérapeutique

- EPILSEPSIE = Perturbation de l'excitabilité neuronale
  - Par diminution de la transmission Inhibitrice, GABA
  - Par augmentation de la Transmission Excitatrice, GLUTAMATE
- Les substances qui diminuent la Transmission GABA sont épileptogènes



## Synapse Inhibitrice

## Synapse Excitatrice



Médicament	Cible	Activité
Progabide	GABA GABA-A / GABA-B	Pro-GABA Agoniste
Tiagabine	GAT	Inhibiteur
Vigabatrin	GABA-T	Inhibiteur irréversible
Acide Valproïque	GABA-T	Inhibiteur
Topiramate	GABA-A (voir synapse excitatrice)	Agoniste
Benzodiazépines (diazepam, clonazepam...)	GABA-A	Modulateur allostérique +
Barbituriques (phenobarbital)	GABA-A	Modulateur allostérique +
Felbamate	GABA-A	Modulateur allostérique +

Médicament	Cible	Activité
Gabapentine, Pregabaline	Ca <sub>v</sub> L	Bloqueur
Ethosuximide	Ca <sub>v</sub> 3	Bloqueur
Phénytoïne	Na <sub>v</sub>	Bloqueur
Carbamazépine	Na <sub>v</sub>	Bloqueur
Acide Valproïque	Na <sub>v</sub>	Bloqueur
Lamotrigine	Ca <sub>v</sub> , Na <sub>v</sub>	Bloqueur
Retigabine	K <sub>v</sub>	Activateur
Topiramate	Na <sub>v</sub> , AMPA-R	Bloqueur/Antagoniste
Felbamate	NMDA	Antagoniste

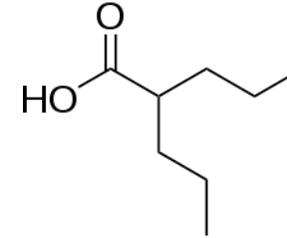
11/10/2024

FCGP3-UE18-Système gabaérgique



# Antiépileptique

valproate de sodium DÉPAKINE®  
et ses génériques



## 2015-2016 Risque tératogène !

L'épilepsie engage le pronostic vital de la **mère** ET du **foetus**.  
**En France, 135 000 patientes traitées par ce médicament,**  
dont 100 000 en âge d'avoir un enfant.  
À l'origine de problèmes de développement du cerveau chez des nourrissons  
dont la mère a pris du valproate de Na<sup>+</sup> pendant sa grossesse !

- 1986** dans l'AMM : « *Risque de malformations (chez 10% des enfants dont la mère prend du valproate de Na<sup>+</sup>), troubles du développement et d'autisme chez 30-40% des foetus exposés in utero* ».
- 2005** dans la Littérature: « *Risque de retard mental avéré »* et DEPAKINE®
- 2006** dans l'AMM: « *Utilisation incompatible avec la grossesse* ».

## valproate de sodium DÉPAKINE® et ses génériques (suite)

[https://www.vidal.fr/actualites/19909/valproate\\_de\\_sodium\\_et\\_grossesse](https://www.vidal.fr/actualites/19909/valproate_de_sodium_et_grossesse)

*Et pourtant.....*

2015-2018: **Encore trop de prescriptions chez des femmes enceintes !** Recommandations peu suivies, car **information non-diffusées**, *et non pas à l'absence d'informations.*

Principaux prescripteurs de valproate de Na<sup>+</sup> à des femmes enceintes:

- Médecins généralistes: 57 % des ordonnances
- Psychiatres: 10 %
- Neurologues: 6 % des ordonnances
- Pédiatres.....

Déc; 2016

Fév. 2019



<http://ansm.sante.fr/>

## Conséquences

### Nouvelles conditions de prescription:

- . Pas de prescription de **valproate de sodium DÉPAKINE®** chez:
  - les adolescentes,
  - femmes en âge de procréer,
  - femmes enceintes présentant une épilepsie (*alternative: lamotrigine, lévétiracétam....*) **Tous les antiépileptiques présentent un risque de malformations (*fermeture du tube neural; fente labiale*) 2 à 3 x > à la population générale !**
- . Prescription initiale réservée aux *neurologues, psychiatres et pédiatres !*
- . **Accord écrit de la patiente** justifiant qu'elle connaît cette ***contre-indication ABSOLUE !***



**C**entre de **R**éférence des **A**gents **T**ératogènes (**CRAT**)

<http://lecrat.fr/>

*“Liste des Médicaments dangereux pendant la grossesse”*

