

Mémoire, anxiété et convulsions

Du nouveau par l'étude des agonistes partiels du récepteur des benzodiazépines

De nombreux travaux récents ont permis d'analyser les effets du récepteur des benzodiazépines et de ses différents ligands. Le récepteur des benzodiazépines possède trois types de ligands : les **agonistes**, comme les benzodiazépines, aux effets notamment anticonvulsivants, anxiolytiques et sédatifs-ataxiques ; des **agonistes inverses** comme la méthyl- β -carboline-3-carboxylate (β -CCM), aux effets au contraire convulsivants, anxiogènes et stimulants ; et des **antagonistes**, comme le Ro 15-1788, dépourvus d'effets propres majeurs, mais capables de bloquer les effets d'agonistes comme ceux d'agonistes inverses [1, 2]. A ces trois types de ligands, il faut ajouter des agonistes partiels et des agonistes inverses partiels, c'est-à-dire ne produisant que certains des effets des agonistes et des agonistes inverses. Les ligands du récepteur des benzodiazépines ont en outre une action sur les phénomènes mnésiques, puisque les agonistes sont connus, en clinique humaine, comme « amnésiants » et que les agonistes inverses sont capables d'améliorer l'apprentissage [3, 4].

Si l'on étudie l'apparition de différents effets selon les doses de ligands administrées, on constate que certains effets apparaissent à des doses plus élevées que d'autres. Ainsi, chez les rongeurs, les benzodiazépines sont : à doses faibles, anticonvulsivantes ; à doses moyennes, anxiolytiques et à doses fortes, à la fois amnésiantes et sédatives. Au contraire, la β -CCM est, à doses faibles, facilitatrice de l'apprentissage, comme l'ont montré des résultats obtenus chez la

souris, chez le poussin et, plus récemment, chez l'homme ; à doses moyennes, anxiogène chez la souris, chez le singe et chez l'homme ; et, à doses fortes, convulsivante chez toutes les espèces étudiées.

Une première explication possible du fait que des doses différentes produisent des effets différents pourrait être trouvée dans l'intervention de plusieurs sous-types de récepteurs. Ainsi on pourrait imaginer que des doses croissantes de ligand aboutiraient à un recrutement progressif de plusieurs sous-types de récepteurs. Chaque sous-type pourrait être responsable d'un effet ou d'un ensemble d'effets comportementaux particuliers. Cette question est d'un grand intérêt tant théorique que pratique. Si de tels sous-types existent, il paraît concevable de rechercher des molécules agissant plus particulièrement sur un sous-type donné et qui pourraient, par exemple, avoir des effets plus spécifiquement « anxiolytiques » ou « amnésiants ». Dans le cas contraire, un lien fondamental existerait, du fait de l'existence d'un récepteur unique, entre les diverses propriétés des ligands, et cela limiterait une dissociation des effets comportementaux et thérapeutiques des différents ligands.

Plusieurs auteurs [5] ont cherché à démontrer l'existence de sous-types différents en étudiant les courbes de déplacement *in vitro* d'un ligand radioactif par certains agonistes du récepteur comme le CL 218 872 (non marqué). Certaines de ces courbes sont biphasiques, ce qui peut suggérer l'existence de deux sous-types de

récepteurs. Les travaux les plus poussés dans ce domaine sont sans doute ceux du groupe de Lippa [5] qui suggèrent que le CL 218 872 se lierait plus spécifiquement à un sous-type de récepteurs (appelé type 1), abondant notamment dans le cervelet. Un autre sous-type (type 2), moins sensible au CL 218 872 existerait dans d'autres régions de l'encéphale. La question reste très controversée dans la mesure où le groupe de Lippa attribue au sous-type 1 des effets anxiolytiques, alors qu'en liaison avec le cervelet, on songerait plutôt à des effets purement sédatifs ataxiques. Les travaux récents de Dennis *et al.* [6] postulent également l'existence d'une hétérogénéité de récepteurs. Ils se fondent sur une étude autoradiographique d'une molécule marquée, le zolpidem, qui se lierait préférentiellement au sous-type 1. Selon ces auteurs, le sous-type 1, abondant dans les régions sensorimotrices de l'encéphale comme le cervelet, aurait plutôt un rôle sédatif-hypnotique, alors que le sous-type 2, abondant dans les régions limbiques, aurait plutôt un rôle anxiolytique — anticonvulsant — ce qui paraît beaucoup plus plausible que l'hypothèse de Lippa.

Cependant d'autres auteurs comme Haefely [7] restent en faveur d'un seul type de récepteurs pour tous les ligands. Le caractère biphasique de certaines courbes comme celles obtenues par Lippa pourrait alors être expliqué par des changements de conformation du récepteur. Plusieurs travaux récents tendent à conforter cette thèse et à expliquer les

différents effets des ligands autrement que par l'intervention de différents sous-types de récepteurs.

Ces travaux font appel aux propriétés des agonistes partiels, c'est-à-dire de ces molécules qui ont certaines propriétés des agonistes, mais pas toutes. Ainsi Brown *et al.* [8] montrent chez la souris qu'un agoniste partiel de la famille des pyrazoloquinolinones, le CGS 9896, parvient à peine à produire un léger effet anticonvulsivant à des doses où l'occupation du récepteur est à son maximum. De même, Jensen *et al.* [9] ont étudié l'action de différents ligands du récepteur des benzodiazépines sur les convulsions apparaissant lors d'une crise audiogène chez la souris consanguine. La crise audiogène est une crise convulsive déclenchée par un son chez certaines souris, et notamment dans certaines souches de souris consanguines (comme les DBA/2 sur lesquelles porte l'étude de Jensen *et al.*). Son apparition peut être inhibée par les agonistes et facilitée par les agonistes inverses du récepteur des benzodiazépines. Jensen *et al.* trouvent que les propriétés anticonvulsivantes des benzodiazépines tout comme les propriétés convulsivantes d'une β -carboline, la DMCM, apparaissent pour un très faible taux d'occupation des récepteurs (10%). En revanche, divers agonistes partiels comme le PrCC ou même le Ro 15-1788 et agonistes inverses partiels comme le FG 7142 ou le CGS 8216 n'exercent leurs propriétés que pour un taux élevé d'occupation des récepteurs allant de 53% jusqu'à 85%. On remarque à ce propos que le Ro 15-1788, classiquement utilisé comme antagoniste « parfait » présente en fait une légère activité agoniste inverse, confirmée d'ailleurs par d'autres travaux [10].

Le récent travail de Potier *et al.* [11] étend ces résultats quant à l'action de deux autres agonistes partiels, le Ro 16-6028 et le Ro 17-1812, tous les deux fournis par les laboratoires Hoffmann-La Roche à Bâle, en comparaison avec un agoniste total, le diazepam. Comme nous l'avons dit, le diazepam a des effets anticonvulsivants, anxiolytiques et sédatifs-ataxiques. Si l'on étudie, par l'inhibition *in vivo* de la liaison d'un

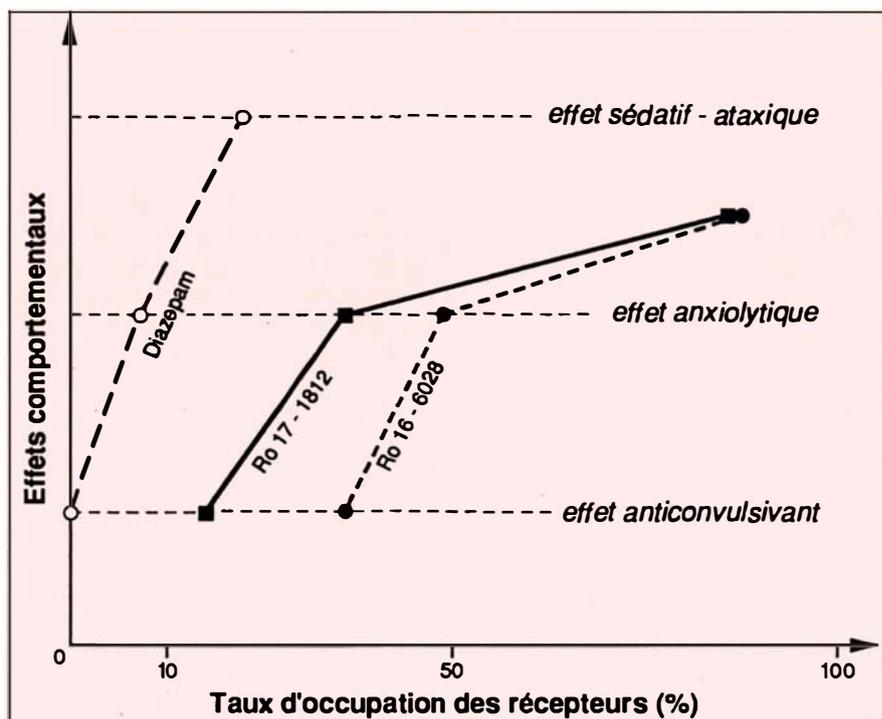


Figure 1. **Interprétation schématique des effets comportementaux de différents ligands du récepteur des benzodiazépines en fonction de l'occupation des récepteurs.** Les agonistes totaux comme le diazepam produisent tous les effets avec une faible occupation des récepteurs. Les agonistes partiels comme le Ro 16-6028 ou le Ro 17-1812 produisent certains effets et avec une occupation beaucoup plus grande des récepteurs. Ils ne parviennent pas à produire l'effet sédatif-ataxique, malgré une occupation de 100% des récepteurs. Ces résultats suggèrent que l'apparition d'effets différents selon les doses est plus probablement liée à des modifications graduelles au niveau d'un récepteur unique qu'à un recrutement de différents types de récepteurs. (D'après Potier *et al.* [11].)

antagoniste (Ro 15-1788) radioactif, les taux d'occupation du récepteur lors des différents effets comportementaux, on constate des différences très nettes. Le diazepam est anticonvulsivant à des doses tellement faibles qu'elles ne se traduisent par aucune occupation mesurable des récepteurs par la technique utilisée ! Au contraire, le Ro 16-6028 et le Ro 17-1812 sont anticonvulsivants à des doses correspondant à 20 et 40% d'occupation des récepteurs. En ce qui concerne les effets anxiolytiques, 10% d'occupation du récepteur suffit à produire de tels effets dans le cas du diazepam, alors que 40 et 55% d'occupation sont nécessaires pour le Ro 16-6028 et le Ro 17-1812. Enfin, en ce qui concerne les effets sédatifs-ataxiques, ils apparaissent dès 25%

d'occupation des récepteurs dans le cas de diazepam, mais n'apparaissent pas pour le Ro 16-6028 et le Ro 17-1812, malgré l'utilisation de doses entraînant près de 100% d'occupation des récepteurs (figure 1). Sans exclure absolument l'intervention de différents sous-types de récepteurs — et les travaux de Dennis *et al.* [6] montrent bien que la question reste largement ouverte — tous ces récents résultats donnent une autre explication possible des différents effets des ligands du récepteur des benzodiazépines. Le fait qu'un même effet — l'effet anxiolytique, par exemple — puisse être obtenu à des taux très variables d'occupation des récepteurs par différents ligands suggère que la conformation de la molécule pourrait jouer un rôle essentiel

dans l'activité d'un ligand auprès d'un récepteur unique. Si les différents effets peuvent ainsi être interprétés par ces phénomènes de structures des molécules, et si un récepteur unique en est responsable, un lien très fort, constitutionnel, doit exister entre les différentes actions des ligands. Il paraît dès lors difficile de dissocier les activités convulsivantes, anxiogènes et facilitatrices de l'apprentissage, tant sur le plan expérimental que, bien sûr, sur le plan thérapeutique. L'avenir dira si une telle hypothèse était fondée.

Georges Chapouthier
Marie-José Raffalli-Sébille
Laboratoire de génétique, neurogénétique et comportement, URA 1294 Cnrs, UFR biomédicale, université Paris-V, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France.

RÉFÉRENCES

1. Chapouthier G. Des molécules pour la mémoire. *La Recherche* 1987 ; 192 : 1258-60.
2. Prado de Carvalho L, Grecksh G, Chapouthier G, Rossier J. Anxiogenic and non anxiogenic benzodiazepine antagonists. *Nature* 1983 ; 301 : 64-6.
3. Venault P, Chapouthier G, Prado de Carvalho L, et al. Benzodiazepine impairs and β -carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature* 1986 ; 321 : 864-6.
4. Chapouthier G. *Mémoire et Cerveau*. Paris : Éditions du Rocher, 1988.
5. Lippa AS, Meyerson LR, Beer B. Molecular substrates of anxiety : clues from the heterogeneity of benzodiazepine receptors. *Life Sci* 1982 ; 31 : 1409-17.
6. Dennis T, Dubois A, Benavides J, Scatton B. Distribution of central ω 1 (benzodiazepine 1) and ω 2 (benzodiazepine 2) receptor subtypes in the monkey and human brain. An autoradiographic study with (3H) flunitrazepam and the ω 1 selective ligand (3H) zolpidem. *J Pharmacol Exp Thec* 1988 ; 247 (1) : 309-22.
7. Haefely W. Benzodiazepine interactions with GABA receptors. *Neurosci Lett* 1984 ; 47 : 201-6.
8. Brown C, Martin I, Jones B, Oakley N. *In vivo* determination of efficacy of pyrazoloquinolones at the benzodiazepine receptor. *Eur J Pharmacol* 1984 ; 103 : 139-43.
9. Jensen LH, Petersen EN, Braestrup C. Audiogenic seizures in DBA/2 mice discriminate sensitively between low efficacy benzodiazepine receptor agonists and inverse agonists. *Life Sci* 1983 ; 33 : 393-9.
10. Grecksh G, Prado de Carvalho L, Venault P, Chapouthier G, Rossier J. Convulsions induced by submaximal dose of pentylenetetrazol in mice are antagonized by the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. *Life Sci* 1983 ; 32 : 2579-84.
11. Potier MC, Prado de Carvalho L, Venault P, Chapouthier G, Rossier J. Demonstration of the partial agonist profiles of Ro 16-6028 and Ro 17-1812 in mice *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1988 ; 156 : 169-72.