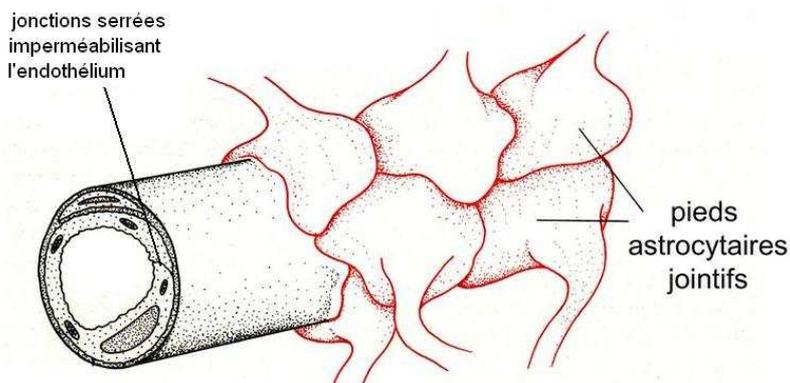


Molécules à effets neurologiques

Obstacle de la barrière hémato-encéphalique (blood-brain barrier, BBB)

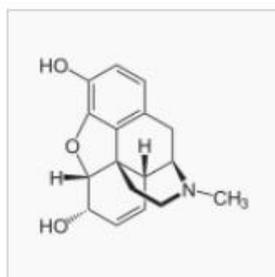
Pour que les molécules à effets neurologiques agissent réellement sur le cerveau, elles doivent franchir la barrière hémato-encéphalique. Or cette dernière est remarquablement efficace pour protéger le milieu cérébral. Environ 98 % des molécules envisageables pour soigner le cerveau ne la franchissent pas. Les substances qui passent avec une certaine efficacité sont souvent de **petites molécules lipophiles** (les benzodiazépines par ex).



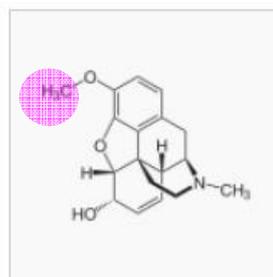
Indice d'absorption cérébrale (BUI) : éthanol 107%, urée 2%, caféine 103%, testostérone 85%

BUI morphine = 3%
BUI codéine = 24 %
BUI héroïne = 87 %

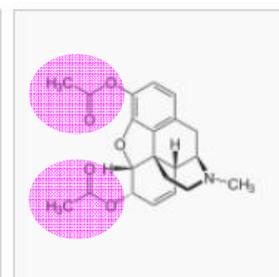
Il est à noter que la codéine et l'héroïne sont débarrassées de leurs radicaux superflus dans le cerveau et y agissent sous forme de morphine.



Formule structurale de la morphine.



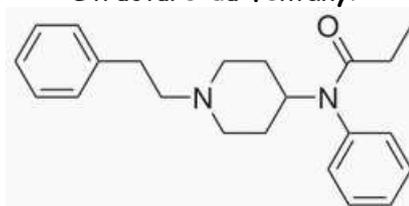
La codéine (3-méthylmorphine) est un peu plus lipophile que la morphine par sa méthylation.



L'héroïne est encore plus lipophile que la codéine, à cause de ses deux groupes acétyle.

Le **fentanyl** est un analgésique opioïde, synthétisé pour la première fois en Belgique vers la fin des années 1950. Son **potentiel analgésique vaut environ 100 fois celui de la morphine**. Il a été introduit dans la pratique médicale dans les années 1960 sous forme d'anesthésique intraveineux. À l'état gazeux, il a une odeur caractéristique d'orange. Le fentanyl a une DL50 de 18 milligrammes par kilogramme chez les rats par voie orale.

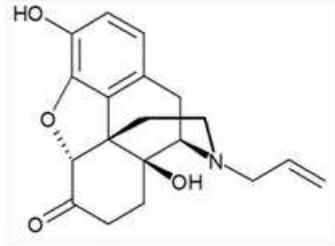
Structure du fentanyl



Comme tous les opioïdes, le fentanyl est parfois utilisé comme drogue récréative. Il provoque les effets secondaires typiques des opiacés (euphorie, analgésie, bien-être, somnolence...), ainsi qu'une forte dépendance physique et psychologique. En Asie, le fentanyl est souvent vendu comme héroïne car coûtant moins cher. Le fentanyl est 40 fois plus fort que l'héroïne. Certains toxicomanes sont morts d'une overdose de fentanyl qu'ils pensaient être de l'héroïne. Le chanteur Prince est mort en avril 2016 d'une overdose de fentanyl.

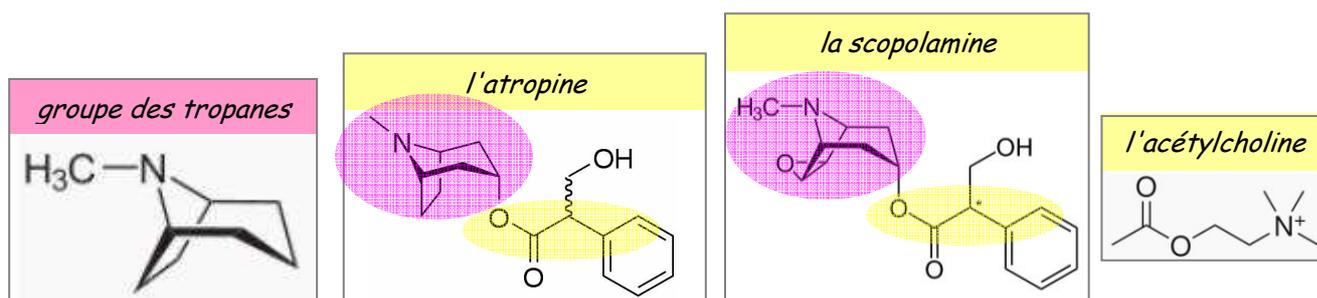
La **naloxone** est le principal **antagoniste des récepteurs de la morphine**. En cas d'overdose aux morphiniques, la naloxone déplace la morphine de ses sites récepteurs et arrête son action. Elle permet de réveiller le sujet comateux, sauf en cas de poly-intoxication. L'effet d'antidote est temporaire car la demi-vie de la naloxone est d'environ 1h alors que la demi-vie de la morphine ou de l'héroïne sont de 2h à 3h. Une fois la naloxone éliminée de l'organisme, les agonistes des récepteurs NMDA résiduels dans l'organisme reprendront leurs effets.

Structure de la naloxone



La famille des alcaloïdes.

La famille des alcaloïdes est vaste. Un alcaloïde est une molécule avec un cycle comprenant au moins 1 atome d'azote. En général le nom des alcaloïdes se termine en « -ine ».



L'atropine bloque tous les types de récepteurs muscariniques à l'acétylcholine (système nerveux central, système parasympathique, muscles lisses, muscles striés).

Elle est présente chez la belladone par ex.

Elle inhibe les effets de l'acétylcholine d'où ses effets atropiniques (= anticholinergique) :

- diminution du tonus du parasympathique mais pas du sympathique (car neurotransmetteur différent : noradrénaline) → accélération cardiaque,
- relâchement des muscles car blocage de la stimulation au niveau de la plaque motrice, mydriase.
- effets atropiniques centraux : confusions, hallucinations visuelles, délires, troubles mnésiques, agressivité...

Utilisation en médecine :

- médicament de choix contre le malaise vagal, ou lors d'un infarctus du myocarde,
- action antispasmodique sur les muscles,
- souvent utilisée en tant qu'antidote de certains gaz de combats neurotoxiques (sarin par ex).

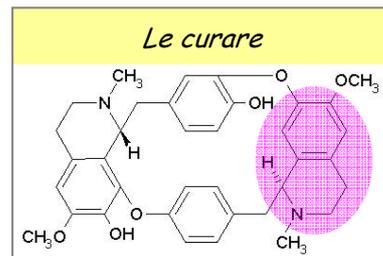
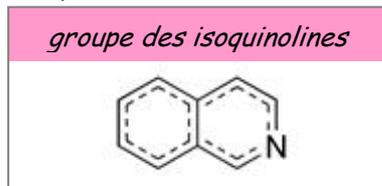
La scopolamine effets idem atropine mais avec un plus fort effet sur le SNC : plus fort effet sédatif, amnésie, perte de conscience... Elle est particulièrement abondante chez le datura. Elle est active en très faible quantité (doses de l'ordre du dixième de milligramme).

Elle est utilisée sous le nom de « *burundanga* », notamment par des escrocs en Colombie, pour dépouiller des victimes qui, sous son effet, perdent leur volonté et se laissent faire, oubliant ensuite ce qui s'est passé. Elle a été utilisée comme sérum de vérité pendant la Seconde Guerre mondiale, puis délaissée à cause de ses effets secondaires.

Attention, la Stramoine (*Datura stramonium*) ne doit pas être confondue avec le Brugmansia. *Datura stramonium* est une herbe dont les fleurs en forme de trompette sont dressées vers le haut, et dont la graine présente des épines. Au contraire, *Brugmansia* est un arbre dont les fleurs en forme de trompette sont pendantes, et dont la graine est lisse. Les deux plantes sont toxiques, mais *Datura stramonium* est plus concentré en scopolamine.



Le curare bloque spécifiquement les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine des muscles striés squelettiques, mais pas du cœur ni des muscles lisses.



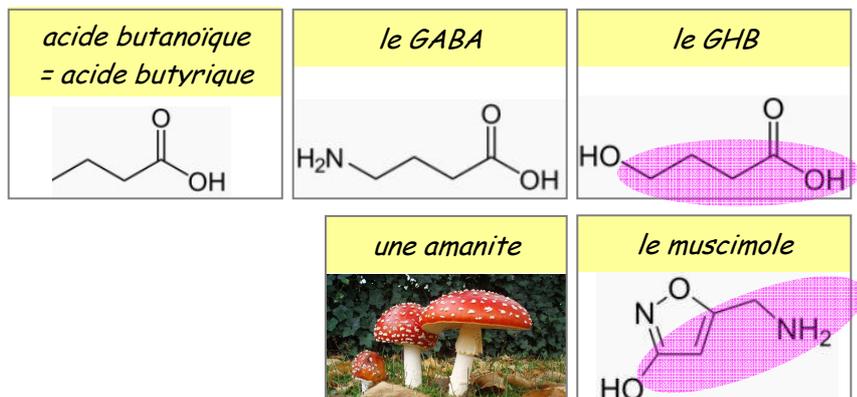
Utilisation en médecine : en anesthésie pour provoquer un relâchement musculaire. Dans ce cas, le patient est sédaté en même temps (morphinique) car les sensations provoquées par le curare sont très angoissantes si le patient en est conscient. La paralysie des muscles respiratoires rend l'assistance respiratoire indispensable.

Rem : les sud-Amérindiens en enduisaient les flèches qu'ils lançaient avec une sarbacane pour chasser. Le gibier était empoisonné par paralysie musculaire quelques instants après avoir été touché. La consommation de la viande restait possible car le curare n'étant pas actif en cas d'ingestion.

Le GHB et le muscimole

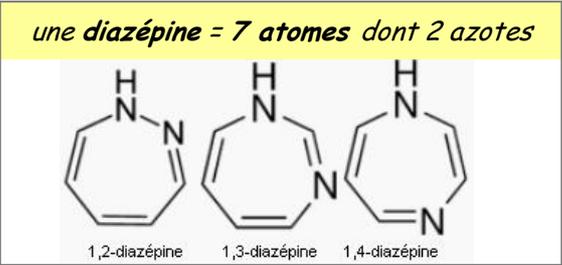
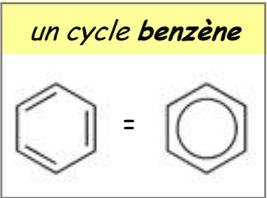
Le GHB ou Gamma-HydroxyButyrate, ainsi que le muscimole, ont une structure chimique très proche de celle du neurotransmetteur GABA (Acide Gamma-AminoButyrique). Ce sont donc des **agonistes du GABA, ayant le même effet** : inhibition du système nerveux central.

Le muscimole est le principal alcaloïde hallucinogènes des champignons du groupe des Amanites.



La famille des benzodiazépines (BZD)

Les benzodiazépines (BZD) sont formées d'un cycle benzène fusionné avec un cycle diazépine.

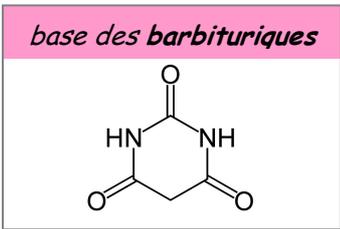


Elles forment une classe de médicaments psychotropes utilisés dans le traitement de l'anxiété et/ou de l'insomnie.

Elles se fixent sur un site des récepteurs GABA, distinct de celui du GABA, et induisent une plus grande affinité de ces récepteurs pour le GABA. C'est un effet allostérique positif. Pour une même quantité de GABA, la fréquence d'ouverture du canal ionique à chlore sera plus importante, ce qui permettra le passage de plus d'ions chlorures et de facto, une inhibition plus forte.

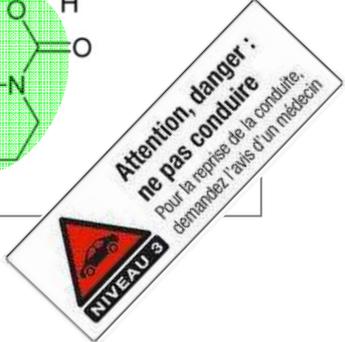
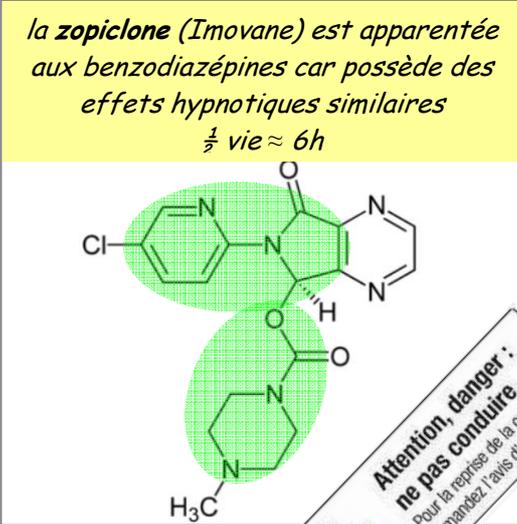
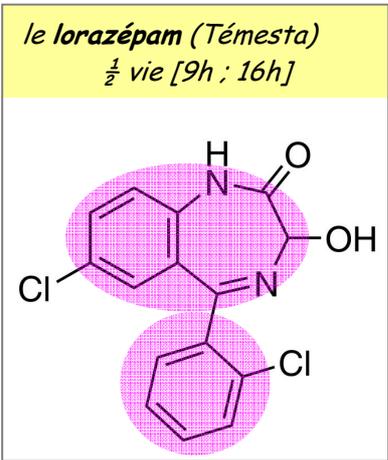
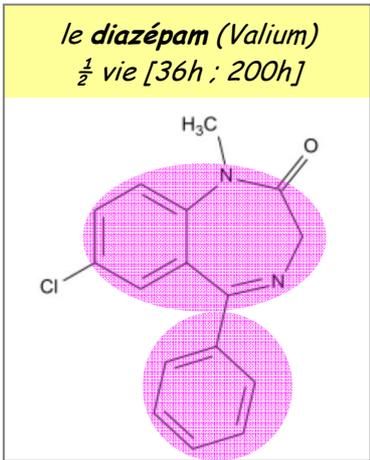
Les BZD sont basiques ce qui leur permet de se lier avec des protéines plasmatiques, d'où une circulation rapide. De plus elles sont très lipophiles et franchissent donc facilement la barrière hémato-encéphalique → effets rapides sur le cerveau.

Remarque : les barbituriques agissent de la même façon que les benzodiazépines mais se fixent sur un site différent du récepteur GABA, de sorte que l'action des barbituriques est moins spécifique que les BZD. Ils produisent une tolérance et une dépendance physique beaucoup plus fortes. La forte tolérance oblige le patient à augmenter les doses pour le même effet, jusqu'à dépasser la dose létale → mort par overdose.



L'usage à long terme (plus d'un mois) des benzodiazépines provoque :

- accoutumance (tolérance) : l'utilisation régulière de benzodiazépine n'est plus efficace après quelques semaines à quelques mois
- dépendance : syndrome de sevrage à l'arrêt de consommation.



L'usage des benzodiazépines comme « antidépresseur » est inadapté. Sur l'échelle simplifiée : état dépressif — état normal — état anxieux, les benzodiazépines se situent comme un correcteur de l'état anxieux et orientent donc plutôt vers l'état dépressif. Les benzodiazépines sont donc des « dépresseurs ».

L'usage de GHB ou muscimole, concomitant à celui de benzodiazépines ou de barbituriques aurait un effet synergique car toutes ces drogues agissent sur le même récepteur au GABA.

Le risque de décès chez les utilisateurs de somnifères (souvent des cancers) est 4 fois plus élevé que dans la population générale. Avec moins de 18 pilules par an, le risque de mort pour ces patients est déjà multiplié par trois ! (*Hypnotics' association with mortality or cancer : a matched cohort study, Daniel F Kripke, 2012*)

La tétródotoxine

La tétródotoxine est une neurotoxine présente chez certaines espèces de poisson, les tétraodons (Fugu, poisson-perroquet...) Le fugu ne produit pas cette toxine en milieu d'élevage, ce qui laisse penser qu'il l'accumule dans ses tissus suite à l'ingestion de bactéries qui en font la synthèse (bactéries du genre *Vibrio* par ex).

Elle bloque de manière très sélective le canal sodium voltage-dépendant, empêchant ainsi le passage de l'influx nerveux. Les poissons y sont insensibles car leur canal sodium est différent de celui des hommes. Ce blocage sous un certain niveau est réversible. La DL₅₀ serait de 20 mg pour un être humain.

Les symptômes sont nausées, douleurs abdominales, ataxie, engourdissement général, modifications de la sensibilité profonde (gorge et larynx touchés très tôt ce qui provoque une dysphagie voire une aphagie complète), dilatation des pupilles (mydriase), bradycardie, hypotension, hypersalivation, hypothermie...

Remarque. La zombification dans le culte vaudou serait une soumission chimique par utilisation de 2 substances actives principales :

- 1) la tétródotoxine pour provoquer l'état de mort apparente de la victime → paralysie, extrémités des membres devenant froides, battements de cœur plus directement perceptibles → l'individu est alors enterré « vivant », puis déterré rapidement par le « sorcier » afin d'éviter une mort par étouffement.
- 2) la scopolamine pour réactiver le cœur et provoquer l'effacement de la personnalité, et donc la soumission à des tiers. L'administration journalière de scopolamine est ensuite nécessaire pour maintenir l'état de soumission chimique.

<http://www.forumhaiti.com/t13400-le-processus-de-zombification-en-haiti-par-frantz-alix-lubin>

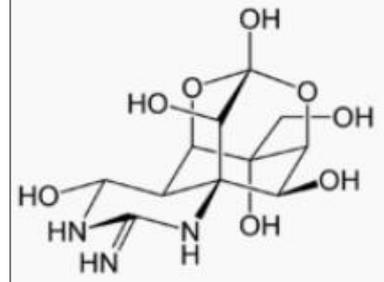
Le sarin

Le sarin est un liquide inodore, incolore et volatil, de la famille des organophosphorés, qui **inhibe l'acétylcholinestérase en formant une liaison covalente avec le site actif de l'enzyme** → plus d'hydrolyse de l'acétylcholine → contraction permanente → paralysie complète et très rapide des muscles.

Le composé reçoit son nom d'après ses inventeurs : Gerhard Schrader, Ambros, Rüdiger et Van der LINde. Substance mortelle même à très faible dose (0,01 ppm peut être fatal). Il est 500 fois plus toxique que le cyanure. Il passe facilement la barrière des poumons et est absorbé par la peau d'où il passe directement dans le sang. Quand il ne tue pas, il laisse de graves séquelles neurologiques.

Rem : le cyanure ($K^+ + C \equiv N^-$) n'a pas d'effet neurologique, il se fixe sur les atomes de fer contenus dans l'hémoglobine et la cytochrome oxydase → blocage de la respiration cellulaire → mort par « asphyxie ».

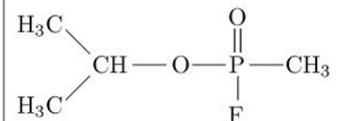
la tétródotoxine



un poisson Fugu



le sarin

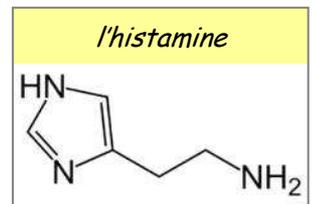


L'histamine et les anti-histaminiques

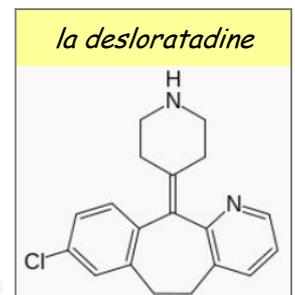
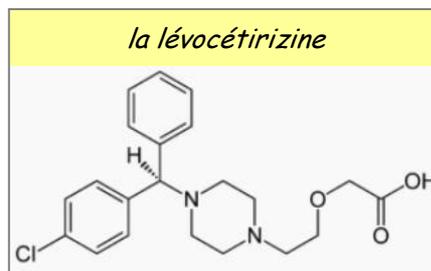
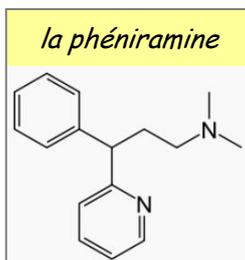
L'histamine a un double rôle dans l'organisme :

→ **médiateur chimique de l'inflammation** sécrété par certaines cellules sentinelles (mastocytes et granulocytes) → allergies. L'histamine stockée dans les granules de sécrétion est complexée avec des résidus d'acides divers et sa demi-vie est très longue, de l'ordre de plusieurs semaines.

→ **neurotransmetteur des neurones histaminergiques, localisés principalement dans l'hypothalamus, et impliqués dans le maintien de l'état d'éveil.** Dans les neurones, le renouvellement de l'histamine stockée dans les vésicules présynaptiques est rapide. Sa demi-vie est d'environ 30 minutes. La libération importante d'histamine durant l'éveil et durant la phase précédant l'éveil suggèrent que les neurones histaminergiques jouent le rôle de promoteur de l'éveil. De même, il a été observé qu'une micro-injection de muscimol, agoniste du GABA, dans l'hypothalamus au niveau des neurones histaminergiques supprime l'éveil et fait entrer dans une phase de sommeil lent.

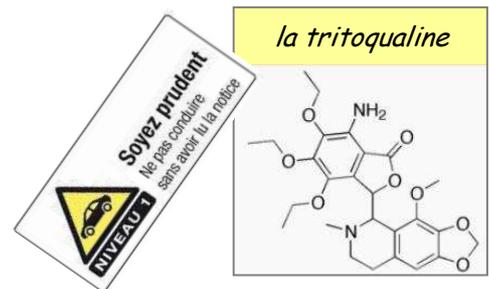


Les antihistaminiques bloquent les récepteurs histaminiques H1 (manifestations allergiques) et H2 (estomac), ce qui empêche l'histamine d'agir.



L'autre rôle de l'histamine comme neurotransmetteur des neurones histaminergiques dans le cerveau explique les effets sédatifs (sommolence) ou atropiniques (troubles cognitifs) des antihistaminiques. En effet, s'ils passent la barrière hémato-encéphalique ils peuvent alors inhiber les neurones histaminergiques ce qui induit une somnolence (phéniramine dans Fervex par ex). Les nouvelles générations d'antihistaminiques ne passent pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique et ne provoquent donc plus de sédation (lévocétirizine et desloratadine par ex).

Les antihistaminiques atypiques empêchent la transformation de l'histidine (acide aminé) en histamine, grâce à l'inhibition de l'enzyme histidine décarboxylase. Ils n'entraînent donc pas les effets secondaires des antihistaminiques H1. La tritoqualine (dans Hypostamine) est un antihistaminique atypique, mais comme elle est peu efficace elle a été retirée de la vente en 2012.



L'**intoxication histaminique**, ou syndrome de pseudo-allergie alimentaire, provient de la consommation d'aliments renfermant de fortes quantités d'histamine, par exemple : **chocolat, poissons de la famille des scombridés (thon, bonite et maquereau), gibiers faisandés, levure de bière** et aliments fermentés (vin, bière, choucroute)... Les principaux symptômes observés sont liés à l'effet vasodilatateur de l'histamine. Les symptômes les plus souvent rencontrés sont : **rougeur** facio-cervicale, éruption cutanée, œdème du visage, bouffées de chaleur, **sensation de brûlure dans la gorge**, démangeaisons, picotements de la peau. Ces symptômes cutanés sont assez spécifiques de l'intoxication histaminique, ils sont généralement accompagnés de signes généraux à type de céphalées, **palpitations cardiaques**, étourdissements.

Le **scombrotisme** est une intoxication alimentaire survenant dans la plupart des cas après la consommation de scombridés. Elle est due à la formation d'histamine après dégradation bactérienne de l'histidine présente en grande quantité dans ces poissons. La mauvaise conservation de tranches de poisson frais est en cause dans la majorité des cas mais l'ingestion de poisson bleu congelé ou **en conserve** est aussi retrouvée dans de nombreuses observations.