

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
1 Description de la belladone et place dans la classification botanique.....	6
1.1 Place de la belladone et des solanacea dans la taxonomie	7
1.2 La belladone : <i>Atropa belladonna</i>	8
1.3 Culture de la belladone	9
2 Histoire de la belladone	11
2.1 Origine du nom de belladone	12
2.1.1 Le nom de genre <i>Atropa</i> et les trois parques	12
2.1.2 Le nom d'espèce et les « belles dames »	14
2.2 Caractérisation en magie traditionnelle et antiquité	15
2.3 Utilisations magiques variées de la belladone	16
2.4 Associations de plantes magiques	17
2.5 Le Sabbat	18
3 Chimie des alcaloïdes tropaniques.....	20
3.1 Généralités sur les alcaloïdes	21
3.1.1 Fonctions des alcaloïdes de la plante.....	22
3.1.2 Identification et tests qualitatifs généraux.....	23
3.2 Les alcaloïdes tropaniques.....	23
3.2.1 Chimie de la hyoscyamine et de l'atropine.....	24
3.2.2 Chimie de la scopolamine	27
3.2.3 Contrôle de la feuille de belladone.....	28
3.3 Autres méthodes analytiques.....	33
3.4 Rendement alcaloïdique de la belladone.....	34
4 Pharmacologie des alcaloïdes tropaniques.....	36
4.1 Généralités sur le système nerveux autonome parasympathique (SNP).....	37
4.2 Actions sur les récepteurs du SNP et réponse pharmacologique.....	40
4.3 Effets muscariniques centraux	40
4.3.1 Réponses neurobiologiques centrales inhibitrices médiées par M2 et M4.....	41
4.3.2 Réponses neurobiologiques centrales stimulatrices médiées par M1, M3 et M5	42
4.4 Effets muscariniques périphériques	42
4.4.1 Réponses périphériques de la stimulation des muscles lisses	43
4.4.2 Réponses périphériques au niveau des glandes sécrétrices.....	43
4.4.3 Réponses périphériques cardiaques	44
4.5 Activités neuropharmacologiques spécifiques de la scopolamine.....	45
4.6 Pharmacologie comparée de l'atropine et de la scopolamine	46
4.7 Pharmacomodulation des alcaloïdes tropaniques	46
5 Utilisations thérapeutiques des alcaloïdes tropaniques sous leur forme native .	54
5.1 Utilisation de l'atropine en collyre	55
5.1.1 Indications thérapeutiques de l'atropine collyre.....	55
5.1.2 Posologies	55
5.1.3 Contre-indications.....	55
5.1.4 Effets indésirables	56
5.1.5 Surdosage.....	56
5.1.6 Pharmacodynamie	57
5.2 Utilisations de l'atropine sous forme injectable	57
5.2.1 Indication du sulfate d'atropine injectable.....	57
5.2.2 Posologies	58

5.2.3	Contre-indications.....	58
5.2.4	Effets indésirables.....	58
5.2.5	Surdosage.....	59
5.2.6	Pharmacodynamie	59
5.2.7	Pharmacocinétique	60
5.3	Utilisation de la scopolamine en dispositif transdermique.....	60
5.3.1	Indications	60
5.3.2	Posologie	61
5.3.3	Contre-indications.....	61
5.3.4	Effets indésirables.....	62
5.3.5	Pharmacocinétique	62
5.4	Utilisation de la scopolamine en solution injectable	63
5.4.1	Indications	63
5.4.2	Posologie	63
5.4.3	Contre-indications.....	64
5.4.4	Effets indésirables.....	64
5.4.5	Surdosage.....	65
5.5	Spécialités pharmaceutiques allopathiques contenant de la belladone.....	65
5.6	Utilisations de la teinture de belladone	65
6.	Intoxications à la belladone.....	67
6.1	Définitions et données épidémiologiques.....	68
6.1.1	Définition OMS d'une intoxication aiguë.....	68
6.1.1.1	Description clinique d'une intoxication aiguë CIM-10.....	68
6.1.1.2	Critères diagnostiques pour la recherche CIM-10.....	69
6.1.2	Données épidémiologiques du centre antipoison de Marseille.....	69
6.1.2.1	Personnes exposées.....	70
6.1.2.2	Produits en cause.....	70
6.1.3	Données du centre antipoison de Strasbourg.....	70
6.1.3.1	Données toxicoépidémiologiques.....	71
6.1.3.2	Symptômes pouvant être induits par l'ingestion de baies ou de plantes.....	72
6.1.3.3	Conduite à tenir en cas d'ingestion supposée de baies ou de plantes.....	72
6.1.4	Données du centre d'information toxicologique (CSIS).....	74
6.1.5	Données du centre national des poisons du Royaume-Uni.....	74
6.1.6	Plantes toxiques et automédication.....	75
6.2	Le toxicodrome anticholinergique.....	76
6.2.1	Symptomatologie du toxicodrome.....	76
6.2.2	Atropine, Solanacées et mydriatiques.....	77
6.2.3	Effets cliniques induits par l'administration d'atropine.....	79
6.3	Analyse d'une étude turque sur 49 enfants empoisonnés.....	81
6.4	Cas d'une double intoxication non saisonnière en Angleterre.....	83
6.5	Cas d'une overdose accidentelle par mésusage de phytothérapie	86
6.6	Cas d'un empoisonnement atropinique mimant une septicémie.....	87
6.7	Cas d'un empoisonnement à <i>Solanum dulcamara</i> confondu avec un empoisonnement à la belladone.....	88
6.8	Cas d'une intoxication à la belladone chez une enfant de 2 ans.....	91
6.9	Cas de l'intoxication d'un fermier ressemblant à une démence sénile aiguë	92
6.10	Pratique toxicomane de groupe en Croatie.....	93
6.11	La famille des carbamates comme antidote spécifique des intoxications à la belladone.....	95
6.11.1	Activité sur l'acétylcholinestérase.....	95
6.11.2	Physostigmine ou ésérine.....	96
6.11.3	Néostigmine.....	99

Lexique botanique.....	100
Lexique des figures.....	105
Lexique des tableaux.....	107
CONCLUSION.....	108

INTRODUCTION

La belladone, *Atropa belladonna* L., possédant les caractères botaniques des végétaux évolués (fleurs hermaphrodites à corolle gamopétale) est connue depuis l'antiquité pour ces propriétés hallucinogènes puissantes permettant en autre de prophétiser, d'ailleurs son nom de genre dérive d'Atropos, le nom de la dernière des trois Parques, qui coupe le fil de la vie, faisant passer de la vie à trépas. Déjà Circé, l'antique sorcière transforma les compagnons d'Ulysse en porcs grâce à un breuvage contenant de la belladone.

Au Moyen-Age, la belladone fait partie des « herbes du sorciers » et participe au rite du Sabbat, réunion mystique de l'époque comprenant orgie et locomotion aérienne, c'est à cette époque que l'image de la sorcière folle chevauchant un balai volant est apparue. Les fêtes païennes considérées comme contre-nature étaient punies de mort par l'inquisition lors des procès pour sorcellerie à partir XVI^{ème} siècle. Deux siècles plus tard, les connaissances accrues sur la chimie des plantes permettent d'isoler des molécules d'intérêt de la belladone dont la principale est l'atropine, un alcaloïde tropanique (dérivant du noyau tropane). De nos jours, de nombreuses molécules isolées de la belladone ont été identifiées et on sait que la structure de base provient d'une réaction d'estérification entre l'acide tropique et le tropanol, aboutissant aux trois molécules majeures : l'hyoscyamine et son mélange d'énanthiomères l'atropine, ainsi que la scopolamine. La connaissance de la structure et la réactivité de ces molécules ont permis de mettre au point des méthodes de dosage standardisées.

Tous les alcaloïdes tropaniques possèdent des propriétés pharmacologiques particulières provenant de leur action antagoniste sur les récepteurs muscariniques du système nerveux parasympathique, de ce constat découle des utilisations médicales dans de traitement de nombreuses pathologies telles que l'asthme, le spasme gastro-intestinal, l'incontinence urinaire, la maladie de parkinson...

La belladone est responsable chaque année d'intoxications parfois graves dont le tableau clinique est représenté par le toxicome anticholinergique. Ces intoxications sont le plus souvent secondaires à l'ingestion de baies de belladone, et le type et la sévérité des symptômes sont dose-dépendants.

Cette thèse a pour but de faire une synthèse sur la belladone, ses aspects botaniques, historiques et magiques. Par la suite nous analyserons la composition alcaloïdique, le mode

d'action des molécules sur le système nerveux et les indications thérapeutiques qui en dérivent. Enfin nous terminerons par les intoxications par la belladone, ses aspects toxicologiques, le tableau clinique et les éventuelles prises en charge médicales nécessaires.

1 Description de la belladone et place dans la classification botanique

1.1 Place de la belladone et des Solanaceae dans la taxonomie.

Si initialement Linné classait cette famille dans la « Pentandrie » (5 étamines), les Solanacées ont été reconnues de longues dates dans les classifications naturelles comme des gamopétales à ovaires supères avec des fleurs à quatre verticilles [1].

La famille de Solanaceae rassemble 147 genres et environ 2900 espèces réparties dans les régions chaudes et tempérées, avec un important centre de dispersion en Amérique du Sud, d'où sont originaires les Pommes de terre, les Aubergines, les Tomates, les Piments, les Tabacs. Le genre le plus important est *Solanum* avec près de 1400 espèces. La flore française ne possède que 8 espèces de Solanaceae spontanées ou introduites depuis le 17^e siècle ; réparties essentiellement dans les genres *Solanum*, *Hyoscyamus*, *Datura* et *Atropa* [2].

Le type de fruit et la fleur notamment la forme du calice, participent à la classification interne des Solanaceae, ainsi dans les classifications traditionnelles, on distingue 2 sous-familles : les *Solinoïdeae* et les *Cestroïdeae*. Dans les *Solinoïdeae* le calice est persistant à accrescent, la corolle est régulière, l'embryon est courbe, les graines sont aplatis et discoïdes. Le fruit est une baie pour les genres : *Solanum*, *Atropa*, *Mandragora*, *Capsicum*, *Lycium*, *Physalis*, *Lycianthes*, *Salpichroa*, *Solandra*, *Anisodus*, *Scopiola*, *Withania*, *Cyphomandra*. Dans les *Cestroïdeae*, le calice n'est pas accrescent, la corolle est irrégulière, l'embryon est droit, les graines prismatiques à globuleuses ; le fruit est une capsule presque toujours septicide chez *Cestrum*, *Nicotiana*, *Petunia*, *Brunfelsia*, *Salpiglossis*, *Duboisia*. [2]

La dernière classification évolutionniste en vigueur incluant les données récentes issues du séquençage génétique correspond à l'APG IV 2016 [3], elle donne :

- classe : *Equitopsida* C. Agardh
- sous-classe : *Magnoliidae* Novàk ex Takht
- super-ordre : *Asteranae* Takht
- ordre : *Solanales* Juss ex Bercht et J. Presl
- famille : *Solanaceae* Juss
- genre *Atropa* L.

Du point de vu chimique on distingue deux groupes de solanacées, les solanacées à alcaloïdes nicotiniques et les solanacées à alcaloïdes tropaniques, ces derniers se caractérisent par la présence de molécules parasympaticolytiques dont la hyoscyamine et son racémique l'atropine, ainsi que la scopolamine [1, 2].

1.2 La belladone : *Atropa belladonna* L. [4]

La Belladone se retrouve fréquemment aux bords des bois montagneux, dans les fossés, au milieu des décombres, elle est commune autour de Paris et des grandes villes.

Il s'agit d'une plante vivace herbacée, sa tige haute de 50 à 150 centimètres est robuste, cylindrique, finement pubescente et glanduleuse sur la partie supérieure par des dichotomes et des trichotomes (figure 1).

Les fleurs solitaires ou géminées, pédonculées et penchées sont assez grandes et d'une couleur brun sale ferrugineux, un peu violacées à l'ouverture. Le calice est campanulé, un peu velu, persistant, à cinq lobes ovales acuminés, à pointe un peu réfléchie. La corolle toujours gamopétale et régulière est aussi en forme de cloche, elle est rétrécie, blanchâtre à la base, plissée avec cinq lobes courts et obtus. On dénombre cinq étamines insérées à la base de la corolle, plus courtes que cette dernière, à filets subulés, courbés en dedans, un peu velus à la base terminés par des petites anthères cordiformes qui s'ouvrent longitudinalement, réfléchies sur les filets après l'émission du pollen. L'ovaire est ovoïde et très obtusément lobé, appliqué sur un disque jaunâtre, portant un style plus long que les étamines, grêle, cylindrique et un stigmate légèrement bilobé, papilleux. (figure 1)

Le fruit est une baie entourée à la base par le calice en étoile, de la taille d'une petite cerise, globuleux, un peu déprimé, charnu, d'abord vert, puis rouge, enfin d'un noir luisant à deux loges contenant de nombreuses graines réniformes (figure 1 et 2).

Les feuilles sont alternes, parfois géminées vers le haut, peu pétiolées, amples, ovales, acuminées, entières, superficiellement sinuée, glabres ou pubescentes, vertes, molles avec des nervures un peu pâles.



figure 1 : éléments caractéristiques de la belladone [5]



figure 2 : fruit avec calice acréscent, fleur avec corolle gamosépale campanulée [5]

1.3 Culture de la belladone [6]

La belladone affectionne plus particulièrement les sols bien drainés et bien chaulés, exposés plein soleil ou légèrement ombragés ; un sol perméable et calcaire est nécessaire pour sa culture. Le sol doit être maintenu humide en permanence.

La belladone pousse naturellement dans les décombres mais en culture elle est fréquemment semée en intérieur, les graines mettent 4 à 6 semaines à germer. Quand les germes forment des pousses assez grandes, ils sont séparés, hydratés, transplantés puis mis à l'ombre durant plusieurs jours. La belladone peut aussi être propagée par bouturage. La culture de la belladone sur les flancs d'une colline donne de très bons résultats en terme de teneur en alcaloïdes.

Les limites de culture de la belladone se situent entre 50° et 55° Nord de latitude pour une altitude de 100 à 200 mètres environ. La culture sur des terres situées au niveau de la mer est possible sur des terrains calcaires bien drainés et assez ombragés. La croissance peut être appréciablement stimulée par l'utilisation de fumier, ou d'un mélange de nitrate de soude, sable alcalin et sels de potasse. La première année la plante mesure généralement 3,5 centimètres de hauteur et les premières fleurs arrivent en septembre, dès lors, seulement les feuilles et les sommités sont cueillies puis les plants s'amincent et grandissent jusqu'à 5 à 7,5 centimètres à l'approche de l'hiver. En juin, la seconde année, les plantes sont coupées à un pouce au dessus du sol et les bonnes années une deuxième culture peut redémarrer pour une récolte en septembre. Les racines peuvent être récoltées en automne de la quatrième année. Les parties récoltées sont rapidement séchées au soleil pour obtenir un mélange de feuilles décolorées et de petites parties de plantes contenant les alcaloïdes. [6]

2 Histoire de la belladone

2.1 Origine du nom de belladone

2.1.1 Le nom de genre *Atropa* et les trois Parques [8]

A l'origine, la mythologie latine ne connaissait qu'une seule Parque, la déesse *Parca*, qui présidait aux naissances (son nom semble avoir la même racine que *pario, parere*, « enfanter, accoucher ») et aux destinées. Sous l'influence de la mythologie grecque, la religion romaine connut par la suite les trois Parques (*Parcae*), nom dont les Latins faisaient remonter l'étymologie au verbe *parco, parcere*, « épargner ». Comme les Moires, leurs homologues grecques avec lesquelles elles furent identifiées, chacune de ces divinités infernales, filles de Zeus et de Thémis, filait, dévidait et coupait le fil de la vie des humains. Mêmes les noms *Nona, Decuma* et *Morta* qu'on donnait à l'origine à ces *Tria Fata* (« Trois Destinées ») furent abandonnés pour celles des divinités grecques : *Klotho* (« la Fileuse »), qui tire de sa quenouille le fil de la vie, *Lachésis* (« la Fatidique »), qui le tient plus ou moins suspendu suivant la volonté du Destin, et *Atropos* (« l'Inflexible »), qui le coupe avec ses ciseaux d'or aussitôt que le terme fatal est arrivé. Elles avaient leurs statues sur le Forum, non loin du petit temple de Janus.

En littérature la Parque, ou les Parques, désignent tantôt le destin, tantôt symbolisent la mort, comme dans le vers de Ronsard : « La Parque t'a tuée et cendre tu reposes ».

Les poètes de l'Antiquité représentaient les Parques comme des divinités infernales, à l'aspect de vieilles femmes, tantôt filant toutes trois, tantôt portant un sceptre et une couronne d'or ; elles étaient décrites avec le visage noir, des dents meurtrières et des ongles crochus comme des griffes. Les artistes, au contraire, les représentaient le plus souvent comme des jeunes filles à l'aspect austère : Klotho tenant sa quenouille, Lachésis indiquant la destinée sur un globe, ou écrivant sur un rouleau, enfin Atropos portant un cadran solaire, une balance ou des ciseaux. Certaines œuvres modernes, telles les *Parques* de Michel-Ange (vers 1531, Palais Pitti, Florence) (figure 3), sont inspirées de la première conception. Des sculpteurs comme Germain Pilon (*les trois Parques*, 1585, musée national de la Renaissance, Écouen), ou des peintres comme Rubens, dans son tableau des *Parques filant la destinée de Marie de Médicis* (1623, Louvre), se sont ralliés à la seconde tradition (figure 4).



a alamy stock photo

JF90B1
www.alamy.com

figure 3 : les trois Parques de Michel-Ange [5]



figure 4 : Les Parques filant le destin de la reine Marie de Médicis sous la protection de Jupiter et de Junon par Rubens. [5]

2.1.2 Le nom d'espèce et les « belles dames »

Le nom d'espèce de la belladone rend compte de l'ambiguïté de cette herbe redoutable, en effet *belladonna* nous rappelle l'usage qu'en faisaient les belles italiennes dès le XVIII^e siècle sous forme d'un fard de belladone dont l'application sur les paupières provoquait la dilatation de la pupille. Ainsi elles mirent à profits avant les ophtalmologues les propriétés mydriatiques de l'atropine leur donnant un regard perpétuellement étonné, vaguement ingénu, un peu flou, voire parfaitement inexpressif encore recherché de nos jours dans le monde la mode [9]. Certains

auteurs prétendent que le nom d'espèce pourrait en plus dériver du caractère appétissant et attrayant du fruit de belladone semblable à des cerises d'apparence « belle » ou « bonne ».

2.2 Caractérisation en magie traditionnelle et antiquité

En magie traditionnelle, 5 données de base permettent de caractériser le pouvoir des plantes. La première est le nom commun, souvent issu de croyance ou d'expérience connues liées à l'usage de la plante. La seconde est la déité reliée à la plante renforçant le pouvoir de la plante par un hypothétique lien religieux. La troisième correspond au genre de la plante, « masculin » pour les plantes à vibration fortes et fougueuses, « féminins » pour les plantes exerçant des effets plus doux, subtiles parapsychiques et spirituels. Ensuite, vient le rattachement à la planète dominante renvoyant à la notion de besoin magique. La dernière donnée est l'élément dominant et reflète la théorie des quatre éléments qui composent toute chose dans l'univers. [10].

En ésotérisme, la belladone revêt ainsi les noms vernaculaires de Belle-dame, bouton noir, cerise empoisonnée, guigne-de-coté, herbe au diable, morelle furieuse. Elle se rattache à la planète saturne renvoyant aux besoins de visions, longévité, exorcismes, dénouements. Ses déités sont Hécate, Bellone et Circé. Son élément principal est l'eau renvoyant à son rôle dans le sommeil, la méditation, la purification, les rêves prophétiques, la guérison, l'amour, l'amitié, la fidélité. [8]

Selon d'anciens rituels, les prêtres de Bellone, déesse romaine de la guerre, buvaient une infusion de belladone avant de rendre un culte à la déesse et de lui demander de l'aide. [10].

Circé transforma les compagnons d'Ulysse en pourceaux après leurs avoir fait absorbé un mystérieux breuvage de Solanacées [11]. L'origine de la déesse magicienne Circé est incertaine, pour certains, fille d'Hélios le dieu du soleil et de Perséis l'Océanide, pour d'autres, fille d'Hécate la magicienne et d'Aeétés le roi de Colchide. La légende veut qu'elle vive seule sur les côtes d'une île tyrrhénienne. Experte en breuvages magiques, elle avait transformé des navigateurs en bêtes sauvages qu'elle finissait par apprivoiser dans son palais. Elle mêla au vin de Pramnos offert aux compagnons d'Ulysse de la « farine et du miel vert » de telle sorte que les convives, une fois frappés par la baguette de la déesse se réveillèrent dans une porcherie sous l'apparence de porcs. Ulysse en réchappa indemne car Hermès lui avait donné l'antidote avant sa rencontre avec Circé, il s'agit du Molu ou Moly, de racine noire et fleur blanche. Ulysse, immunisé contre le sortilège, obtint l'inversion du sort et la libération de ses amis et Circé devint sa maîtresse durant un an. De

nombreuses hypothèses furent suggérées concernant la « bouillie » magique de Circé, selon Dioscoride la Mandragore et la Belladone en font partie. En revanche, l'identité du Molu ne fut pas identifiée. Au fil des siècles de nombreux botanistes dont Linné et Jussieu ont émis l'hypothèse qu'elle appartiendrait au genre Allium, peut-être s'agirait-il d'une variété d'ail [12] ?

Hécate, la magicienne dite déesse aux trois visages était, pour certains auteurs, la mère des magiciennes et des enchanteresses et en particulier de Médée et de Circée. Elle était célèbre pour la puissance de ses *pharmaka* (préparations magiques à base de plantes). Si certaines plantes de son jardin paraissent innocentes comme le plantain, la fougère, la camomille ou la pivoine, d'autres sont reconnues comme étant très dangereuses dont en particulier la mandragore, l'ellébore, l'aconit, le datura et le pavot [12].

2.3 Utilisations magiques variées de la belladone [13]

La belladone fut souvent administrée de façon frauduleuse, à l'insu des personnes, par voie orale sous forme de lait et d'hydromel. La voie cutanée était aussi largement représentée sous la forme de frictions et d'onctions pratiquées soit avec des substances grasses, soit avec des liquides chargés de sucs d'une partie de la plante. Frottés soit sur l'estomac, soit sur les tempes avec le suc extraits des feuilles de la belladone, le patient s'endormait stupéfié, son esprit hantant et lévitant de façon surnaturelle et extraordinaire. On pouvait constater que les effets psychotropes étaient tout aussi puissants par la voie orale que par la voie cutanée.

C'est au moyen-âge que l'utilisation ésotérique de la belladone était la plus répandue. Suivant la dose administrée, elle servait à produire tantôt des rêves pénibles, voire atroces, tantôt une grande gaieté et parfois une grande fureur. Les sorciers et sorcières de l'époque comptaient essentiellement produire des rêves aériens et gracieux et parfois pour les doses plus élevées, des cauchemars avec de funèbres apparitions. On enseignait ses propriétés à la célèbre école des sciences occultes de Tolède.

Par la suite, on en vit la première description médicale par des médecins arabes du XVI^{ème} siècle, cette description est la première à établir le profil stupéfiant de la plante. A la renaissance, au XVI^{ème} siècle, elle fût en centre de l'attention des bourreaux et des juges dans les procès pour sorcellerie. L'écrivain italien Giambattista Della Porta lui consacre une place honorable dans son traité magique : *De coquinarià* (de la cuisine). L'ouvrage décrit la méthode pour introduire la

belladone dans les aliments de sorte que les convives ne puissent goûter à aucun des mets qui leur sont présentés. Il s'agit du supplice de Tantale (Tantale, fils de Zeus, était, suite à une punition de son père, condamné à supporter la faim et la soif pour l'éternité) qui n'est qu'une diversion ; car le principe vénéneux, l'atropine, après avoir été dissous dans le vin ou les sauces des ragoûts peut contracter violement le pharynx et inhiber la déglutition ; pour tuer complètement le sujet, il suffisait d'une simple distraction explique l'auteur. Ce traité *De la cuisine* énumère les effets que peuvent produire la consommation de la belladone et ce que l'on peut en obtenir. Les convives sous l'influence des mets magiques se croient transformés en bœufs, phoques, canards et oies. Della porta établie déjà à l'époque une relation entre la dose ingérée et la « narcotisation et l'aliénation mentale momentanée ou hallucination ».

2.4 Associations de plantes magiques

La racine de mandragore (*Mandragora officinalis* L.), célèbre solanacée, entre dans la composition des philtres magiques les plus maléfiques, depuis les Egyptiens et les Chaldéens, mais surtout durant tout le Moyen Age. La croyance concernant cette plante était forte en Europe, cela était due à la forme humanoïde de sa racine, d'où son nom d'*Anthropomorphon* ainsi qu'à la présence d'alcaloïdes tropaniques. Les anglais la surnommaient la « Pomme de Satan », c'était la plante des sorcières la plus funeste qu'il soit. La légende veut qu'elle pousse sous les gibets de potence, les sorcières l'utilisaient pour « se rendre au sabbat ». Bien que très connue, elle n'en reste pas moins rare en Europe. Il a été établit que la plante n'était pas utilisée seule mais en association à d'autres narcotiques et psychotropes, ainsi on retrouve fréquemment des formules mêlant les solanacées dont la belladone, la jusquiam, le stramoine très représentés en Europe occidentale, y sont fréquemment associés de l'aconit, la bryone (cette dernière possède également une racine anthropomorphe) et le pavot ; le tout formant les « herbes du sorcier ». Ainsi un procès pour sorcellerie de 1324 mentionne que « en fouillant l'armoire de la dame, ils trouvèrent une canule de pommade avec laquelle elle enduisait un bâton dont elle se servait pour galoper et se déplacer partout où elle désirait... » [3,12]. L'onction magique issue de la belladone procure la « locomotion aérienne » [13].

Plusieurs récits relatent l'impression qu'avaient les sorciers de se déplacer et de se retrouver transportés dans des lieux inconnus où ils étaient témoins de scènes étranges. Della Porta parlant de cette puissance des hypnotiques, dit que le corps, dépouillé des liens matériels « doué d'une puissance de locomotion aérienne » est transporté dans un « monde inconnu et nouveau pour lui ».

Il raconte dans son ouvrage « Magie naturelle » comment une sorcière qui avait été enfermée dans sa demeure et comment elle « avait été vue s'enduisant d'un onguent puis s'être profondément endormie... » [9]. Les témoins entrés dans la maison « la frappèrent à coups de bâton » mais la sorcière ne broncha pas et ne s'en souvint pas, elle raconta le lendemain un voyage au delà des mers et des montagnes [11]. Cet auteur fut le premier à donner une description du Sabbat [9].

2.5 Le Sabbat

Le monde de la sorcellerie du Moyen-Age est essentiellement constitué de femmes. Ce sexismes ésotérique provient de la volonté du clergé d'éradiquer les religions païennes en Europe, souvent transmises par les femmes et les mères de familles. Les sorciers étaient associés à des fléaux tels que la peste ou la famine, l'inquisition s'appuyait sur les textes de la bible (tels que le Lévitique ou l'Exode) pour les juger et les exécuter. Des le XVI^{ème} et jusqu'au XIX^{ème} siècle il y a eu des chasses aux sorcières et des procès et bûchers pour sorcellerie [12].

Les descriptions concernant le Sabbat proviennent de récits faits par les participantes, obtenues par la torture et transcrits librement par les inquisiteurs, on y retrouve toutes les croyances, les craintes, les légendes les plus sombres. Selon la tradition, les contes, les légendes et la démonologie des inquisiteurs, le sabbat est célébré dans une clairière, une lande, de nuit dans un endroit désert ou un lieu offrant une particularité topographique ou encore un lieu connu depuis la préhistoire, toujours dans la nature et en contact avec elle. Sorciers et sorcières se rendent la nuit dans un lieu reculé pour adorer « le diable » qui leur apparaît sous la forme d'un homme ou d'un animal grotesque. Cette réunion nocturne se termine par des orgies, des accouplements monstrueux et des scènes d'anthropophagie rituelle à l'instar de certaines coutumes païennes. Le balai sur lequel ils se rendent au sabbat est fait de bouleau ou de genet et est investi d'un rôle magique, (image d'un balai rendu maléfique par les souillures venant du monde profane, le balai, outil servant à enlever les saletés des demeures et églises devient naturellement l'emblème des sorcières et leur permet de voler durant l'exécution du Sabbat).

Malgré l'abondance des témoignages et des représentations, aucune preuve tangible ne semble avoir été retrouvée. Une explication plausible a toutefois été avancée par certains auteurs et même expérimentée. Certaines plantes bien connues pour leurs diverses actions psychotropes, narcotiques et hypnotiques sont susceptibles de provoquer des illusions telles que celles rapportées

dans les récits. Déjà au II^{ème} siècle, Apulée (écrivain latin) [8] écrivait dans *L'Ane d'Or* (roman dans lequel le personnage principal, *Lucius* est transformé en âne par une servante magicienne) à propos de la sorcière Pamphile prête à s'envoler : « elle ouvrit un certain cabinet et en tira plusieurs boites. Otant le couvercle de l'une d'elles et en retirant l'onguent, elle se frotta durant un temps considérable avec les mains, se couvrant de cette matière de la pointe des pieds jusqu'aux cheveux ». Parmi les plantes utilisées par les sorcières et les sorciers, la belladone tient la première place selon l'auteur Emile Gilbert (pharmacien écrivain 1836-1914) « grâce aux pouvoirs de cette plante, les sorciers pouvaient rendre à leur grés les pauvres affligés soumis en apparence à la procession démoniaque, les faire promener dans les régions du Tartare et participer aux cérémonies sabbatiques ». En effet, l'atropine qu'elle contient a un effet spécifique sur les fonctions psychiques, ainsi sous son influence, on voit survenir comme dans les rêves , toutes sortes de représentations, de souvenirs, d'hallucinations qui ne peuvent pas être inhibés par les centres de contrôle [12,14].

3 Chimie des alcaloïdes tropaniques

3.1 Généralités sur les alcaloïdes [2,15,16]

Les alcaloïdes forment un groupe chimique hétérogène de substances contenant un atome d'azote basique, rencontrées essentiellement chez les plantes supérieures. Ces composés basiques ont été aussi retrouvés chez des plantes moins évoluées ainsi que chez des animaux et des microorganismes. [15, 16]

Les alcaloïdes contiennent habituellement un ou deux atomes d'azote mais certains peuvent en contenir jusqu'à cinq comme l'ergotamine. Le terme d'alcaloïde a été inventé en 1818 par le Pharmacien Meissner, il dérive de « alkali-like » signifiant que des molécules d'origine naturelle se comportent comme des *alcalis*. Le terme exact dérive de l'arabe *al kali*, la soude et du grec *l'aspect* [2, 15, 16].

Désormais on désigne sous le terme d'alcaloïde vrai les molécules répondant aux quatre qualités additionnelles suivantes :

- Au moins un atome d'azote de la molécule est inclus dans un hétérocycle
- Le composé possède une structure moléculaire complexe
- Le composé manifeste une activité physiologique et pharmacologique particulière et peut être mis en évidence par les réactions colorées caractéristiques des alcaloïdes.
- Ils peuvent exister à l'état de sels et sont biosynthétiquement formés à partir d'un acide aminé [2, 15, 16].

Par opposition, des composés azotés issus des plantes mais ne possédant pas la totalité de ces quatre critères ou de telles substances mais provenant d'autres organismes vivants sont dits « pseudoalcaloïdes » (exemple de l'éphédrine), ces derniers possèdent le plus souvent toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais mais ne sont pas des dérivés des acides aminés. Les protoalcaloïdes sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un système hétérocyclique ; ils possèdent une réaction basique et sont élaborés *in vivo* à partir d'acides aminés, répondent à cette définition notamment la sérotonine et la mescaline [2, 15, 16].

La classification des composés azotés en alcaloïdes vrais et pseudoalcaloïdes basée sur l'origine biosynthétique est très arbitraire. Ainsi W. Pelletier [15, 16] propose une définition plus large et suggère qu'un alcaloïde est un composé organique cyclique contenant un atome d'azote dans un état d'oxydation négative et dont la distribution est limitée parmi les organismes vivants. Dans tous les cas, doivent être exclus de la définition d'alcaloïde la majorité des composés ubiquitaires comme les acides aminés, les osamines, les peptides, les acides nucléiques, les porphyrines et les vitamines. De même, les bases végétales distribuées de façon neutre chez certaines espèces de plantes comme les méthylamines, triéthylamines, autres amines aliphatiques comme l'hordénine ou même la β -phényléthylamine ne peuvent être considérées comme alcaloïde car leur atome d'azote n'est pas hétérocyclique.

De nos jours, on sait que les alcaloïdes sont retrouvés dans 15% des plantes vasculaires présentes dans plus 150 familles, essentiellement les dicotylédones, parmi lesquelles les plus connues sont les papavéracées (alcaloïdes morphiniques) ou encore les solanacées et erythroxylacées (alcaloïdes tropaniques).

Les alcaloïdes peuvent se retrouver préférentiellement dans une partie de la plante ou au contraire y être distribués de façon assez générale soit seul, soit associés à des analogues structuraux. La teneur totale en alcaloïdes ainsi que leur proportion relative peut varier considérablement en fonction du stade de croissance et de la localisation. Aussi, différentes espèces de la même famille peuvent contenir le même alcaloïde ou des alcaloïdes structurellement proches. Par exemple, on dénombre 7 espèces de solanacées qui possèdent de la hyoscyamine.

Du fait du caractère basique de l'azote hétérocyclique, les alcaloïdes se présentent rarement sous forme libre mais peuvent former des sels avec des acides organiques (acétique, citrique...) et minéraux donnant par exemple le sulfate d'atropine. Ils peuvent aussi former des esters d'acides organiques comme la hyoscyamine, certains se présentent sous forme d'ammonium quaternaire comme la muscarine. Ces différents états influencent la pharmacocinétique des composés par modifications de la solubilité et des capacités de passages au travers des membranes biologiques [15, 16].

3.1.1 Fonctions des alcaloïdes de la plante

Les alcaloïdes sont des molécules issues du métabolisme secondaire de la plante et on justifie leur présence par trois grandes fonctions :

- Poisons protégeant les plantes contre les insectes et les herbivores, c'est le cas de la hyoscyamine, de l'atropine et de la scopolamine chez la belladone.
- Produits finaux de réactions de détoxification représentant un blocage métabolique de composés par ailleurs parfois nocifs pour la plante.
- Réserves de substances capables de supplémenter en azote ou autres fragments nécessaires au développement de la plante [15, 16].

3.1.2 Identification et tests qualitatifs généraux

Les alcaloïdes ont généralement un goût amer et sont optiquement actifs, cette propriété est très utile pour l'identification des acides racémiques. Les alcaloïdes bases sont principalement des solides cristallins non volatils, insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques polaires (méthanol, chloroforme, éther), la nicotine est soluble dans l'eau. Presque tous les alcaloïdes forment des sels avec des acides inorganiques les rendant solubles dans l'eau [15, 16].

Les alcaloïdes donnent des précipités et des couleurs caractéristiques en présences de réactifs connus : précipité couleur crème en présence du réactif de Valser-Mayer (mercuriiodure de potassium), brun rougeâtre ou rosé avec le réactif de Wagner (solution iodo-ioduré) et précipité rouge-orangé avec le réactif de Dragendorff (solution acide d'iodobismuthate de potassium). Le précipité peut être de structure cristalline ou amorphe [2].

3.2 Les alcaloïdes tropaniques

Parmi les alcaloïdes tropaniques les plus connus, on trouve l'hyoscyamine, l'atropine et la scopolamine, présents chez les Solanacées, ainsi que la cocaïne, présente chez les Erythroxylacées. Bien d'autres familles de plantes en contiennent (Convolvulacées). Ces alcaloïdes possèdent une activité pharmacologique particulière notamment des propriétés psychotropes. Ces molécules ont ouvert la voie à des médicaments d'indications bien précises notamment en ophtalmologie, pathologies neurodégénératives (maladie de Parkinson), traitement de la douleur, en gastroentérologie et en pneumologie.

Les alcaloïdes tropaniques dérivent tous d'un noyau commun le (1R,5S)tropane de structure bicyclique condensant un cycle pyrrolidine et pipéridine : c'est le N-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane adoptant une configuration spatiale de type chaise [17, 18] (figure 5).

Chez la belladone, l'hyoscyamine représente au moins 90% des alcaloïdes, la teneur en scopolamine est très faible [2].

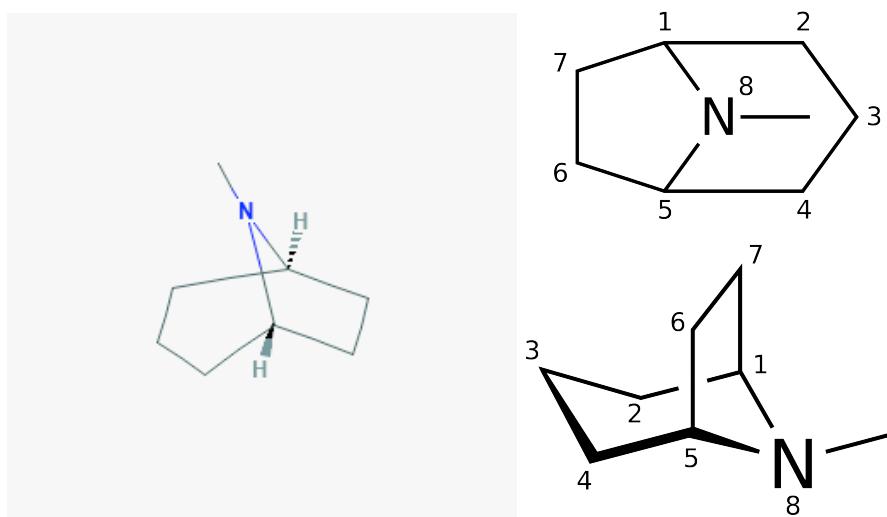


figure 5: le noyau tropane

3.2.1 Chimie de la hyoscyamine et de l'atropine.

La (-)-hyoscyamine et la (+/-)-atropine (le racémique de l'hyoscyamine) sont des esters du 3 α -hydroxytropane nommé aussi tropanol ou tropine, avec l'acide (S)-tropique (figure 6, 7 et 8). Il a été démontré par marquage isotopique au carbone 13 que le tropanol dérive de la L-ornithine et de la putrescine et la voie de sa biosynthèse est considérée comme continue *via* l'incorporation de façon symétrique de dérivés N-méthylés ; chez *Atropa belladonna* il s'agit de la L-N-méthylornithine qui donnera le cation carrefour dans la voie métabolique : le N-méthylpyrrolidium (figure 9). L'acide tropique lui dérive d'un acide aminé la L-phénylalanine (figure 10)

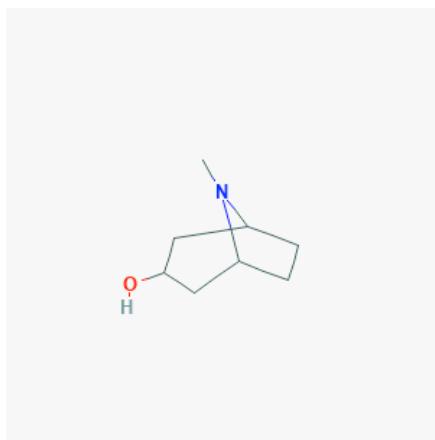


figure 6 : 3 α -tropanol

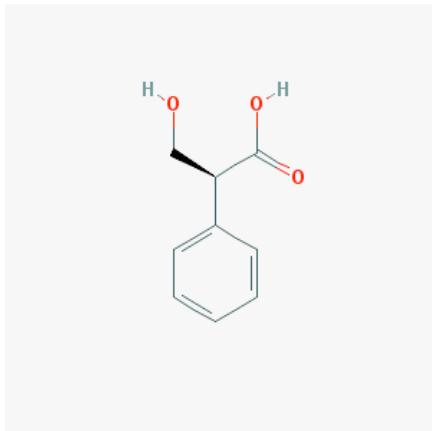


figure 7: acide S-tropique

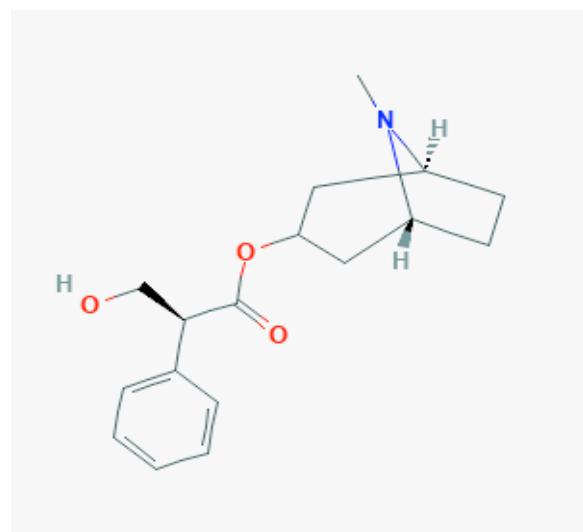


Figure 8: la (-)Hyoscyamine

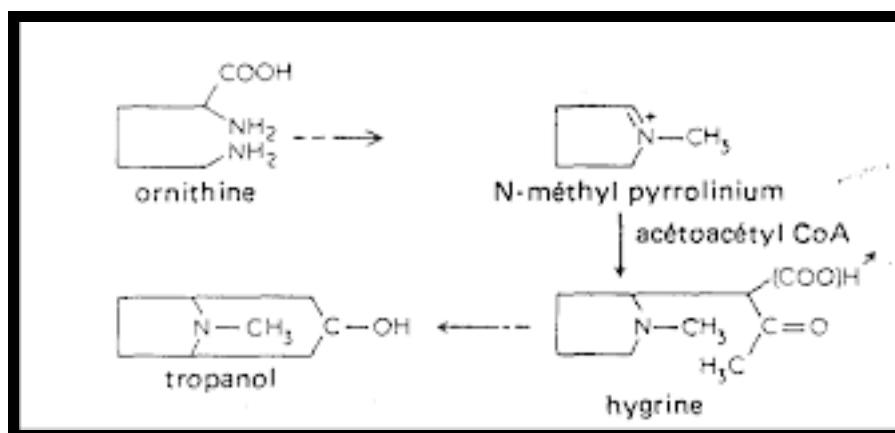


figure 9 : synthèse du tropanol passage par l'intermédiaire N-méthylpyrrolinium [5]

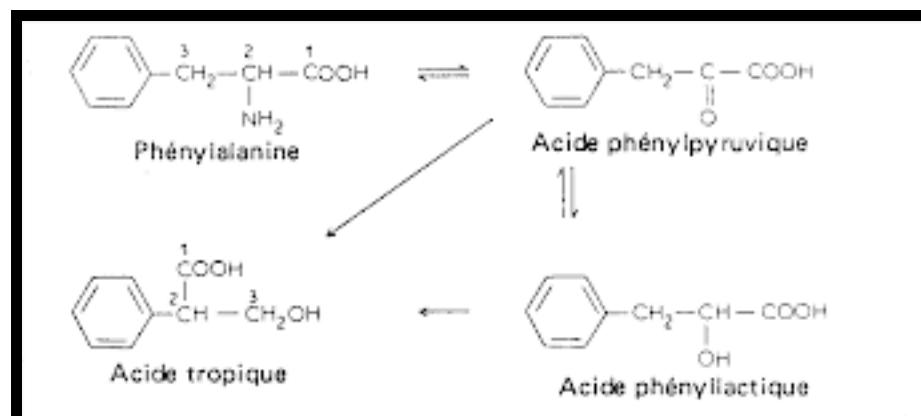


figure 10: synthèse de l'acide tropique [5]

La réaction d'estérification du tropanol et de l'acide tropique donne le 3α -(2'(S)-tropoyloxy)-tropane ou la (S)-hyoscyamine dont la forme racémique (mélange d'énanthiomères) est appelée atropine, d'activité moindre (figure 11). Le caractère racémique et le pouvoir lévogyre proviennent d'un centre de chiralité porté par le carbone 2 de l'acide, et non pas du tropanol qui est optiquement inactif du fait de la présence d'un plan de symétrie. Le mélange racémique est rendu possible grâce à l'existence d'un tautomérisme de type *meso* de l'acide tropique dont l'équilibre entre la forme *ceto* et *enol* peut être influencée par la température et la présence de composés alcalins, ceci explique en partie des différences de teneur en hyoscyamine et atropine chez les solanacées (figure 10). L'acide tropique constitue donc un marqueur chimiotaxonomiquement distinct pour les plantes contenant des alcaloïdes appartenant à la famille des Solanacées [18, 19].

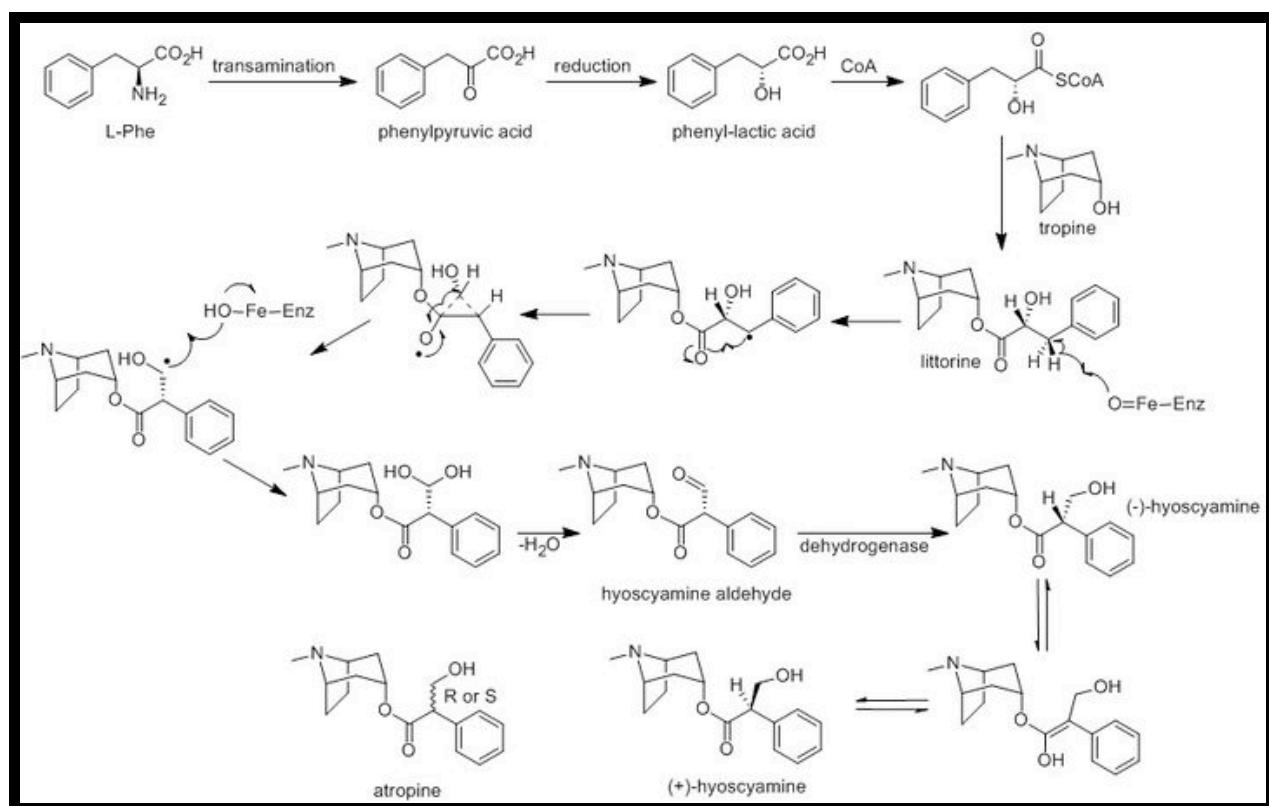


figure 11 : voie de synthèse de l'atropine et de la hyoscyamine [5]

3.2.2 Chimie de la scopolamine

La S-scopolamine (appelée aussi hyoscine par les anglo-saxons) dérive de la hyoscyamine; une première étape d'hydroxylation en position 6β donne le 6β -hydroxyhyoscyamine qui subira

par la suite une déshydratation intramoléculaire avec formation d'une double liaison en configuration Cys donnant ainsi la 6-7 déhydrohyoscyamine. L'insaturation subira par la suite une réaction d'époxidation pour donner la scopolamine [2,18] (figure 12).

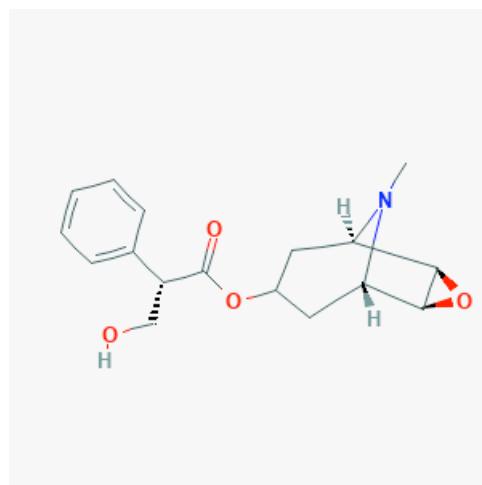


Figure 12 : S-scopolamine

3.2.3 Contrôle de la feuille de belladone [7]

3.2.3.1 Monographie de la Pharmacopée Européenne volume 9.2

La belladone étant officinale par ses feuilles, différentes monographies sont disponibles : les feuilles de belladone, la poudre titrée de feuilles de belladone, l'extrait sec de belladone et la teinture de belladone. Tous les trois appartiennent à la liste I des substances vénéneuses.

3.2.3.2 La feuille de belladone [7]

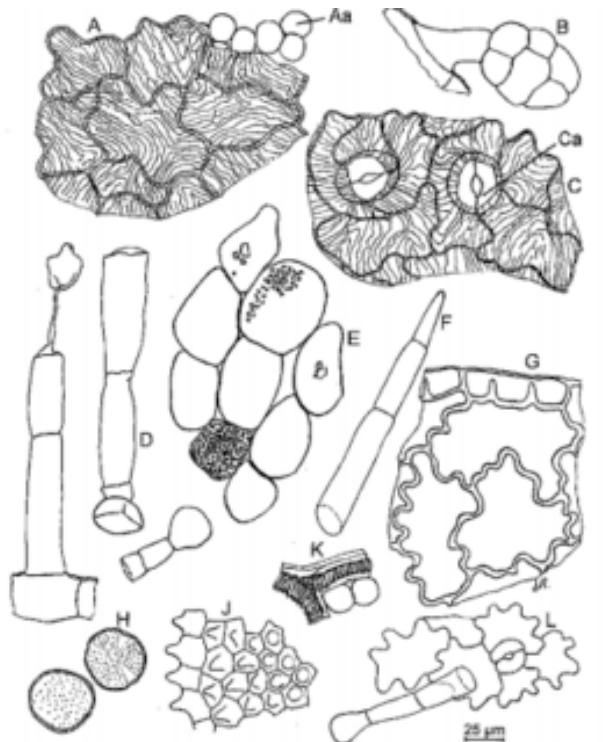
Il s'agit des feuilles seules ou mêlées à des sommités florifères et parfois, fructifères, séchée *d'Atropa Belladonna L.*

La belladone est identifiable par les éléments macroscopiques caractéristiques ; les feuilles sont vertes ou vert-brun un peu plus sombre, souvent froissées et enroulées et partiellement agglomérées dans la drogue. On dénote la présence d'un pétiole, le limbe est acuminé et décurrent et son bord est entier. Les tiges florifères sont aplatis et portent sur chaque nœud des feuilles

géminées de taille inégale, à l'aisselle desquelles sont insérés des fleurs solitaires, ou parfois des fruits. Les fleurs ont un calice gamosépale et une corolle campanulée.

La drogue peut contenir des fruits sous forme de baies globuleuses, vertes ou noir-brun, entourées d'un calice persistant aux lobes largement étalés. La drogue possède une odeur légèrement vireuse.

Les éléments microscopiques caractéristiques sont identifiables en microscopie optique après pulvérisation de la drogue en une poudre de couleur vert foncé et ajout d'une solution d'hydrate de chloral R. la poudre présente les éléments suivant : des fragments du limbe formés de cellules épidermiques à parois sinuose et à cuticule striée ; de nombreux stomates anisocytiques (Figure 13, [AC]) et aussi quelques anomocytiques plus fréquents sur l'épiderme inférieur ; des poils tecteurs pluricellulaires, unisériés, à cuticule lisse, et des poils sécréteurs à tête unicellulaire et à pédicelle multicellulaire unisérié ou à tête pluricellulaire et à pédicelle unicellulaire (Figure 13, [B], [D], [F]) ; des cellules du parenchyme parmi des cellules arrondies contenant des microcristaux cunéiformes d'oxalate de calcium ; des vaisseaux épaissis annelés et spiralés. On peut également retrouver des vaisseaux réticulés épaissis et des fibres provenant des tiges (Figure 13, [E], [K]), des grains de pollén subsphériques d'un diamètre de 40-50 micromètres, présentant trois pores germinatifs, trois sillons et une exine présentant de nombreuses ponctuations (Figure 13 [H]) ; des fragments de corolle à épiderme papilleux ou portant de nombreux poils tecteurs ou sécréteurs, des fragments de graines, jaune-brun, formés de cellules du tégument irrégulièrement scléritifiées et ponctuées (Figure 13 [G],[J], [L]).



[A,C] fragment du limbe à cellules épidermiques, à paroi sinuée et à cuticule striée. [Aa] parenchyme palissadique sous-jacent. [A] épiderme supérieur. [Ca] stomates. [C] épiderme inférieur. [F] poils tecteurs pluricellulaires unisériés à cuticule lisse. [D] poils sécréteurs à tête unicellulaire et à pied pluricellulaire unisérié. [B] ou à tête pluricellulaire et à pied unicellulaire. [E] cellules arrondies à cristaux cunéiformes d'oxalate de Ca^{2+} . [K] vaisseaux épaissis annelés et spiralés. [H] grain de pollen. [J] fragment de la corolle à épiderme papilleux. [L] épiderme papilleux aux poils tecteurs et sécréteurs. [G] fragment du tégument de graines à cellules irrégulièrement sclérisées.

figure 13: éléments microscopiques caractéristiques de la belladone [7]

L'identification peut faire appel à la chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque de gel de silice avec une solution témoin contenant un mélange de sulfate de hyoscyamine et de bromhydrate de scopolamine, la détection fait appel à de l'iodobismuthate de potassium (détection A) et à une solution de nitrite de sodium (détection B).

Sont également demandés d'autres essais tels que la perte à la dessiccation, le pourcentage de cendres totales et le pourcentage de cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique.

Le dosage débute par une extraction solide/liquide par un mélange chloroforme/éther en milieu basique (ammoniaque), suivie d'une extraction liquide/liquide par une solution d'acide

sulfurique (0,25M) puis d'une deuxième extraction liquide/liquide par du chloroforme après alcalinisation. Le résidu des alcaloïdes totaux est repris par de l'acide sulfurique 0,01M et la solution est titrée par une solution d'hydroxyde de sodium 0,02 M en présence d'un indicateur coloré (Annexe 1).

La teneur en alcaloïdes totaux est donnée par la formule suivante :

$$T = \frac{57,88 (20 - n)}{(100 - d)m}$$

d = perte à la dessiccation exprimée en %

n = volume d'hydroxyde de sodium 0,02 M en mL

m = masse de la prise d'essai en g.

La pharmacopée européenne impose les valeurs suivantes :

- Teneur en alcaloïdes totaux exprimés en hyoscyamine : au minimum 0,3%, ces alcaloïdes sont principalement constitués d'hyoscyamine associée à de faibles quantités de scopolamine,
- Eléments étrangers : au maximum 3% de tiges de diamètre supérieur à 5 mm,
- Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique n'excédant pas 4%,
- Cendres totales : au maximum 16%.

3.2.3.3 Poudre titrée de feuille de belladone [7]

Il s'agit de la feuille de belladone pulvérisée ajustée avec du lactose en poudre ou une poudre de feuille de belladone à faible teneur en alcaloïdes. L'identification répond aux caractères microscopiques de la feuille énoncés précédemment. De plus, l'identification fait appel à la chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque de gel de silice avec une solution témoin contenant un mélange de sulfate de hyoscyamine et de bromhydrate de scopolamine, la détection fait appel à de l'iodobismuthate de potassium (détection A) et à une solution de nitrite de sodium (détection B).

Sont également demandés d'autres essais tels que la perte à la dessiccation, le pourcentage de cendres totales et le pourcentage de cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique.

Le dosage s'effectue après extraction solide/liquide selon le même principe que pour la feuille de belladone (dosage acido-basique) (Annexe 2).

La teneur en alcaloïdes totaux est donnée par la formule suivante :

$$T = \frac{57,88 (20 - n)}{(100 - d) m}$$

d = perte à la dessiccation exprimée en %

n = volume d'hydroxyde de sodium 0,02 M en mL

m = masse de la prise d'essai en g.

La pharmacopée européenne impose les valeurs suivantes :

- Teneur en alcaloïdes totaux exprimée en hyoscyamine : 0,28 à 0,32%,
- Perte à la dessiccation n'excédant pas 5% (déterminée sur 1g de poudre titrée à l'étuve à 105°C),
- Cendres totales insolubles dans l'acide chlorhydrique n'excédant pas 4%.

3.2.3.4 L'extrait sec titré de belladone [7]

L'extrait sec est obtenu à partir de la feuille de belladone par une méthode appropriée faisant intervenir de l'éthanol à 70% V/V, il s'agit d'une poudre hygroscopique de couleur brune ou verdâtre. L'identification fait appel à la CCM et la méthode utilisée ainsi que les révélateurs et solutions témoins sont les mêmes que précédemment décrit pour la poudre de feuille. Le dosage est toujours de type acido-basique et est réalisé après extraction liquide/liquide (annexe 3). La teneur en alcaloïdes totaux exprimée en hyoscyamine est donnée par la formule suivante :

$$T = \frac{57,88 (20 - n)}{100 m}$$

n = volume d'hydroxyde de sodium 0,02M en mL

m = masse de la prise d'essai en g

La norme européenne se situe entre 0,95 et 1,05% d'alcaloïdes totaux exprimés en hyoscyamine.

3.2.3.5 Teinture titrée de belladone [7]

La teinture est réalisée à partir d' 1 partie de la feuille de belladone pulvérisée et de 10 parties d'éthanol à 70 % V/V. Les tests d'identification, le dosage et le calcul de teneur en alcaloïdes sont proches de ceux décrits pour l'extrait sec. Les teneurs doivent être comprises entre

0,027 et 0,033% d'alcaloïdes totaux exprimés en hyoscyamine. Parmi ces alcaloïdes, l'hyoscyamine, nettement prépondérante, est accompagnée de faibles doses de scopolamine.

3.3 Autres méthodes analytiques

L'extraction des alcaloïdes de la belladone peut s'effectuer à l'aide d'une famille de molécules aux propriétés de surfactants, les polysorbates, dont le Tween 20 et essentiellement le Tween 80 à 0,2%. Le processus consiste en une simple percolation par agitation mécanique dans un mélange de tensio-actifs et d'éthanol à 70%. Cette méthode, simple permet l'extraction rapide et quasi-complète des alcaloïdes [6].

Des essais incluant des racines dont la quantité de poils avait été augmentée par inoculation d'une bactérie (*Agrobacterium rhizogenes*), ont permis de démontrer la présence de scopolamine et d'atropine par chromatographie sur couche mince (CCM) et par chromatographie liquide haute performance (CLHP). Leur dosage en mélange a été rendu possible par chromatographie en phase gazeuse (CPG), cette dernière peut être couplée à la spectrométrie de masse (CPG-MS).

Les CCM les plus pertinentes sont obtenues sur plaque silice, le caractère légèrement acide de la silice conduit à la rétention des alcaloïdes tropaniques sur la plaque nécessitant l'emploi d'un agent alcalinisateur dans le solvant de migration, le plus souvent il s'agit de solutions de diéthylamine. L'emploi de telles solutions nécessite un séchage prolongé sous étuve à 120°C, température néfaste pour l'identification de la hyoscyamine qui peut alors se racémiser en atropine. La détection des spots est souvent réalisée à l'aide du réactif de Dragendorff. Cette méthode ne permet pas de déceler des quantités alcaloïdiques inférieur à 2 microgrammes. La sensibilité peut être augmentée par l'utilisation de nitrite de soude, ou d'une solution chloroforme/acétone/alcool ammoniacal à pH = 12,4 comme solvant de migration (séchage à 100° sans destruction des alcaloïdes) [20].

Pour la CLHP, certaines conditions semblent être optimales, notamment les colonnes de silice organique C18 associée à une phase mobile composée d'un mélange d'acide acétique à 3% et de méthanol, dans les proportions 70/30 (détecteur des principaux alcaloïdes présents dans la solution alcoolique de Solanacées en moins de 20 min) pour l'analyse qualitative et 75/25 pour l'analyse quantitative. Un système de détection par spectrophotométrie UV paraît le plus approprié en particulier à une longueur d'onde de 254 nm [21].

La CPG utilisée en analyse qualitative et quantitative est une des méthodes les plus pertinentes, elle utilise une colonne de verre tapissée à l'intérieur d'une phase stationnaire de polydiméthylsiloxane SE-30*, soumise à un gradient de température nébulisant l'analyte, avec comme phase mobile gazeuse, l'hélium. La détection fait appel à l'ionisation de flamme ou à la spectrométrie de masse [19].

Par ailleurs, une technique moderne de chromatographie capillaire micellaire électrocinétique (MERK) a permis l'analyse de mélanges d'alcaloïdes tropaniques provenant de diverses espèces de Solanacées génétiquement modifiées [19].

L'électrophorèse capillaire est une méthode de choix pour la séparation des mélanges énantiomériques. Des essais de séparation des énantiomères en analyse pharmaceutique utilisent des gels de cyclodextrines neutre ou acide comme milieu de migration [19].

En 2008, une étude a décrit un essai de dosage sur un extrait de feuilles de belladone, il s'agit de l'électrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse dite ESI-TOF-MS (capillary electrophoresis-electrospray ionization-time of flight-mass spectrometry), elle a permis de mettre en évidence de la hyoscyamine mais surtout des intermédiaires de réaction dont la belladonine, la norhyoscyamine ou apoatropine et la 6β -hydroxyhyoscyamine [6, 22].

3.4 Rendement alcaloïdique de la belladone

Chez la belladone, tous les organes de la plante contiennent des alcaloïdes et plus de 20 alcaloïdes dérivés du tropane ont été identifiés [23]. Ils sont élaborés au niveau des racines puis migrent dans les feuillent qui renferment 0,3 à 0,6 % d'alcaloïdes totaux dont 90 % de L-hyoscyamine et 2% de scopolamine. Les baies et les graines renferment respectivement 0,65% et 0,8% d'alcaloïdes totaux. Les conditions atmosphériques ont une influence significative sur la composition en alcaloïdes : le plus haut pourcentage est retrouvé dans des plantes qui croissent en été durant la saison sèche. Des essais ont montré un taux de 0,68% de mai à juin en période sèche contre 0,34% les même mois, mais avec une pluviométrie élevée ou un manque d'ensoleillement. Les mois d'août et de septembre, très humides, donnent des taux allant de 0,35 à 0,38%. L'alcalinité de la surface de culture joue également un rôle important, ainsi les cultivateurs anglais

supplémentent leur terre en engrais basique et obtiennent des rendements de 0,84% dans les feuilles séchées et les tiges de plantes de 3 ans d'âge. D'autres fluctuations sont observables notamment selon le stade de l'organogénèse, et le dosage de N-oxyde-hyoscyamine (un métabolite de l'hyoscyamine) montre une prédominance de ce composé dans les fruits mûrs.

Des variations journalières sont observables et on trouve 2 pics de hyoscyamine qui correspondent à l'aube et au crépuscule. De même, la hyoscyamine se retrouve en concentration plus élevée dans les racines matures porteuses de nombreux poils (2,1 +/- 0,2 mg/g) qu'au niveau des extrémités jeunes plus glabres (1,1 +/- 0,3 mg/g). La diminution d'un facteur 3 à 9 du nombre de poils des racines peut entraîner une diminution de 40% du taux d'alcaloïdes par transfert massif d'oxygène dans les racines en croissance [6].

De plus, la croissance de la plante peut être augmentée par une stimulation de l'activité de la nitrate réductase consécutive à une augmentation des taux de nitrate et d'ammoniaque, on remarque ainsi une augmentation secondaire du taux d'alcaloïdes totaux associée à une modification du ratio scopolamine/hyoscyamine [6].

4 Pharmacologie des alcaloïdes tropaniques

4.1 Généralités sur le système nerveux autonome parasympathique (SNP) [24].

La subdivision entre système nerveux central et système nerveux périphérique ne rend pas compte de la complexité du fonctionnement du système nerveux. Pour appréhender sa physiologie, il faut différencier une neurophysiologie consciente médiée par le système nerveux somatique (innervant entre autre les muscles striés squelettiques), et un mode de fonctionnement inconscient, qui fait intervenir le système nerveux autonome (SNA).

Le système nerveux autonome se subdivise à son tour en système nerveux sympathique (SNS) et en système nerveux parasympathique (SNP), ces deux derniers diffèrent par leur organisation, leur localisation, ainsi que par les neuromédiateurs engagés à partir du deuxième neurone (noradrénaline pour le SNS et acétylcholine pour le SNP) (figure 14), il faut noter qu'un même organe effecteur peut recevoir des stimuli sympathiques et parasympathiques et que les réponses engendrées sont alors antagonistes.

SN somatique vs SN autonome

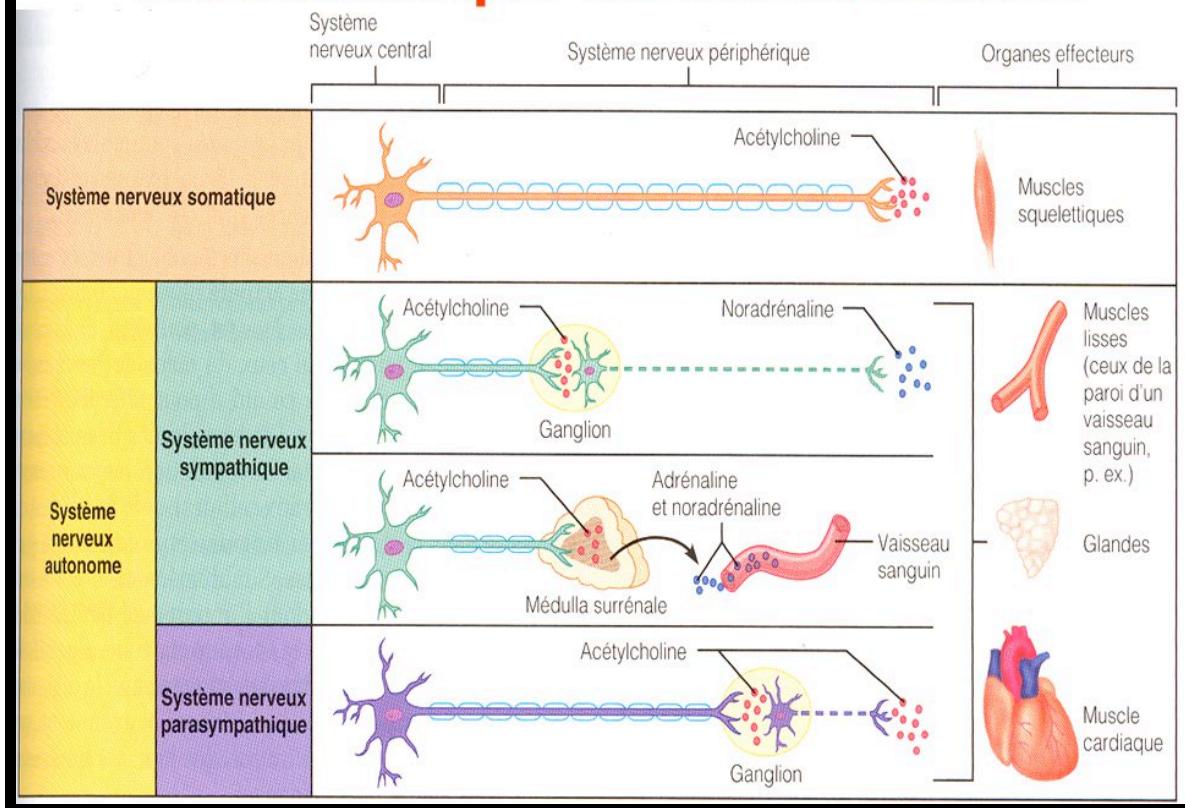


figure 14: organisation générale du système nerveux [5]

Contrairement au système sympathique, la partie parasympathique exerce une activité tonique basale, ainsi on parle de tonus vagal pour rendre compte de son action régulatrice sur le cœur. Il est dit trophotrope car il régule les fonctions métaboliques et permet la restauration des réserves d'énergie.

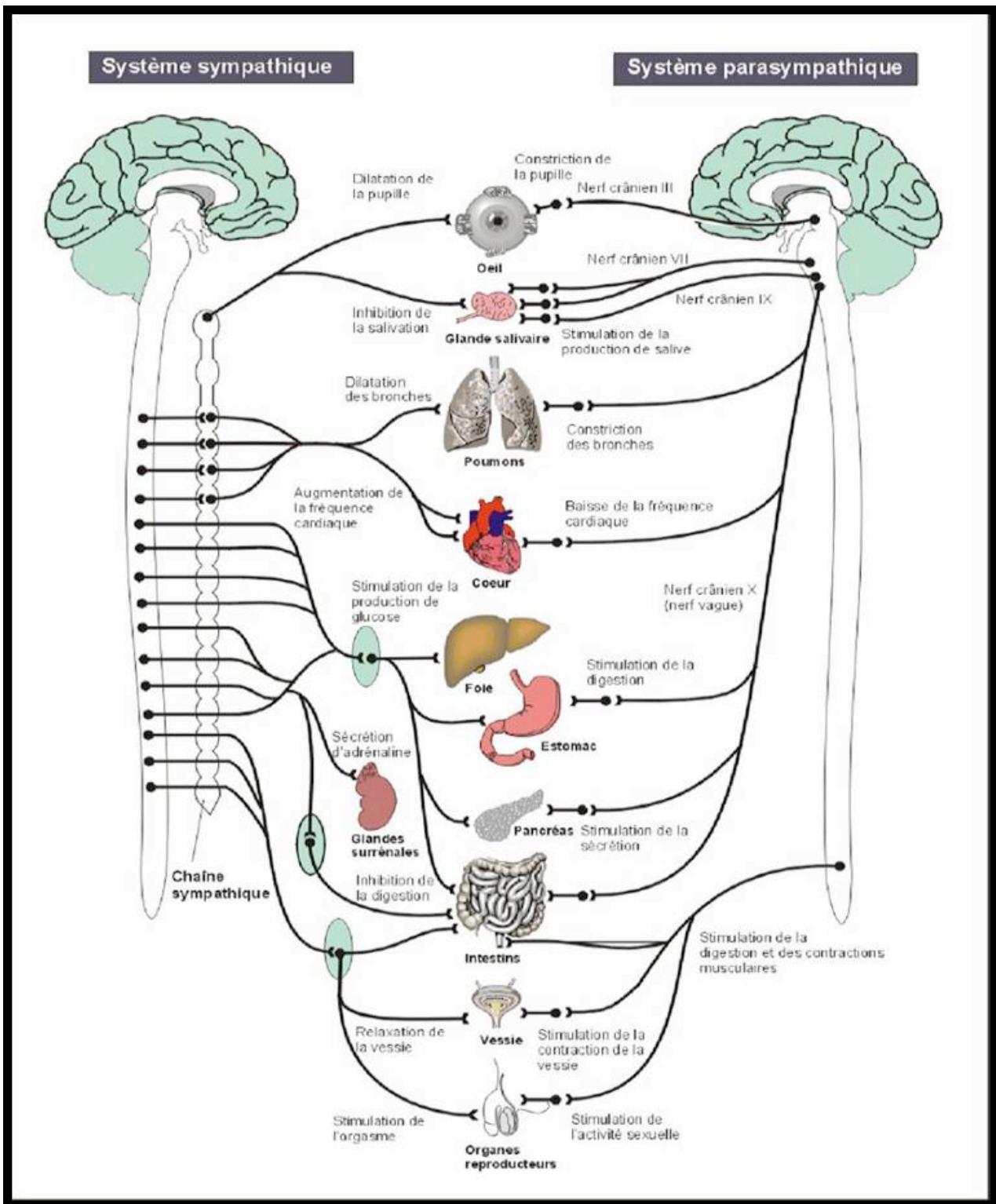


figure 15 : activités sympathiques et parasympathiques antagonistes [5]

A cause de l'origine du premier neurone dit pré-ganglionnaire, on parle de système bulbosacré, c'est à dire que les neurones sont issus de la moelle épinière sacrée et des noyaux du tronc cérébral (figure 15). Ce neurone pré-ganglionnaire est long et fait synapse dans un ganglion

préviscéral (au voisinage proche de l'organe cible) et la transmission est de type ionotropique via des récepteurs à l'acétylcholine dits nicotiniques (figure 15).

Les voies nerveuses somatiques ne sont qu'efférentes, elles diffusent l'information du système nerveux central vers la périphérie. L'innervation du territoire céphalique est assurée par des neurones bulbaires qui empruntent les nerfs moteurs crâniens pour innérer le muscle ciliaire (nerf moteur oculaire commun III), les glandes lacrymales et salivaires (nerf facial et glossopharyngien IV et IX). Le territoire cervico-thoraco-abdominal est innervé par le seul nerf vague (nerf pneumogastrique X), originaire lui aussi du tronc cérébral. Ce nerf donne trois rameaux : cardiaque, pulmonaire et oesophagien. Ce dernier concerne en réalité tout le système digestif. Les neurones issus de la moelle épinière sacrée innervent le territoire pelvien par les nerfs splanchniques : côlon, rectum, vessie, utérus, canal anal et organes génitaux (figure 15).

La régulation de la voie parasympathique est essentiellement assurée par la formation réticulée. Il s'agit d'un ensemble de noyaux qui s'étendent le long du tronc cérébral. Elle contient les noyaux moteurs parasympathiques et reçoit de très nombreuses afférences sensorielles. Sa position de carrefour entre fonctions motrices et sensorielles en fait le point de départ des réflexes viscéraux. Elle est impliquée dans la coordination de comportements moteurs stéréotypés, en relation avec les fonctions viscérales (vomissement, toux). De plus, la partie antérieure de l'hypothalamus contrôle les noyaux parasympathiques du tronc cérébral. Ce dernier est très lié au système endocrinien : il contient des cellules neurosécrétaires qui libèrent de l'hormone antidiurétique (ADH) qui agit sur le rein, et de l'ocytocine qui agit sur les glandes mammaires et sur les muscles lisses de l'utérus et de l'urètre, ainsi que sur des régions cérébrales impliquées dans le comportement sexuel et le bien-être. L'hypothalamus agit également sur l'hypophyse pour stimuler la libération de nombreuses hormones [24].

4.2 Actions sur les récepteurs du SNP et réponse pharmacologique.

Les alcaloïdes tropaniques exercent des effets anticholinergiques sur le système nerveux central et périphérique, ces effets résultent de leur interaction avec un sous-type de récepteurs à

l'acétylcholine dit récepteurs muscariniques (car l'un des premiers agonistes découverts fut la muscarine de l'amanite). Les similarités de structure de l'acétylcholine et de la muscarine sont connues et la hyoscyamine peut occuper le même site du récepteur en raison de la relation spatiale entre l'atome d'azote et le pont ester, on parle alors d'inhibition compétitive. Les groupements situés au voisinage de la liaison ester jouent aussi un rôle prépondérant dans la liaison au récepteur, expliquant ainsi les différences d'activité marquées entre 2 formes énantiomères et la base de la pharmacomodulation et des applications thérapeutiques [17].

Les récepteurs muscariniques appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés à une Protéine G (RCPG) ; ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires hydrophobes avec une extrémité C-ter intracellulaire et une extrémité N-ter extracellulaire. Ils font appel à une cascade de nucléotides et à une protéine guanine-nucléotide régulatrice de type opsine nommée protéine G (protéine trimérique α et $\beta\gamma$ -G) pour permettre la transduction du signal, *via* l'intermédiaire de messagers secondaires. Il existe essentiellement 5 récepteurs métabotropiques muscariniques numérotés de M1 à M5 pour lesquels des gènes spécifiques ont été identifiés et clonés. On les retrouve au niveau des neurones pré et post-ganglionnaires dans le système nerveux autonome parasympathique et au niveau du neurone pré-ganglionnaire dans le système nerveux orthosympathique. Ils ont été identifiés comme étant pratiquement ubiquitaires et certaines de leurs localisations permettent de comprendre l'effet de leur inhibition. Les gènes codant pour ces récepteurs sont exprimés à différents endroits du cerveau ainsi que dans les tissus périphériques tels que le cœur, le muscle lisse, les glandes exocrines, l'endothélium vasculaire et les ganglions périphériques [23].

4.3 Effets muscariniques centraux [25]

Au niveau central, la stimulation des récepteurs muscariniques peut avoir un effet modulateur de la stimulation neuronale assurée par l'acétylcholine *via* les récepteurs nicotiniques ou par d'autres médiateurs excitateurs comme le glutamate *via* ses récepteurs ionotropiques. Cette modulation peut avoir lieu au niveau somatodendritique avec modification du potentiel d'action engendré par les médiateurs excitateurs ou au niveau des extrémités axonales (récepteurs présynaptiques), généralement en diminuant l'exocytose du médiateur. Différentes voies d'inhibition de la transmission nerveuses sont possibles.

4.3.1 Réponses neurobiologiques centrales inhibitrices médiées par M2 et M4 [25]

Les récepteurs M2 et M4 somatodendritiques activent la sous-unité α de la protéine G inhibitrice Gi (Gi(α)), cette dernière active l'adénylcyclase (AC) qui clive l'AMPc en AMP. La diminution de la concentration intraneuronale en AMPc inhibe la protéine kinase A (PKA). La PKA ne phosphoryle plus les canaux potassiques qui se retrouvent alors dans un état ouvert, ils créent un flux potassique entrant et une hyperpolarisation postsynaptique conduisant à une inhibition de la propagation du potentiel d'action (PA).

Au niveau présynaptique, l'activation de Gi(α) inactivant la PKA entraîne un état peu phosphorylé de canaux calciques qui se ferment, l'interruption du courant calcique à partir du réticulum endoplasmique vers le cytosol induit une inhibition de l'exocytose d'un neurotransmetteur (ACh ou autre) au niveau de la fente synaptique et une interruption de la transmission nerveuse. De même, les sous-unités β et γ de Gi viennent inactiver les canaux calciques voltages dépendants présents sur la membrane neuronale, le tout concourant à la diminution de l'exocytose de neuromédiateurs [25] (figure 16).

Récepteurs M2 ou M4 somatodendritiques → Gi(α) → AC → diminution AMPc → PKA inactive → augmentation de la conductance potassique → hyperpolarisation → diminution du potentiel d'action.

Récepteurs M2 ou M4 présynaptiques → Gi(α) → AC → diminution de l'AMPc → canaux potassiques peu phosphorylés → diminution de l'influx Ca²⁺ → diminution de l'exocytose.

Récepteurs M2 ou M4 présynaptiques → Gq($\beta\gamma$) → β canaux Ca²⁺ → diminution de l'influx Ca²⁺ → diminution de l'exocytose

Gi(α) : sous-unité A de la protéine Gi ; AC : adénylcyclase ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; PKA : protéine kinase A ; Gq($\beta\gamma$) : sous-unité $\beta\gamma$ de la protéine Gq

figure 16: voies de signalisation secondaires à l'activation des récepteurs M2 et M4 [25]

4.3.2 Réponses neurobiologiques centrales stimulatrices médiées par M1, M3 et M5 [25]

Dans ce cas, la réponse neuronale est en général une dépolarisation membranaire mais la séquence d'évènements y menant est incomplètement déterminée. La théorie la plus probable penche en faveur d'une activation de la sous-unité β de la phospholypase C (PLC β) laquelle clive le triacylglycérol en inositoltriphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG), il y a augmentation de la concentration en calcium intracellulaire par ouverture des canaux calciques ligand dépendants puis activation de la PKC entraînant une dépolarisation et un potentiel d'action (figure 17) [20].

Récepteurs M1, M3 et M5 somatodendritiques → Gq → PLC β activée → IP3 + DAG → Ca²⁺ → PKC activée → dépolarisation → augmentation du potentiel d'action

Gq : protéine Gq ; PLC β : sous-unité β de la phospholypase C ; IP3 : inositoltriphosphate ; DAG : diacylglycérol ; PKC : protéine kinase C

figure 17: Voie de signalisation de l'activation des récepteurs M1, M3 et M5 [25]

Grâce à leur action anticholinergique sur les récepteurs muscariniques, les alcaloïdes tropaniques exercent divers rôles pharmacologiques : contrôle de la cognition, de l'activité cardiovasculaire et respiratoire, de la perception sensorielle à la douleur, de l'excitation, du sommeil, de la réaction au stress. On note une augmentation du rythme cardiaque et une augmentation de la force de contraction cardiaque par inhibition de l'activité frénatrice du nerf vague (X), une vasodilatation périphérique, une diminution de la motilité intestinale et des sécrétions exocrines (sécheresse buccale et lacrymale), une rétention urinaire, une dilatation pupillaire. Le syndrome anticholinergique est l'association des 4 symptômes suivant : rétention urinaire, glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen, sécheresse buccale et constipation ; il constitue une des pistes de diagnostic de l'intoxication aux atropiniques [19].

4.4 Effets muscariniques périphériques [25]

Les récepteurs M1 localisés sur les ganglions sympathiques et parasympathiques au niveau postsynaptique, ont un effet de dépolarisation lente qui s'ajoute à la dépolarisation rapide nicotinique. L'importance de ce phénomène reste indéterminée.

4.4.1 Réponses périphériques de la stimulation des muscles lisses [25]

Les fibres musculaires lisses se retrouvent au niveau de différents territoires de l'organisme dont les parois bronchique, intestinale et vasculaire. Les principaux récepteurs muscariniques engagés sont M2 et M3 dont la stimulation est favorable à la contraction (bronchoconstriction, contraction du sphincter iridien) (figure 18).

Récepteurs M2 → Gi → AC inactivée → diminution de l'AMPc → PKA non active → MLCP non active → état non relaxé des muscles lisses.

Récepteurs M3 → Gq → PLC β activée → IP3 → complexe Ca $^{2+}$ calmoduline → MLCK activée → contraction des muscles lisses

Gi : protéine G inhibitrice ; AC : adénylcyclase ; PKA : protéine kinase A ; MLCP : phosphatase du muscle lisse ; Gq : protéine G stimulatrice ; PLC β : sous-unité β de la phospholipase C ; MLCK : protéine kinase du muscle lisse

figure 18: Voie de signalisation consécutive à l'activation parasympathique dans le muscle lisse [25]

Cependant une relaxation des muscles lisses peut aussi faire intervenir du monoxyde d'azote NO et le GMPc. Ainsi la stimulation parasympathique entraîne une vasodilatation de nombreux territoires vasculaires par intervention des récepteurs muscariniques couplés à Gq, essentiellement les M1 (Figure 19).

Récepteur M1 → Gq → PLC β activée → IP3 → Ca $^{2+}$ -calmoduline → NO synthase activée → augmentation du NO → GC activée → augmentation du GMPc → activation dePKG → MLCP activée → vasodilatation

Gq : protéine Gq ; PLC β : sous-unité B de la phospholipase C ; IP3 : inositoltriphosphate ; NO : monoxyde d'azote ; GC : guanosylcyclase ;PKG : protéine kinase G ; MLCP : phosphatase du muscle lisse

figure 19: Vasodilatation NO-dépendante secondaire à l'activation des récepteurs M1 [25]

4.4.2 Réponses périphériques au niveau des glandes sécrétrices

Les glandes salivaires, sont principalement stimulées via les récepteurs M3, avec diverses cibles potentielles activées par le couple Ca $^{2+}$ -calmoduline, notamment les protéines kinases dont la Protéine Kinase des Muscles Lisses (MLCK) présente dans les cellules sécrétrices (excrétion exocrine) comme dans les muscles lisses (figure 20).

Récepteurs M3 → Gq → PLC β activée → IP3 → Ca $^{2+}$ -calmoduline → sécrétions

Gq : protéine Gq ; PLC β : sous-unité β de la phospholipase C ; IP3 : inositoltriphosphate

figure 20: Stimulations des sécrétions exocrines par les récepteurs M3 [25]

La sécrétion acide de l'estomac est activée par stimulation des récepteurs M1, principalement par l'intermédiaire de l'augmentation de la sécrétion d'histamine par les cellules ECL (cellules entérochromaffine-like) (figure 21).

**Récepteurs M1 → PLC β activée → IP3 → Ca²⁺ calmoduline → sécrétion d'histamine
→ récepteurs H2 → activation de la pompe à protons K⁺/H⁺ ATPase**

Gq : protéine Gq ; PLC β : sous-unité β de la phospholipase C ; IP3 : inositoltriphosphate

figure 21: Stimulation de la sécrétion acide de l'estomac [25]

4.4.3 Réponses périphériques cardiaques [25]

La fréquence cardiaque est diminuée (effet chronotrope négatif) par stimulation des récepteurs M2 avec couplage des protéines Gi aux canaux potassiques Kach avec diminution de la pente de dépolarisation diastolique (figure 22).

Récepteurs M2 → Gi → canaux Kach → diminution de la pente de dépolarisation diastolique → diminution de la fréquence cardiaque = effet chronotrope négatif

Gi : protéine G inhibitrice ; Canaux Kach : canaux potassiques dépendants de la stimulation cholinergique

figure 22: Effet chronotrope négatif médié par M2 [25]

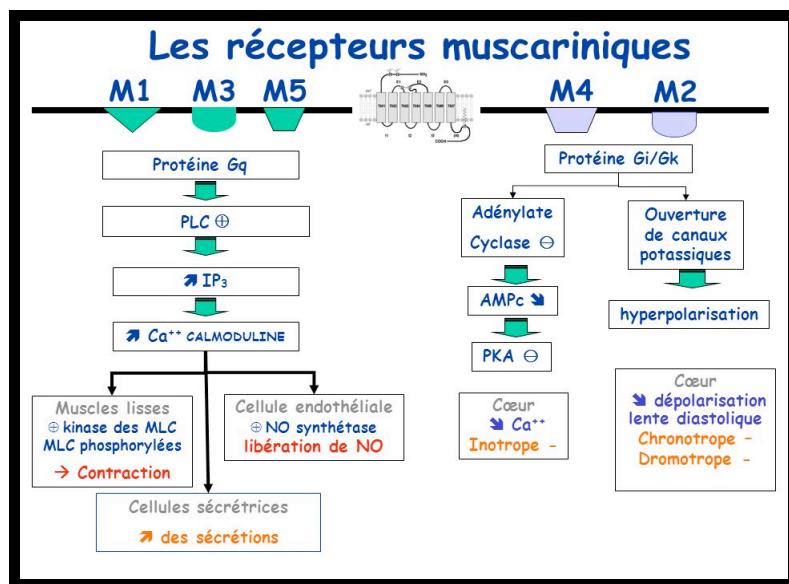
La force de contraction cardiaque est également diminuée (effet inotope négatif). Cet effet est lié à la baisse de l'AMPc engendré par la stimulation des récepteurs M2 couplés à Gi, qui s'oppose à la stimulation B1-adrenergique qui s'oppose à l'augmentation de l'AMPc (figure 23).

Récepteurs M2 → Gi → AC inactivée → diminution de l'AMPc → PKA non active → canaux calciques non activés → diminution du Ca²⁺ → diminution de la force contractile = effet inotope négatif

Gi : protéine G inhibitrice ; AC : adénylcyclase ; AMPc : adénosinemonophosphate cyclique ; PKA protéine kinase A

figure 23: Effet inotrope négatif médié par M2 [25]

Ci-après un schéma résumant les activités cholinergiques médiées par les récepteurs muscariniques



PLC : phospholipase C ; IP₃ : inositoltriphosphate, MLC : chaîne légère de la myosine ; NO : monoxyde d'azote ; Gi/Gk : protéines G ; AMPc : adénosinemonophosphate cyclique ; PKA : protéine kinase A

figure 24: Activités cholinergiques comparées des récepteurs muscariniques

4.5 Activités neuropharmacologiques spécifiques de la scopolamine

L’administration de scopolamine a été suggérée comme modèle psychopharmacologique dans la maladie d’Alzheimer et autres démences neurodégénératives. Elle induirait un état d’amnésie passagère et des modifications électrophysiologiques comparables à celles observées chez les patients atteints de la maladie d’Alzheimer (MA). De plus, des études chez le rat montrent que la scopolamine stimule l’activité de l’acétylcholinestérase dans l’hippocampe et le cortex préfrontal, ce qui se rapproche des anomalies moléculaires retrouvées dans la MA et autres démences. La scopolamine exerce aussi des effets non anticholinergiques, elle entraîne notamment le métabolisme énergétique mitochondrial et réduit le niveau d’ATP dans le cortex cérébral, en interférant avec la cascade enzymatique des purines, elle entraîne une perte de mémoire [23].

4.6 Pharmacologie comparée de l’atropine et de la scopolamine

Atropine et scopolamine sont rapidement et complètement absorbées par le tractus gastro-intestinal mais seulement partiellement par la peau saine ou lésée. Une fois dans la circulation, atropine et scopolamine peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour exercer leurs effets sur le SNC. Toutefois, leur action n'est pas la même sur tout l'organisme, et l'intensité des effets produits varie. Ceci provient en partie d'une différence de sensibilité des terminaisons nerveuses. Il a été démontré que la scopolamine exerce plus d'effets sur le SNC, les yeux et les sécrétions glandulaires que l'atropine, ceci est du à un caractère basique plus faible de la scopolamine ($pK_a = 7,53$) par rapport à l'atropine ($pK_a = 9,56$). Même si les effets périphériques de l'atropine et de la scopolamine sont analogues, il a été établit que l'atropine entraînait des effets plus intenses et plus prolongés notamment sur la tachycardie et autres fluctuations cardiovasculaires, sur la diminution du péristaltisme intestinal et sur la relaxation du muscle lisse bronchique ; ceci provient de la présence d'une amine tertiaire, non ionisée à pH physiologique permettant ainsi le passage plus aisé de la BHE [23].

4.7 Pharmacomodulation des alcaloïdes tropaniques

Depuis que l'on connaît les structures chimiques de l'atropine et de la scopolamine ainsi que leur mode d'action sur les récepteurs muscariniques, un certain nombre de molécules issues de la pharmacomodulation ont été mises sur le marché.

L'homoatropine (Isopto homoatropine*, Homoatropine Faure*) (figure 25) est un ester semi-synthétique de l'acide tropique et d'un acide racémique : l'acide mandélique [18, 26].

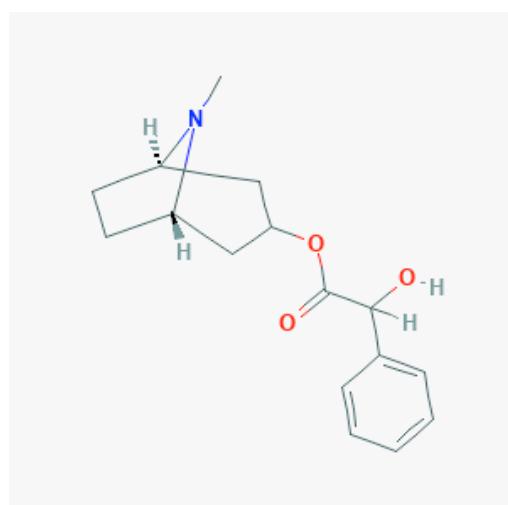


figure 25: l'homoatropine

Le tropicamide (Mydriaticum *, Tropicamide Faure *) est une amide de l'acide tropique possédant un azote hétérocyclique inclus sous forme d'une pyridine mimant le noyau tropane et exerçant une action sélective sur les récepteurs M4 [18, 26] (figure 26).

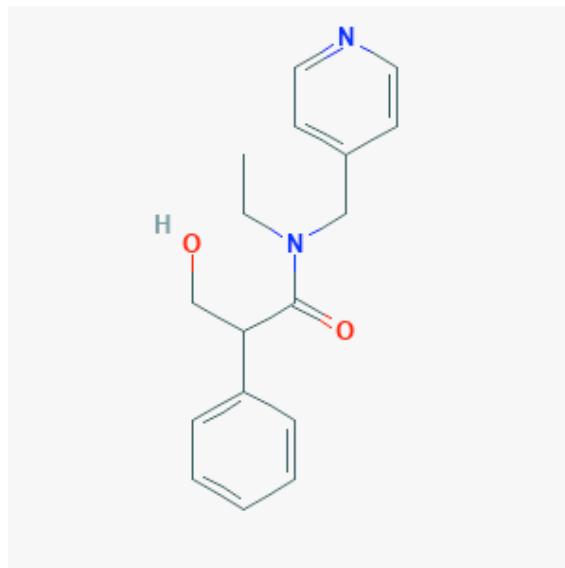


figure 26: le tropicamide

Le cyclopentolate (Skiacol*) est un ester d'un acide dit tropique-like avec un alcool aminé ressemblant à la choline (Figure 27). Ces 3 molécules sont utilisées en collyres mydriatiques [18, 26].

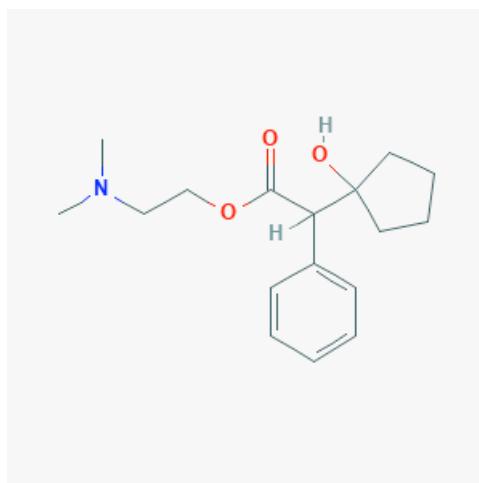


figure 27: le cyclopentolate

Le glycopyrronium (Trimbow*, Ultibrow Breezhaler*, Seebri Breezhaler*) (figure 28) possède un atome d'azote quaternaire inclus dans un cycle pyrrolidine et une « partie acide » similaire à celle du cyclopentolate, il est utilisé en prémédication pour l'inhibition des sécrétion salivaires et bronchiques [18, 26].

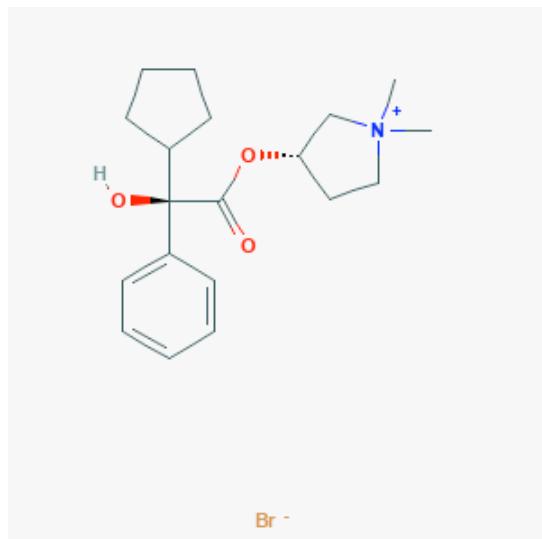


figure 28: le glycopyrronium [5]

Le butylbromide d'hyoscine (ou butylscopolamine ou butylbromure de scopolamine, Bucospan*) est un antispasmodique intestinal synthétisé à partir de la scopolamine par quaternisation de la fonction amine par un groupement butyl bromide [18, 26] (figure 29).

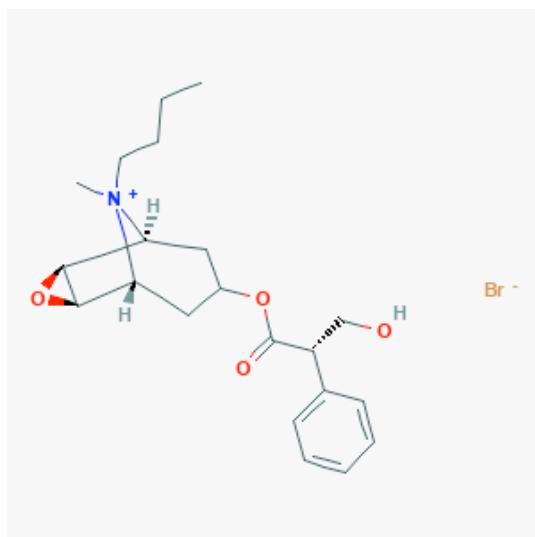


figure 29: le butylbromide d'hyoscine

La quaternisation des alcaloïdes tropaniques par N-alkylation doit être réalisée de telle sorte à ce que le groupement alkyl introduit doit se rapprocher de la position équatoriale.

D'autres antispasmodiques sont présents sur le marché, parmi lesquels la dihexyvérine (Spasmodyx*) (Figure 30) indiquée dans le traitement d'appoint du spasme digestif douloureux [18, 26].

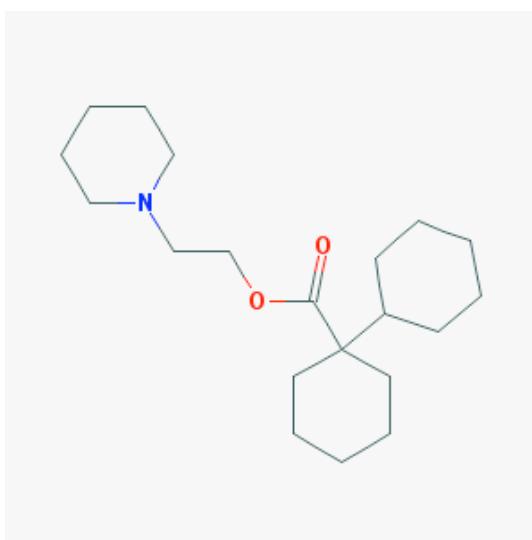


figure 30: la dihexyvérine

On trouve aussi le méthylsulfate de tiémonium (Viscéralgine*, Viscéralgine Forte*, Colchimax) (figure 31) comme antispasmodique indiqué dans le traitement des manifestations douloureuses aigues liées à des troubles digestifs, des voies bilaires et des voies urinaires, de troubles gynécologiques [14,18].

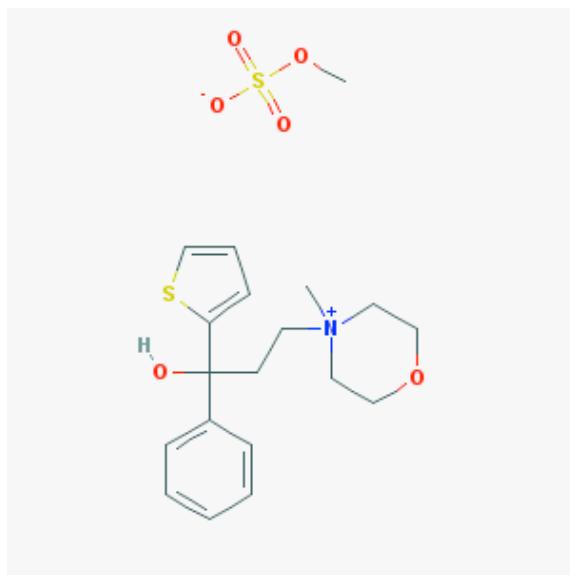


figure 31: le méthylsulfate de tiémonium

Le bromure d'ipratropium (Atrovent*, Bronchodual* en association au formotérol) (figure 32) est synthétisé à partir de la noratropine par isopropyl et méthylalkilations successives. Ce principe actif est utilisé comme bronchodilatateur anticholinergique sous forme inhalée dans le traitement des bronchopathies obstructives chroniques et l'asthme et dans les rhinites pour les spécialités en association [18, 26].

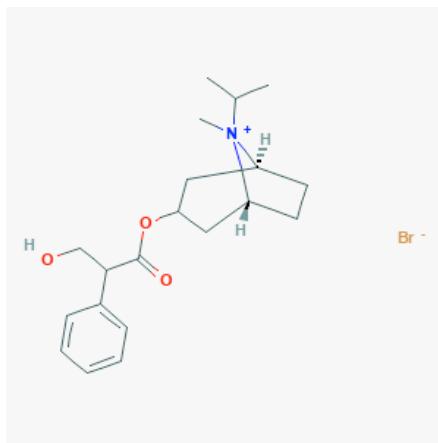


figure 32: le bromure d'ipratropium

Le bromure de tiotropium (Spiriva*, Spiriva Respimat*, autres spécialités unidoses pour nébulisation à 0,25 mg/2ml, 0,5 mg/2ml et 0,25 mg/ml) (figure 33) est un dérivé ammonium quartinaire de la scopolamine, il exerce une action sélective sur les récepteurs M3, il est plus

récent et a une durée d'action plus longue, il est indiqué dans les bronchopneumopathies obstructives et l'ashme [18, 26].

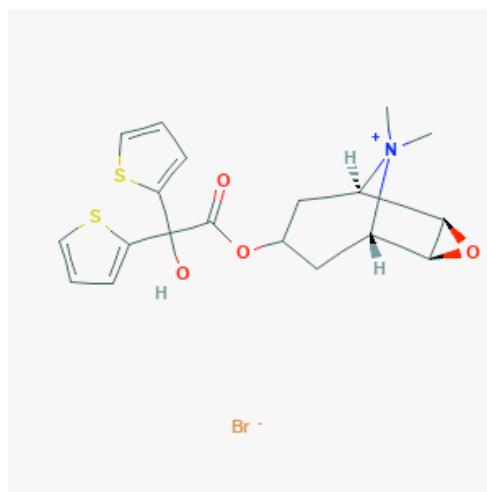


Figure 33 : le bromure de tiotropium

La benzatropine ou (mésilate de benzatropine ou benzatropine) (Cogentin*) (figure 34) est un ester de la tropine utilisé au Canada comme anticholinergique dans la maladie de Parkinson (MP), il peut également inhiber la recapture de la dopamine au niveau des synapses et ainsi corriger le déficit caractéristique de la MP [18, 26].

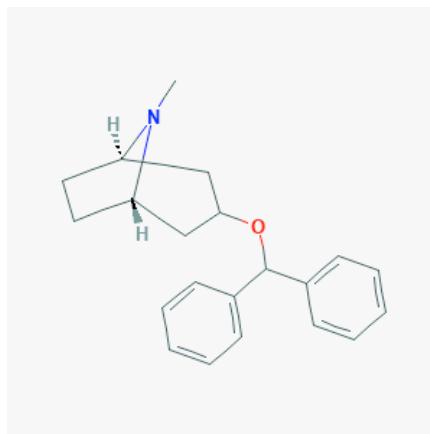


figure 34: la benzatropine

D'autres dérivés se sont révélés utiles dans le traitement de la MP vraie ou induite par les neuroleptiques (akatisie), il s'agit du bipéridène (Akineton*) (figure 35), du trihexyphénidyle (Artane*, Parkinane*) (figure 36) et de la tropatépine (Lepticur*) (figure 37), ces trois molécules sont surtout actives sur les tremblements [25, 26].

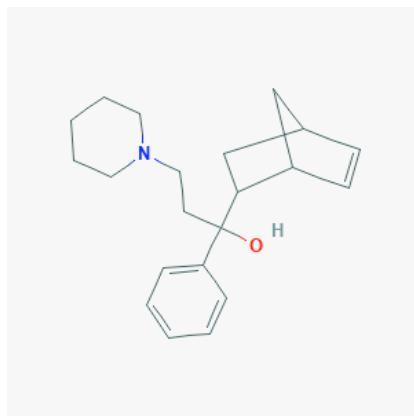


figure 35: le bipéridène

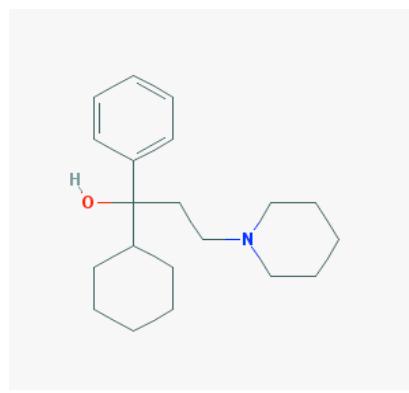


figure 36: le trihexyphénidyl

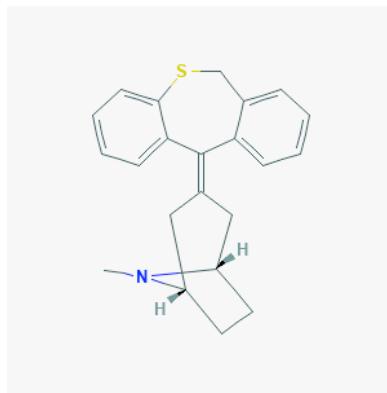


figure 37: la tropatépine

L'incontinence urinaire par hypertonie vésicale peut être prise en charge par une molécule antagoniste sélective des récepteurs M3 : la solifénacine (Vésicare*) (figure 38) [25, 26].

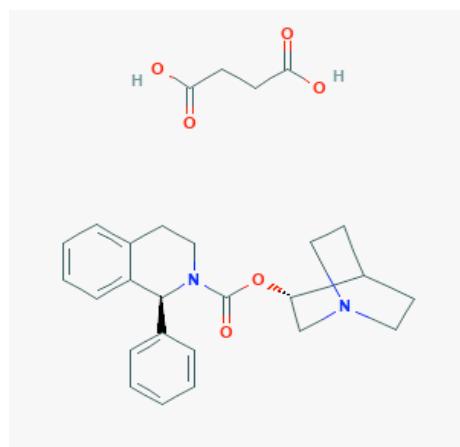


figure 38: le succinate de solifénacine

5 Utilisations thérapeutiques des alcaloïdes tropaniques sous leur forme native [26]

5.1 Utilisations de l'atropine en collyre

Différentes spécialités utilisées en ophtalmologie sont disponibles sur le marché. En France on trouve le sulfate d'Atropine Alcon * sous forme de flacons de 10 ml aux concentrations de 0,3%, 0,5% et 1% ; l'Atropine Faure * à 1% en unidoses de 0,4 ml.

5.1.1 Indications thérapeutiques de l'atropine collyre

- Traitement des inflammations uvéales : uvéites antérieures (iritis et iridocyclites) et postérieures.
- Cyclopégie pour réfraction (indispensable chez l'enfant strabique) en particulier en présence d'un strabisme accommodatif.

- Dans certains cas, utilisation pour réaliser une pénalisation optique dans le traitement de l’amblyopie (différence d’acuité visuelle entre les 2 yeux qui ne peut être expliquée par une lésion organique) en particulier unilatérale.
- Les spécialités à 1% sont réservées à des visées diagnostiques (dilatation pupillaire pour examen au cabinet d’ophtalmologie).

5.1.2 Posologies [26].

Chez l’adulte 1 à 2 gouttes 2 à 4 fois par jour. La dose maximale chez l’enfant de 30 mois à 15 ans correspond à l’instillation de 3 fois 2 gouttes d’atropine à 0,3% par 24h.

Les recommandations stipulent que l’atropine 1% est réservée à l’adolescent de plus de 12 ans et à l’adulte.

5.1.3 Contre-indications [26].

On retrouve essentiellement : hypersensibilité à l’atropine ou à l’un des excipients, risque de glaucome par fermeture de l’angle, allaitement. Le passage de l’atropine dans le lait maternel peut entraîner un surdosage chez le nourrisson avec des signes de toxicité neurologique. De plus, l’atropine diminue la sécrétion lactée. Si l’utilisation d’atropine s’avère indispensable pour la mère, l’allaitement devra être interrompu.

5.1.4 Effets indésirables [26]

5.1.4.1 Effets indésirables oculaires

- Risque de glaucome aigu par fermeture de l’angle irido-cornéen
- Mydriase gênante, troubles de l’accommodation prolongée
- Irritation locale, picotements, possibilité de réactions allergiques

5.1.4.2 Effets indésirables systémiques

L’atropine en collyre peut passer dans la circulation générale et entraîner des effets indésirables systémiques, particulièrement chez l’enfant et le sujet âgé. Les effets indésirables

systémiques sont essentiellement neurologiques et psychiatriques : agitation, confusion, hyperexcitabilité ou somnolence brutale, parfois convulsions et hallucinations.

D'autres signes d'imprégnation systémique se rencontrent : rougeur de la face, tachycardie, sécheresse buccale, fièvre chez l'enfant (parfois sévère en cas de surdosage), constipation particulièrement chez le sujet âgé et distension abdominale, iléus voire occlusion chez le nouveau-né et le prématuré.

La déclaration d'effets indésirables suspectés peut être faite auprès de l'ANSM et des centres régionaux de Pharmacovigilance. Afin d'éviter les effets systémiques induits par le passage d'atropine dans la circulation générale par les voies lacrymales et par ingestion orale, il est recommandé surtout chez le patient âgé et chez l'enfant de comprimer l'angle interne de l'œil durant 1 minute après chaque instillation et d'essuyer l'excédent sur la joue.

5.1.5 Surdosage [26]

Le surdosage intervient lors de l'instillation répétée du collyre en dehors des intervalles d'administration recommandés ainsi que lors de l'ingestion accidentelle du flacon. Les signes, rougeur de la face, sécheresse buccale et mydriase, aident au diagnostic. La gravité de l'intoxication est liée aux signes neurologiques et psychiatriques tels que les convulsions, les délires voire le coma.

5.1.6 Pharmacodynamie [26]

L'atropine collyre appartient à la classe des mydiatiques et cycloplégiques anticholinergiques. Elle bloque les réponses aux stimulations cholinergiques du sphincter iridien et du muscle ciliaire responsable de l'accommodation, elle produit ainsi une dilatation de la pupille (mydriase) et une paralysie de l'accommodation.

5.2 Utilisations de l'atropine sous forme injectable [26]

La spécialité se présente sous la forme d'un soluté limpide et incolore injectable par voie intraveineuse (IV) ou intra musculaire (IM) contenant du sulfate d'atropine à une concentration de

2 mg/ml ; conditionnée en ampoule-bouteille de 20 ml et possédant un pH stabilisé entre 3,5 et 4,5.

5.2.1 Indication du sulfate d'atropine injectable

Le sulfate d'atropine peut être utilisé comme antidote spécifique dans les intoxications aigües par des anticholinestérasiques tels que les insecticides organophosphorés, certains neurotoxiques de guerre et carbamates ; ou par des médicaments parasympathomimétiques ou cholinomimétiques dans un contexte d'urgence ou de catastrophe nécessitant la prise en charge simultanée d'un nombre important de victimes. Son administration se fait obligatoirement sous surveillance médicale. Dans cette indication le sulfate d'atropine existe sous forme d'une spécialité restreinte à la pharmacie centrale des armées [26].

Dans le circuit courant du médicament, on trouve le Sulfate d'Atropine Aguettant* injectable à des concentrations de 0,1 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,25 mg/ml et 0,5 mg/ml ; on trouve également l'atropine Lavoisier* et Renaudin* à 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml et 1 mg/ml. Son utilisation est restreinte à des indications d'anesthésie, réanimation et à la pratique de la médecine d'urgence (cardiologie et prise en charge des douleurs sévères) :

- Bloc auriculo-ventriculaire
- Bradycardie sinusale
- Bradycardie vagale
- Colites hépatiques
- Colites néphrétiq[ue]ues
- Douleurs spasmodiques des voies digestives [27]

5.2.2 Posologies [26]

Chez l'adulte, la dose est de 2mg d'emblée initialement et chez l'enfant 0,05 à 0,1mg/kg , cette dose doit être répétée à une fréquence déterminée par les signes de sévérité jusqu'à obtention des signes de blocage muscarinique dont l'assèchement des sécrétions, levée de la bronchoconstriction et une légère augmentation de la fréquence cardiaque.

5.2.3 Contre-indications [26]

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Glaucome à angle fermé
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréto-prostatiques
- *Myasthenia gravis* sauf si administrée en association avec un anticholinestérasique.
- Achalasie de l'œsophage
- Dernier mois de grossesse et allaitement (passage dans le lait maternel avec risque de neurotoxicité du nourrisson, inhibition de la lactation).

5.2.4 Effets indésirables [26]

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont dûs à l'action de l'atropine sur les récepteurs muscariniques et, à haute dose, à son action inhibitrice des récepteurs nicotiniques (canaux sodiques ligand-dépendants). Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

- Affection du système immunitaire : anaphylaxie
- Affections du système nerveux : nervosité, confusion mentale et à des doses plus élevées, hallucinations, agitations, délires.
- Affections oculaires : dilatation des pupilles accompagnée d'une perte d'accommodation et de photophobie, diminution des sécrétions lacrymales, augmentation de la pression intra-oculaire par diminution de l'élimination de l'humeur aqueuse (rétrécissement de l'angle irido-cornéen) .
- Affections cardiaques : tachycardie, palpitations, arythmies.
- Affections vasculaires : rougeurs
- Affections respiratoires, thoraciques et médiasténales : épaississement des sécrétions bronchiques
- Affections gastro-intestinales : sécheresse buccale, nausées, vomissements, constipation,
- Affections du rein et des voies urinaires : rétention urinaire
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : sécheresse cutanée
- Troubles généraux : soif.

5.2.5 Surdosage [26]

Le surdosage peut être évoqué par la concomitance de rougeur et de sécheresse cutanée, dilation des pupilles, sécheresse de la bouche et de la langue, tachycardie et tachypnée,

hyperthermie, nausées et vomissements. Les symptômes de la stimulation du SNC incluent agitation, confusion, hallucinations, réactions paranoïaques et psychotiques, troubles de la coordination, délires, parfois convulsions. En cas de surdosage grave, une dépression du SNC peut survenir accompagnée d'un coma, d'une insuffisance circulatoire et respiratoire et d'un décès. Le traitement est symptomatique et les voies respiratoires doivent être maintenues dégagées. Le diazépam peut être administré pour contrôler l'excitation et les convulsions mais le risque de dépression du SNC doit être pris en compte.

5.2.6 Pharmacodynamie [26]

Le sulfate d'atropine sous forme injectable appartient à la classe pharmacothérapeutique des antidotes. C'est un agent antimuscarinique, antagoniste de l'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses post-ganglionnaires, affectant par conséquent les récepteurs des glandes exocrines, du muscle lisse, du muscle cardiaque, et du SNC. Les effets périphériques incluent une diminution de la production de salive, de la transpiration, des sécrétions nasales, lacrymales et gastriques, une diminution de la motilité intestinale. L'atropine augmente la fréquence sinusale et la vitesse de conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire. La fréquence cardiaque est augmentée mais avec une possible bradycardie initiale. Elle inhibe également les sécrétions des voies respiratoires et provoque une relaxation du muscle lisse bronchique responsable d'une bronchodilatation.

5.2.7 Pharmacocinétique [26]

Après administration intraveineuse, le pic d'augmentation de la fréquence cardiaque est atteint au bout de 2 à 4 minutes. Les pics de concentration plasmatique après injection intramusculaire sont atteints au bout de 30 minutes, bien que l'effet maximum sur le cœur, la transpiration et la salivation puissent survenir 1 heure après l'administration IM.

Les taux plasmatique après administration IV et IM sont comparables au bout d'une heure et l'atropine est largement distribuée au sein de l'organisme, elle traverse la BHE et la barrière placentaire.

Jusqu'à 50% de la dose est liée aux protéines et la demi-vie d'élimination est d'environ 2 à 5 heures. Elle peut être doublée chez les enfants de moins de 2 ans et les sujets âgés, ce qui peut expliquer qu'ils soient plus sensibles à l'atropine avec un risque accru d'effets indésirables.

L'atropine est partiellement hydrolysée par les cytochromes P450 hépatiques et excrétée dans les urines sous forme de médicaments inchangés et de métabolites. Environ 50% de la dose est excrétée dans les 4 heures et 90% en 24 heures.

5.3 Utilisation de la scopolamine en dispositif transdermique [26]

La spécialité pharmaceutique Scopoderm TTS* contient exactement 1,55 mg de la scopolamine base répartie entre deux compartiments du dispositif transdermique : un réservoir contenant 1,31 mg de principe actif (PA) (compartiment de diffusion lente) et l'adhésif en contenant 0,23 mg (compartiment délivrant une dose de charge), la membrane laminaire en est dépourvue.

5.3.1 Indications

- Prévention des symptômes du mal des transports
- Traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires.

5.3.2 Posologie

Dans la prévention du mal des transports, le dispositif doit être appliqué derrière l'oreille à un endroit sain, sec et dépourvu de cheveux, la veille au soir pour un départ matinal ou le plus longtemps possible avant le départ, en moyenne 6 à 12 heures. Le dispositif sera retiré dès la fin du voyage. La pose d'un dispositif est suffisante pour assurer une protection durant 72 heures. En cas de voyage prolongé, il est possible d'appliquer un second patch mais derrière l'autre oreille. Les effets peuvent subsister plus de 12 heures après le retrait du patch.

En soins palliatifs, le traitement débute par la pose d'un patch et en fonction de la tolérance et de l'efficacité il peut être réévalué toutes les 24 heures avec une possible pose simultanée de 2 à

3 patch en concomitance. Dès lors, il faudra prendre en compte la notion de doses cumulées et la modification de la vitesse de diffusion, plus élevée au premier patch qu'à la pose du troisième. Il faut éviter de toucher le dispositif après la pose et se laver soigneusement les mains après chaque contact. En cas de décollement spontané, il convient de mettre en place un nouveau dispositif.

5.3.3 Contre-indications

- Risque de glaucome par fermeture de l'angle
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréto-prostatiques
- Enfants de moins de 15 ans
- Hypersensibilité à la scopolamine.

Dans certains cas, notamment chez le sujet âgé un état confusionnel et des hallucinations visuelles peuvent survenir, dès lors le patch devra être immédiatement retiré et si les symptômes persistent un traitement symptomatique devra être instauré. De même, chez les sujets âgés présentant une sténose du pylore, des atteintes métaboliques, hépatiques ou rénales ou d'élévation de la pression intra-oculaire, devront faire l'objet d'une surveillance particulière.

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long court par des fortes doses de médicaments anticholinergiques, des signes digestifs à titre de distension abdominale et ileus méconial ont été rarement décrits. De fait, il semble préférable de limiter les doses et la durée du traitement durant la grossesse. De faibles traces du PA se retrouvent dans le lait maternel mais en raison de la marge thérapeutique étroite et de la longue demi-vie, l'allaitement est déconseillé.

5.3.4 Effets indésirables [26]

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on trouve une sécheresse passagère de la bouche, au niveau de l'œil on peut constater des troubles de l'accommodation en raison d'une mydriase (parfois unilatérale en particulier lorsque des traces de PA restées sur les doigts parviennent aux yeux). Exceptionnellement, la mydriase peut provoquer un glaucome aigu en particulier en cas d'étroitesse de l'angle irido-cornéen.

Les effets sur le SNC sont limités et on trouve des troubles de la mémoire et des capacités de concentrations, agitation, vertiges, désorientation, confusion, hallucinations.

Au niveau de la peau peuvent être observées des réactions cutanées localisées et très exceptionnellement des exanthèmes généralisés.

Les effets atropiniques habituels sont une hyperviscosité des sécrétions bronchiques, la constipation, des troubles de la miction. Au retrait du dispositif, des réactions paradoxales ont pu être observées comme des vertiges, nausées, vomissements, troubles de l'équilibre et céphalées.

Du fait de la diffusion lente de la scopolamine sous forme patch, le risque d'effets indésirables systémiques est faible ainsi que le risque de surdosage qui ne provient que lors de l'application de dispositifs surnuméraires.

5.3.5 Pharmacocinétique [26]

Le dispositif transdermique permet le passage contrôlé du PA au travers la peau dans la circulation générale. *In vivo*, le patch délivre en moyenne 1 mg/72h. Si la vitesse de délivrance est constante de la 24^{ème} à la 72^{ème} heure donnant des taux plasmatiques en plateau allant de 0,17 à 0,33 nmol/l, elle est en revanche nettement plus élevée pendant les 24 premières heures en raison d'une dose de charge de scopolamine dans la couche adhésive.

La vitesse d'excrétion urinaire entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure est voisine de celle de la perfusion IV. La quantité de substance se trouvant dans l'organisme diminue lentement à environ un tiers de la valeur précédente (vitesse d'excrétion urinaire moyenne entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure), au cours des 24 heures qui suivent le retrait, car la scopolamine encore présente dans la peau, diffuse dans la circulation générale.

5.4 Utilisation de la scopolamine en solution injectable [26]

En solution injectable IM, IV ou SC, la scopolamine se trouve sous forme de sel de butylbromure à une concentration de 20 mg/ml dans Scoburen*. On trouve également un sel de bromhydrate de scopolamine Cooper* en injection SC à un dosage de 0,5 mg/2ml.

5.4.1 Indications

- Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
- Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie
- Traitement en soins palliatifs de l’occlusion intestinale
- Traitement en soins palliatif des râles agoniques liés à l’encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétion salivaire.

5.4.2 Posologie

La posologie dépend directement de l’indication. Dans le traitement des douleurs aiguës liées à des troubles fonctionnels du tube digestif, des voies biliaires et en gynécologie ; une ampoule en perfusion intraveineuse chez adulte ; l’injection pourra être renouvelée par IM, IV ou SC dans la journée. Pour les enfants de plus de 5 ans ; une demi ampoule par voie IM, et un quart d’ampoule en dessous de 5 ans ; l’injection IM pourra être renouvelée une fois au cours de la journée.

Dans le traitement de l’occlusion intestinale en soins palliatifs, la posologie usuelle est comprise entre 40 et 80 mg/jour en perfusion continue (IV ou SC) soit 3 à 4 ampoules réparties par 24 heures pendant 3 jours.

Dans le traitement des râles agoniques en soins palliatifs, on utilise l’injection SC de 0,2 à 2,4 mg de scopolamine base par 24 h, soit 2 à 7 ampoules de bromhydrate de scopolamine. Dans tous les cas la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

La scopolamine, même à faible dose, peut constituer un facteur précipitant d’un délire en association à d’autres facteurs favorisants chez les sujets traités en soins palliatifs, il convient de s’assurer après la première injection que le patient ne présente pas d’altérations des fonctions cognitives, d’agitations ou d’hallucinations avant de renouveler l’injection.

5.4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l’un des constituants
- Risque de glaucome par fermeture de l’angle

- Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréto-prostatiques

Comme chez les patientes enceintes traitées par l'atropine, les nouveau-nés peuvent présenter des signes d'atteintes digestives comme une distension abdominale et un ileus méconial nécessitant une surveillance particulière dès la naissance. La grossesse constitue donc une contre-indication relative. A *contrario*, le passage dans le lait maternel de la scopolamine ainsi que son action inhibitrice sur la lactation contre-indique formellement son emploi durant l'allaitement.

5.4.4 Effets indésirables

- Sécheresse buccale
- Epaississement des sécrétions bronchiques
- Diminution de la sécrétion lacrymale
- Troubles de l'accommodation
- Tachycardie, palpitations
- Constipation
- Rétention urinaire
- Excitabilité
- Irritabilité
- Confusion mentale chez les sujets âgés.

5.4.5 Surdosage [26]

Les premiers signes de l'intoxication à la scopolamine correspondent aux symptômes d'imprégnation atropinique, à savoir : troubles de l'accommodation, tachycardie, agitation, confusion et hallucinations allant jusqu'au délire et à la dépression respiratoire. Tous ces symptômes nécessitent une surveillance cardiaque et respiratoire en milieu hospitalier.

L'antidote de la scopolamine est la physostigmine : 2 à 3 mg en IM toutes les 2 heures jusqu'au retour des performances cognitives normales.

5.5 Spécialités pharmaceutiques allopathiques contenant de la belladone

Deux spécialités pharmaceutiques existaient, la Gélumaline* (retiré du marché le 24/11/2006) et la Suppomaline* (retiré du marché le 05/02/2007). Ces médicaments contenaient de la poudre de belladone respectivement à hauteur de 0,010 g pour la forme orale et de 0,030 g pour la forme rectale. Toutes les deux étaient indiquées comme antalgique et antipyrrétique en cas de spasme du tractus gastro-intestinal, de dysménorrhées, de douleurs dentaires, de névralgie, de crise migraineuse. La poudre de belladone y était associée à du paracétamol, de la codéine et de la caféine [28].

5.6 Utilisations de la teinture de belladone [29, 30]

De nos jours les poudres et extraits de belladone sont de plus en plus abandonnés. Seules subsistent de rares prescriptions de teinture de belladone sous forme de préparations magistrales.

La teinture de belladone se présente sous la forme d'un liquide vert brunâtre qui se trouble par addition d'eau distillée. Elle est utilisée comme sédatif du spasme du muscle lisse bronchique dans l'asthme, la coqueluche, l'ulcère gastroduodénal, la constipation spasmodique, les névralgies, comme modérateur des sécrétions (sueurs profuses des tuberculeux, la sialorrhée, l'hypersécrétion gastrique), comme sédatif des états parkinsoniens.

Les doses usuelles s'échelonnent de 0,5 g par dose et jusqu'à 2 g par 24h et les doses maximales sont de 2,5 g pour une dose et jusqu'à 5 g pour 24h chez l'adulte. Les posologies infantiles vont de 3 à 6 gouttes par jour chez l'enfant de 0 à 30 mois, et de VI à XV gouttes chez l'enfant de 30 mois à 15 ans (1 g correspond à 55 gouttes).

Les doses d'exonérations sont de 0,25 g par prise et de 5 g au total [29, 30], les dosages et les formes légalement délivrables sont regroupées dans le Tableau n°1.

Belladone	Formes pharmaceutiques ou voies d'administration	Non divisées en prises. Concentration maximale en % (m /m)	Divisées en prise limites par unité de prise en g	Quantité maximale de substance remise au public en g
------------------	---	---	--	---

Extraits	Cigarettes, poudres et trochisques pour fumigation, bougies, crayons, ovules	0	0	0
	Suppositoires	0	0,05	0,30
	Application cutanée	25	0	10
	Autres formes	1,5	0,05	1,5
Feuilles ou racines	Cigarettes, fumigations	0	0	0
	En application cutanée	5	0	20
	Autres formes	1,5	0,05	1,5
Poudre de feuilles ou de racines	Cigarettes, poudres et trochisques antiasthmatiques	0	0	0
	En application cutanée	5	0	20
	Autres formes	1,5	0,05	1,5

0 = forme interdite

Tableau n°1 : formes pharmaceutiques et dosages réglementaires réalisables en préparation magistrales

6 Intoxications d'origine végétale et intoxications à la belladone

6.1 Définitions et données épidémiologiques

6.1.1 Définition OMS d'une intoxication aiguë [31]

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit une intoxication aiguë comme un état consécutif à la prise d'une substance psychoactive et entraînant des perturbations de la conscience, des facultés cognitives, de la perception, du jugement, de l'affect ou du comportement, ou d'autres fonctions et réponses psychophysiologiques.

Les perturbations sont liées aux effets pharmacologiques aigus de la substance consommée et aux réponses acquises vis-à-vis de celle-ci; elles disparaissent avec le temps, avec guérison complète, sauf dans les cas ayant entraîné des lésions organiques ou d'autres complications. Le terme d'intoxication aiguë est très fréquemment utilisé en référence à l'utilisation d'alcool et est équivalent au mot «ivresse» dans le langage courant.

L'intoxication, qui dépend éminemment du type et de la dose de substance prise, est fonction du niveau de tolérance du sujet et d'autres facteurs. Il est fréquent qu'une substance soit prise afin d'atteindre un degré d'intoxication souhaité. L'expression comportementale d'un niveau d'intoxication donné dépend fortement des attentes culturelles et personnelles concernant les effets de la substance en cause.

Dans le cadre de la CIM-10 (10^{ème} révision de la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes), la dénomination «intoxication aiguë» désigne une intoxication revêtant une importance clinique. Parmi les complications possibles, on peut citer : les traumatismes, les fausses routes avec inhalation de vomissements, le *delirium*, le coma et les convulsions, selon la substance consommée et son mode d'administration.

6.1.1.1 Description clinique d'une intoxication aiguë (CIM-10)

Etat transitoire consécutif à la prise d'alcool ou d'une substance psychoactive, caractérisé par des perturbations : de la conscience, des fonctions cognitives, de la perception, de l'affect et du comportement ou d'autres fonctions ou réponses psychophysiologiques.

On ne doit pas faire un diagnostic principal d'intoxication lorsqu'il existe, par ailleurs, des problèmes, plus durables liés à l'alcool ou à d'autres substances psychoactives, par exemple une utilisation nocive pour la santé, un syndrome de dépendance ou un trouble psychotique.

6.1.1.2 Critères diagnostiques pour la recherche (CIM-10)

L'intoxication aiguë dépend habituellement de la dose, sauf chez les individus qui présentent des troubles organiques sous-jacents (par exemple une insuffisance rénale et hépatique) ; dans ces cas, une faible dose, peut suffire à produire une intoxication. On doit également tenir compte du contexte social (par exemple désinhibition lors d'une soirée).

L'intoxication aiguë est un phénomène transitoire : son intensité décroît et ses effets se dissipent progressivement quand le sujet arrête de consommer la substance en cause. La guérison est alors complète, sauf dans les cas ayant entraîné des lésions organiques ou d'autres complications.

La symptomatologie d'une intoxication ne correspond pas toujours aux effets typiques de la substance : des produits sédatifs peuvent entraîner une agitation et une hyperactivité, et les produits stimulants, un comportement introverti et un repli sur soi. Le cannabis et les hallucinogènes peuvent avoir des effets particulièrement imprévisibles.

De nombreuses substances psychoactives peuvent avoir des effets différents selon les doses ingérées. L'alcool peut avoir des effets stimulants à faible dose, entraîner une agitation et une agressivité à des doses plus importantes et être nettement sédatif à des doses élevées.

6.1.2 Données épidémiologiques du centre antipoison de Marseille [32]

Une étude rétrospective des dossiers traités par le centre antipoison de Marseille (CAPM) a été menée du 01/01/2002 au 31/12/2012. L'analyse s'est concentrée sur plusieurs données : l'évolution et la description des requérants, du type de demande et, le cas échéant, des caractéristiques démographiques des patients, des circonstances d'exposition et des classes de produits concernés. Le CAPM draine une large zone avec les régions PACA, Languedoc-Roussillon, Corse et Réunion- Mayotte, soit 8,6 millions d'habitants.

6.1.2.1 Personnes exposées

L'étude a permis de mettre en évidence une nette surreprésentation des enfants de 1 à 4 ans avec 36% des sujets, avec une prédominance du sexe féminin dans toutes les classes d'âge à partir de 10 ans. Plus de 80% des exposés le sont involontairement et plus de la moitié par des accidents domestiques. Les tentatives de suicides représentent l'essentiel des expositions volontaires loin devant les problèmes d'abus, d'addiction et de délinquance. Plus de 2 décès sur 3 surviennent dans un contexte d'intoxication volontaire et notamment un suicide. Les accidents domestiques ne sont responsables que de 5,4% des décès. Malgré une exposition féminine prédominante les taux de décès dans les deux sexes sont comparables.

6.1.2.2 Produits en cause

- 1)** Les spécialités pharmaceutiques : 40,9%
- 2)** Produits domestiques et ménagers : 17,8%
- 3)** Substances chimiques : 9,9 %
- 4)** Produits cosmétiques et d'hygiène : 4,7%
- 5)** Produits phytosanitaires : 4,5%
- 6)** Plantes : 4,4%

Les trois premiers groupes sont les plus cités comme causes de décès pour lesquels une cause toxique n'a pas été exclue. Sur 11 ans d'étude, si chaque année les suicides ont représenté la première cause de décès, les accidents mortels sont visiblement de plus en plus nombreux. Les intoxications par les plantes quant à elles, sont classées en dernières positions et sont dans la quasi-majorité des cas d'origine accidentelle.

6.1.3 Données du centre antipoison de Strasbourg (CAPS) [33, 34]

Le CAPS a réalisé une étude rétrospective des intoxications d'origine végétale (victimes, fréquence, type de végétaux, évolution de l'intoxication) à partir des appels reçus entre janvier 1989 et octobre 2003. L'étude présente les principaux symptômes pouvant être induits par l'ingestion de plantes ou de baies, ainsi qu'une conduite à tenir face aux intoxications. L'étude analyse également en détail une trentaine de plantes connues pour leur toxicité importante (digitale, colchique, belladone) ou en raison de la fréquence de leur citation au cours des appels (gui, coloquinte, laurier-cerise). Le but du travail n'est pas de réaliser un inventaire des plantes toxiques, mais de permettre à un médecin d'avoir une première approche du risque pouvant être lié à l'ingestion d'un végétal et d'avoir connaissance des principales plantes ayant une toxicité cardiaque ou neurologique.

6.1.3.1 Données toxicoo-épidémiologiques

Les végétaux sont à l'origine de 5% des intoxications signalées au CAPS. Une étude rétrospective des appels reçus par le CAPS entre 1989 et 2003 a permis de recenser 4808 intoxications d'origine végétale soit 5% de l'ensemble des cas enregistrés.

Les résultats ont été comparés au rapport annuel de l'Association Américaine des Centres Antipoison (AAPCC) qui incrimine les végétaux dans 3,2% des intoxications.

Dans l'étude de Strasbourg, ces intoxications concernent principalement le jeune enfant qui représente 90% des cas dont 79% d'enfants de moins de 3 ans. Il y a une recrudescence saisonnière automnale (période de fructification). Il s'agit d'intoxications souvent bénignes, en raison, soit de la faible quantité ingérée, soit d'une toxicité peu importante du végétal consommé. Les symptômes sont présents dans 19% des cas et sont digestifs (64%), cutanés (18%), neurologiques (8%) dont 2% de mydriase, oculaires (2%), respiratoires (1%), cardiovasculaires (1%), ou une hyperthermie (5%).

Les intoxications ont principalement lieu au domicile (85%), dans la nature (5%), en collectivité (3%). L'intoxication est accidentelle dans 97% des cas et volontaire dans 2% des cas (suicide, toxicomanie). Les plantes le plus fréquemment incriminées sont : le laurier-cerise, le cotoneaster, l'if, le muguet, le pommier d'amour, le chèvrefeuille, le houx, l'arum, le pyracantha, le dieffenbachia... L'abstention thérapeutique a été préconisée dans 79% des cas. 9% des patients ont été orientés vers leur médecin traitant et 12 % vers une structure hospitalière.

Chez l'adulte, les intoxications par les plantes sont rares et sont le plus souvent en rapport avec un geste suicidaire, une confusion avec une plante comestible au moment de la cueillette ou une consommation de plantes à visée « thérapeutique ». Ces intoxications peuvent être graves avec parfois, un pronostic vital engagé.

Du fait de la très grande diversité des plantes et des baies (la flore européenne compte environ 12000 espèces parmi lesquelles 200 sont réputées toxiques) l'étude du CAPS s'est limitée à environ une trentaine de plantes toxiques communes en France.

6.1.3.2 Symptômes pouvant être induits par l'ingestion de plantes ou de baies

Les intoxications d'origine végétale peuvent occasionner de nombreux signes cliniques. Les signes généraux ne sont pas spécifiques d'une plante ; il peut s'agir de malaise, de soif, d'hyperthermie. L'hyperthermie est présente dans 5% des cas décrits au cours de l'étude du CAPS.

Toutes les plantes peuvent provoquer des troubles digestifs mais certaines manifestations sont dominantes : irritation bucco-pharyngée avec la chélidoine, vomissement avec la bryone, diarrhée avec le colchique.

Dans les troubles cardio-vasculaires on trouve : bradycardie, tachycardie, arythmie ou troubles de la conduction, les plantes fréquemment en cause sont : l'aconit, la digitale, la belladone.

Les troubles neurologiques sont essentiellement représentés par les convulsions, (belladone). Les troubles neuropsychiques (belladone, datura et jusquiame) peuvent être à l'origine d'un délire et d'hallucinations.

Des troubles hématologiques peuvent également être observés : une aplasie médullaire peut apparaître après ingestion des colchiques.

Des troubles rénaux, comme les néphropathies ont été rapportées après ingestion de tisanes chinoises renfermant de l'acide aristolochique.

Un syndrome atropinique peut être observé, il est le plus fréquemment lié à l'ingestion de belladone, datura et jusquiame.

6.1.3.3 Conduite à tenir en cas d'ingestion supposée de baies ou de plantes [33, 34]

6.1.3.3.1 Evaluation du risque

En cas d'ingestion accidentelle, toute la difficulté repose sur l'identification du végétal. En effet, une description téléphonique approximative ne peut pas, sauf exception, permettre une identification précise de la plante. Il convient donc en cas d'ingestion d'une plante non connue, de faire identifier le végétal par un fleuriste, un horticulteur ou un botaniste. La deuxième difficulté est celle de l'appréciation de la quantité susceptible d'avoir été ingérée. Seul un interrogatoire précis des circonstances permet de faire une évaluation approximative de la quantité.

Enfin, la connaissance du délai entre l'ingestion supposée et l'appel téléphonique ou la consultation médicale est également un élément important à prendre en compte. En effet,

l'absence de symptômes 4 heures après l'ingestion supposée de baies toxiques peut faire mettre en doute la réalité de l'ingestion. A l'inverse, la survenue de troubles digestifs au décours d'une ingestion de végétaux signe une intoxication potentielle et doit donc faire préconiser, selon la toxicité du végétal en cause, une surveillance hospitalière. C'est l'ensemble de ces éléments qui permet, avec l'aide d'un centre antipoison, de proposer une conduite à tenir.

6.1.3.3.2 Conduite en milieu hospitalier [33, 34]

L'évacuation digestive peut être préconisée en cas d'ingestion d'une quantité importante d'une plante très toxique. L'évacuation digestive ou lavage gastrique consiste en l'ingestion *via* une sonde d'une grande quantité de solution saline (10 à 15 L d'eau tiède à 4 g/L chez l'adulte et d'un mélange à 50% d'eau tiède et 50% de serum physiologique à hauteur de 100 ml/kg chez l'enfant). Le lavage gastrique reste une méthode controversée, il n'est préconisé que pour les toxiques ingérés depuis moins de 1 h, hormis pour les molécules entraînant une diminution de la motilité gastro-intestinale en particulier celles ayant une activité anticholinergiques (antidépresseurs tricycliques, plantes atropiniques). Dans ce cas, le lavage peut être instauré même plusieurs heures après l'ingestion. Par ailleurs, l'administration de charbon activé par pyrolyse et oxydation (Toxicarb*, Carbomix*) peut être proposée à hauteur de 50 g chez l'adulte et 1g/kg chez l'enfant, en cas de l'ingestion d'une quantité importante de plantes toxiques ou très toxiques. Les indications du lavage gastrique et/ou de l'administration de charbon activé doivent être discutées au cas par cas selon le délai, la toxicité du végétal et les signes cliniques.

Dans la majorité des cas, il convient d'assurer une simple surveillance clinique ; en fonction de la toxicité du végétal, un monitoring cardiaque ou une surveillance biologique peuvent être nécessaires. Le traitement est le plus souvent symptomatique : anticonvulsivant, réhydratation...

6.1.4 Données du centre suisse d'information toxicologique (CSIT)

Depuis sa création, le CSIT (renommé Toxinfo depuis 2015) a enregistré 24950 appels pour contact ou ingestion de plantes toxiques. Dans 99,4% des cas, l'évolution clinique n'était pas connue, asymptomatique ou avec symptômes mineurs (ne nécessitant pas d'hospitalisation).

Des empoisonnements imputables à des plantes ont été rapportés dans 152 cas, une analyse détaillée a été possible dans 135 cas (23 enfants et 112 adultes) incluant 5 cas létaux. Parmi les 24 plantes incriminées, on retrouve la belladone dans 42 cas, soit 27,63% des cas produisant les symptômes les plus sévères : syndrome anticholinergique, psychose, convulsion, coma.

Dans leur étude, Schneider *et al* ont décrit 8 personnes intoxiquées par des baies de belladone mûres. Trois des cinq adultes impliqués affichaient un état de delirium avec des hallucinations visuelles, un patient tomba dans le coma et eu recours à une ventilation assistée. Quatre enfants et un adulte montrèrent de légers symptômes anticholinergiques périphériques [35, 36].

6.1.5 Données du centre national des poisons du Royaume-Uni [37]

Des données recueillies par le centre national des poisons du Royaume-Uni ont été examinées quant à l'exposition à la belladone (baies et autres parties de la plante) d'enfants de moins de 16 ans. De 2007 à 2011, 62 enquêtes spécifiques du centre national des poisons de patients exposés. Ces enquêtes permirent de déterminer un âge moyen d'intoxication à 3,7 ans et donnèrent une liste des principaux symptômes rencontrés avec une valeur relative attachée à chacun. Ces symptômes sont regroupés dans le tableau n°2 qui montre une nette prédominance des expositions asymptomatiques (75,8%).

Symptômes	Valeur absolue	Valeur relative
Asymptomatique	n = 47	75,8%
Somnolence/ fatigue	n = 5	8 %
Confusion/ delirium	n = 5	8 %
Mydriase	n = 4	6,4 %
Hallucination	n = 4	6,4 %

Agitation	n = 2	3,2 %
Nausée	n = 2	3,2 %
Tachycardie	n = 2	3,2 %
Paresthésie	n = 2	3,2 %
Palpitation	n = 1	1,6 %
Douleur abdominale	n = 1	1,6 %

Tableau n°2 : principaux symptômes rencontrés au cours des intoxications à la belladone (données britanniques) [37]

6.1.6 Plantes toxiques et automédication [38]

Si l'utilisation traditionnelle des plantes dans un but thérapeutique peut être considérée par le grand public comme une « médecine douce », elle n'en reste pas moins responsable d'accidents parfois graves.

Les plantes médicinales sont sources de remèdes sous plusieurs formes :

- Elles sont utilisées sous une forme simple telles que tisanes, poudres, extraits et peuvent alors revendiquer une utilisation traditionnelle
- Elles permettent l'obtention d'extraits standardisés qui entrent dans la formule de médicaments ou de compléments alimentaires.
- Elles servent à l'extraction ou à l'isolement de principes actifs.

La prescription médicale et la dispensation de phytothérapie sont rarement responsables d'accidents. Les accidents survenus le sont suite à la consommation en automédication de phytomédicaments provenant de Drug Store (fréquents au Royaume-Uni), d'herboristerie ou de magasins diététiques.

La mode des produits naturels est telle que de nombreuses plantes sont proposées au public, hors système de santé. Les drogues végétales empruntées à des traditions médicales autres que celles connues en France ou des drogues inscrites à d'autres Pharmacopées, alimentent les marchés parallèles. Parmi les accidents les plus connus, on a pu voir la substitution de racine de Bardane (*Lappa major*) par des racines de belladone, conduisant à des effets nocifs graves.

6.2 Le toxidrome anticholinergique [39]

6.2.1 Symptomatologie du toxidrome anticholinergique

Le toxidrome anticholinergique résulte du blocage des récepteurs cholinergiques par des médicaments tels que l'atropine, agissant au niveau du SNC, SNP ou des deux. De très nombreuses substances, médicaments, plantes (datura, belladone), champignons, possèdent des principes actifs à effet anticholinergique marqué.

Le délai d'apparition des signes cliniques varie de 1 à 4 heures. Le toxidrome est caractérisé par une encéphalopathie anticholinergique qui est la même pour toutes ces substances à effet atropinique et dont la gravité peut engager le pronostic vital chez l'homme et surtout chez l'enfant en raison de la fréquence des convulsions.

Les manifestations neuropsychiques associent confusion, hallucination, délire, dysarthrie, mydriase bilatérale symétrique, tremblements accentués lors des efforts, agitations et parfois mouvements tonicocloniques posant le problème de diagnostic différentiel avec des convulsions. Dans les formes graves, les signes neurologiques sont dominés par le coma, l'agitation et des convulsions précoces et répétées qui font la gravité du syndrome.

Les signes neurovégétatifs comprennent outre la mydriase, une sécheresse de la peau qui est rouge mais sèche, une sécheresse des muqueuses remarquée au niveau de la bouche : on parle de « langue rôtie », une rétention d'urine, source d'agitation supplémentaire chez un sujet confus, une constipation et une tachycardie sinusale entre 90 et 150 battements par minute. L'augmentation de la fréquence cardiaque n'est pas obligatoirement très marquée, en revanche l'effet anticholinergique induit une abolition de la variabilité spontanée de la fréquence cardiaque qui reste à sa valeur tant que dure l'intoxication. Des effets propres et de l'agitation résultent une fièvre dont l'importance peut être préoccupante (supérieure à 39°C).

Devant un tel syndrome anticholinergique, il faut rechercher en priorité l'association d'un toxidrome stabilisant de membrane qui augmente la gravité en rajoutant ses troubles cardiovasculaires. Les médicaments fréquemment incriminés sont les antidépresseurs tricycliques, les phénothiazines, l'atropine et ses nombreux dérivés, les antihistaminiques de première génération, l'alimémazine, les antiparkinsoniens et les collyres à l'atropine en ingestion

accidentelle ou volontaire. Certaines plantes telles que le datura, détourné comme hallucinogène, sont aussi à l'origine de ce syndrome.

Il existe des antidotes appartenant par la famille des inhibiteurs réversibles des cholinestérases mais dont l'utilisation fait l'objet de discussions. La normalisation des symptômes survient dans les minutes qui suivent l'injection intraveineuse d'un tel antidote : la rivastigmine. Ce principe actif possède un effet remarquable mais éphémère sur l'encéphalopathie et la tachycardie ; son effet disparaît en 20 min alors que l'intoxication dure plusieurs heures.

6.2.2 Atropine, solanacées et mydriatiques

L'intoxication par ces substances est particulièrement sévère chez l'enfant (absorption accidentelle de collyre) chez lequel les manifestations délirantes et les convulsions sont au premier plan ; elle est peu fréquente et plus bénigne chez l'adulte. Le Tableau n°3 regroupe les différentes doses toxiques d'alcaloïdes tropaniques chez l'adulte et l'enfant

Substance	Doses thérapeutiques (g)	Doses toxiques chez l'adulte (g)	Doses toxiques chez l'enfant (g/kg)
atropine	0,00025-0,001	0,005	0,0001
Belladone (voir teneur en atropine base)	0,00025-0,001	0,005	0,0001
Scopolamine (Hyoscine)	0,0003-0,001	0,004	0,0001
Hyoscine butyrbromide	0,010-0,060	0,300	0,001
Hyoscine methobromide	0,003-0,001	0,004	0,0005

Hyocine sulfate	0,003-0,001	0,004	0,0005
Jusquiame	Voir teneur en atropine, hyoscine		
Datura	Voir teneur en atropine, hyoscine		

Tableau n°3 : Comparaison doses thérapeutiques et doses toxiques des alcaloïdes tropaniques et de leurs sels [39]

La mydriase avec paralysie de l'accommodation est le premier symptôme de l'intoxication, avec la sécheresse des muqueuses. Elle peut être suivie d'un état d'excitation croissante, avec agitation extrême, confusion, hallucinations et désorientation réalisant un véritable tableau de délire, parfois même avec clonies, mouvements choréiformes et convulsions.

L'hyperventilation et une tachycardie sinusale dépassant 150/min, l'hyperthermie pouvant atteindre 41°C, la rougeur de la face et du cou complètent le tableau. A un degré de plus, survient une dépression du SNC avec coma volontiers convulsif et risque d'apnée. Le pronostic est assez réservé chez l'enfant.

Le traitement est essentiellement symptomatique : décontamination primaire (lavage gastrique, administration de molécules absorbantes), réhydratation et rééquilibration hydroélectrolytique, sédation par les benzodiazépines. L'agitation doit faire rechercher une rétention urinaire aiguë chez ces patients confus. Refroidissement par des moyens physiques en cas d'hyperthermie. Les convulsions sont réduites par les benzodiazépines. Une dépression sévère du SNC ou la nécessité d'une sédation importante peuvent imposer une assistance respiratoire après intubation trachéale. Le traitement des effets cardiovasculaire est possible par l'emploi de drogues vasoactives en évitant les antiarythmiques de la classe IA de Vaughan-Williams (hydrquinidine ou Serecor*, disopyramide ou Rythmodan*).

6.2.3 Effets cliniques induits par l'administration d'atropine [40]

Les effets cliniques de l'administration d'atropine dépendent essentiellement de la dose absorbée et de la voie d'administration. Il existe une importante variabilité individuelle ou idiosyncrasie, certains patients, tels que les sujets atteints de trisomie 21 sont constitutionnellement plus sensibles à l'atropine.

« Chaud comme un lapin, aveugle comme une chauve-souris, sec comme un os, rouge comme une betterave, fou comme une poule », telle est la description la plus célèbre de l'intoxication à l'atropine faite par Morton en 1939 qui décrit de façon très imagée, la double action centrale et périphérique de cette molécule.

Les effets centraux de l'atropine sont essentiellement d'ordre neuropsychologiques avec des symptômes analogues au *delirium tremens* : confusion, hallucinations visuelles zoopsiques, excitations psychomotrices, troubles mnésiques et du comportements réalisant lorsqu'ils sont tous présents un tableau « pseudo-psychiatrique » dit de « folie atropinique ». A forte dose, peuvent apparaître des signes moteurs inhabituels et trompeurs tels qu'un syndrome pyramidal voire des tableaux paralytiques pseudo-médullaires. A très forte dose, le tableau clinique est marqué par des troubles de la vigilance pouvant conduire au coma et alors mettre en jeu le pronostic vital des patients. Les effets centraux de l'atropine sont essentiellement liés à son action antagoniste sur les récepteurs muscariniques M₁ présynaptiques et M₂ postsynaptiques alors qu'elle a peu d'influence sur les récepteurs nicotiniques. Par ce biais, l'atropine entraîne une augmentation diffuse de l'excitabilité neuronale responsable de ses effets neuropsychologiques et de l'abaissement du seuil épileptogène. Le tonus antimuscarinique de l'atropine induit également une diminution de relargage GABA dans la région septo-hypocampique, à l'origine de l'amnésie antérograde des patients intoxiqués.

Les effets périphériques de l'atropine correspondent à l'inactivation du système cholinergique et son cortège de signes dysautonomiques. Il peut exister certaines réactions paradoxales trompeuse selon les doses ingérées et ainsi, à faible dose, il n'existe pas d'accélération du rythme cardiaque mais au contraire une bradycardie. A contrario, la tachycardie est souvent absente dans les intoxications par les fortes doses du fait de l'association d'une hypotension intracrânienne.

L'absorption intestinale de l'atropine est rapide, ce pourquoi les premiers signes d'intoxication atropiniques apparaissent entre 15 et 30 minutes après l'ingestion. Deux tiers de l'atropine sont hydrolysés au niveau hépatique, mais un tiers est éliminé sous forme libre par voie urinaire, expliquant la plus grande sensibilité des insuffisants rénaux à cette molécule. La cinétique d'élimination de l'atropine est dite de premier ordre avec une demi-vie de 4 heures, 90% de la dose étant éliminée dans les 24 heures. Les signes d'intoxications atropiniques peuvent

toutefois persister plusieurs jours en cas de dose importante et en cas de troubles du transit associés.

Les intoxications atropiniques à l'heure actuelle sont essentiellement phytogène par ingestion accidentelle et même toxicomaniaque de plantes issus du groupe des solanacées, exposant aux même danger que l'atropine. Des cas d'intoxications accidentelles par contamination par ces plantes de préparations végétales officinales ou de thé orientaux ont aussi été décrits. Plus récemment, des intoxications grave à l'atropine ont été rapportés chez des consommateurs de cocaïne dont la drogue avait été coupée par de l'atropine lors de la préparation, il faut donc savoir évoquer ce diagnostic devant des troubles neurologiques inexpliqués chez un cocaïnomane.

Le diagnostic biochimique de l'intoxication à l'atropine est rendu difficile par la rapidité du métabolisme de cette molécule qui disparaît le plus souvent au bout de 24 heures des fluides biologiques. Historiquement, les premiers dépistages biologiques ont été effectués sur les urines, mais l'excrétion urinaire de l'atropine est très variable, ne permettant pas d'en faire un corrélat fiable avec la dose absorbée. Les méthodes reposent essentiellement sur la CPG et CLHP le plus souvent associées à la spectrométrie de masse qui permet un diagnostic rapide et une évaluation quantitative de l'atropine et de ces métabolites principaux, permettant d'apprécier la gravité de l'intoxication. La détection dans le liquide céphalorachidien reflète également la gravité de l'intoxication et l'importance de la dose ingérée, car l'atropine est une molécule, réputée passer difficilement la barrière hémato encéphalique.

Le pronostic des intoxications à l'atropine dépend essentiellement de la dose absorbée et en cas d'intoxication massive le pronostic vital peut être mis en jeu du fait de la dépression respiratoire centrale ou des effets dysautonomiques cardiovasculaires. Toutefois, les effets de l'atropine et des dérivés s'estompent généralement complètement en 24 à 48 heures, sauf la mydriase qui peut perdurer plusieurs jours. Des séquelles neuropsychologiques, trouble de l'humeur ou de la personnalité, ont été rapportées mais sont survenus sur des terrains fragiles de toxicomanie et l'imputabilité directe de l'atropine est douteuse (Tableau n°4).

Equivalent dose atropine en mg	Effets
-----------------------------------	--------

0,5	Bradycardie discrète, sensation de sécheresse buccale, diminution de la sudation.
1	Sécheresse buccale, soif, tachycardie, dilatation pupillaire débutante.
2	Tachycardie nette, palpitation, sécheresse buccale marquée, dilatation pupillaire marquée, vision troublée.
5	Tous les symptômes précédemment cités à une intensité plus marquée : troubles du langage, agitation, céphalées, sécheresse et chaleur cutanée, troubles mictionnels, ralentissement du péristaltisme intestinal
10	Tous les symptômes précédemment cités à une intensité très marqué : ataxie, confusion, excitation psychomotrice, hallucinations, délires, coma.

Tableau n°4 : Correspondance entre symptômes anticholinergiques et dose d'atropine absorbée [40]

6.3 Analyse d'une étude turque sur 49 enfants empoisonnés [35]

Le département de pédiatrie de la Faculté de Médecine de Van en Turquie, a publié en 2003 une étude rétrospective portant sur les intoxications à la belladone. Les données ont été recueillies entre février 1996 et août 2003 à partir d'archives médicales et de diagrammes. L'histoire détaillée de chaque enfant a été recueillie. Chaque enfant a reçu une série d'examens cliniques, biologiques (numération sanguine complète, glycémie, ionogramme, gazométrie, fonction rénale et hépatique, bilan de coagulation) et paracliniques (radiographie thoracique). Tous les enfants de l'étude ont été hospitalisés au moins 24 heures.

Les patients ont été par la suite séparés en 2 groupes : un groupe d'intoxication légère à modérée et un groupe d'intoxication sévère. La présence ou non d'une encéphalopathie constitue le critère de choix pour le classement dans l'un ou l'autre des groupes (l'encéphalopathie est diagnostiquée quand au moins 2 des symptômes suivants sont présents : état altéré de la

conscience, altération de la cognition et de la personnalité, crise convulsive). Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été comparées dans chacun des 2 groupes.

Sur la totalité des enfants de l'étude, 43 enfants (soit 87,75%) ont été classés dans le groupe des intoxications légères à modérées et 6 dans le groupe des intoxications sévères (12,25%). Excepté un enfant à qui les parents avaient administré de la belladone pour traiter une diarrhée, tous les autres enfants ont ingérés des fruits ou des racines de belladone par erreur ou par méconnaissance (intoxication accidentelle). Dans la majorité des cas, la quantité de belladone ingérée n'était pas connue. Les symptômes les plus fréquemment observés étaient : paroles incohérentes, mydriase et rougeur de la face.

En comparant les données cliniques, on trouve une différence statistiquement significative entre les 2 groupes portant sur l'incohérence du langage, la léthargie, la tachycardie et le coma. Concernant la tachycardie, la différence s'explique par le fait que la baisse de la pression intracrânienne et l'encéphalopathie ont un effet bradycardisant qui s'oppose à la tachycardie, cette dernière étant donc moins présente dans le groupe sévère.

Les âges s'échelonnent de 2 à 13 ans pour les intoxications légères à modérées et de 2 à 17 ans pour les intoxications sévères. La durée entre l'intoxication et l'hospitalisation se situe entre 2 et 15 heures pour le groupe léger à modéré et 5 à 12 heures pour le groupe sévère.

L'examen biologique a révélé une pyorrhée chez 2 enfants, une hyperlymphocytose chez 3, une hyperglycémie pour 17 d'entre eux, une légère augmentation de l'ASAT hépatique pour 5 enfants, une acidose métabolique pour 1 seul. La concentration urinaire d'atropine n'a pas pu être dosée en raison du manque d'équipements.

En plus d'un traitement symptomatique et de soins intensifs, un lavage gastrique a été réalisé chez chaque enfant et de la néostigmine a été administrée 6 fois par jour à raison de 0,03mg/kg/dose (le traitement de référence dans les autres pays reste la physostigmine mais est indisponible en Turquie). Les paramètres cliniques et biologiques sont revenus à la normale et la sortie d'hospitalisation a pu avoir lieu après le troisième jour. Aucun enfant n'eut recourt à la ventilation assistée ou ne décéda.

En somme, l'étude turque de Hüseyin Caksen *et al*, a permis d'établir un degré de gravité de l'intoxication atropinique chez l'enfant ; elle énumère la liste des symptômes cliniques et biologiques facilement repérables; elle montre que même en l'absence de données toxicologiques formelles, un diagnostic de syndrome anticholinergique imputable à une intoxication par des plantes peut être posé, basé entre autre sur l'importance de l'histoire du patient et du diagnostic différentiel avec d'autres étiologies toxiques (drogues psychoactives, antidépresseurs tricycliques, phénothiazines). L'étude préconise le recours immédiat à la néostigmine, ce qui n'est pas en accord avec d'autres publications. Le traitement par physostigmine reste le traitement de choix dans de nombreux pays, il n'est pas systématique, il est utilisé en fonction de la gravité des symptômes atropiniques, de la durée des symptômes et des éventuelles contre-indications.

6.4 Cas d'une double intoxication non saisonnière en Angleterre [41]

Le 13 Février 1999 à 17h30 un homme âgé de 55 ans et sa femme de 54 ans sont transportés par ambulance à l'hôpital général du district. Ils ont été retrouvés par la police, alertée par les voisins, dans un état de grande confusion, gisant sur le sol de leur salon. Ils étaient en pyjama et présentaient des signes de vomissement. Un foyer à gaz était en train de brûler et la pièce était très désordonnée avec du charbon et du verre brisé jonchant le sol. Il n'y avait aucun signe d'effraction, ni de consommation d'alcool ou de drogues. Tous deux étaient confus, agités, tremblant, incapables de se déplacer par eux-mêmes. Ils ne possédaient pas d'antécédents connus de pathologies psychiatriques, de tentatives de suicide ou d'abus de drogues.

A l'admission la femme était agitée, désorientée, semblait se raccrocher à des objets imaginaires, elle marchait de manière incohérente avec de nombreuses nausées. Les réponses aux stimulations plantaires étaient bilatérales, hypertoniques et hyperréflexives. De plus, l'examen clinique a révélé une raideur de la nuque, une pression sanguine de 130/80 mmHg, le poux était régulier à 100 pulsations/ min, ces pupilles étaient fixes et dilatées. Elle transpirait abondamment et avait une fièvre à 38°C.

Le mari était dans un état similaire, confus et hautement agité, il présentait des signes de vomissements. De même, il suait abondamment avec une fièvre à 38°C. Le poux était régulier et la pression sanguine était de 150/90 mmHg. Il était hypertonique et donnait des réflexes rapides en réponse à des stimulations plantaires ascendantes. Les 2 pupilles étaient dilatées avec une réponse lente et égale à la stimulation par la lumière brillante. L'examen clinique a également révélé une

fracture de l'os cunéiforme médial du pied gauche. Tout comme sa femme, il affichait une raideur de la nuque.

A ce stade, les données cliniques pourraient évoquer diverses étiologies : encéphalites, méningites (exclue par l'absence de photophobie), psittacose (le couple était amateur de canaris et en possédait une quarantaine), état confusionnel toxique (intoxication au monoxyde d'azote suggéré par la présence d'un foyer incandescent, autres étiologies toxiques notamment phytogènes).

Les analyses biologiques ont montré une diminution marquée de la lignée blanche et notamment des polynucléaires neutrophiles, la fonction rénale était normale et le bilan hépatique montrait une légère augmentation de l'alanineaminotransférase (ALAT). Le bilan hydroélectrolytique était normal. Les scanners cérébraux des 2 patients étaient normaux. La créatine kinase sérique était nettement élevée, aux alentour de 3500 UI/L, ses causes d'augmentation sont multiples : traumatismes auto-infligés, hypertonie et fièvre. Aucune trace de myoglobine n'était détectable dans les urines. La mesure des gaz du sang et de la carboxyhémoglobin étaient normaux. Toutes ces investigations biologiques permirent d'exclure le risque d'encéphalite et de psittacoses.

Les cliniciens émirent alors l'hypothèse d'une cause toxique telle que le botulisme ou l'intoxication par des molécules anticholinergiques en particulier les antidépresseurs tricycliques. De plus, la présence de graines dans les vomissements des patients, et d'un échantillon de matière, visiblement d'origine végétale mais inconnue, ramené du domicile par le fils, permirent d'orienter les étiologies possibles. Les causes possibles évoquées, étaient dès lors, l'intoxication à l'Ergot de seigle, l'Aflatoxine ou le glutéthimide (sédatif retiré du marché).

Après l'admission, les patients ont été sédatés et placés sous ventilation assistée. Une fois le scanner réalisé, ils ont été transportés vers un service de haute dépendance, ils ont été extubés, un lavage gastrique a été pratiqué et un traitement symptomatique a été administré. Le jour suivant l'état de la patiente s'était légèrement amélioré, seules persistaient la confusion et une vision floue. Les 2 patients ont totalement récupérés au bout de 5 jours de traitement symptomatiques. La patiente a récupéré plus rapidement que son mari dont les symptômes se sont exacerbés entre la 24^{ème} et la 48^{ème} heure après l'ingestion supposée. Ceci suggère que la gastroparésie initiale pourrait être attribuée à la libération d'une substance toxique à partir de l'intestin grêle, devenant

ainsi absorbable après la phase initiale. Les problèmes visuels étaient toujours présents chez les 2 patients le troisième jour alors que la diffusion avait disparue. Le quatrième jour, les 2 patients montraient les symptômes suivant : vision floue, sécheresse buccale, ballonnements abdominaux alors que confusion et agitation avaient totalement disparus.

L'admission simultanée de 2 personnes différentes, présentant des symptômes similaires apparus sans causes apparentes décelables, suggère fortement une étiologie toxique. Le domicile des 2 victimes a été fouillé, sur la table de la cuisine une tarte aux fruit a moitié mangée a été retrouvée, elle contenait des fruits noires de 1 à 1,5 cm de diamètre. Des mûres congelées, retrouvée au congélateur ainsi que des fruits et graines extraits du lavage gastrique ont été envoyés au Jardin Botanique Royal de Kew qui identifia des mûres, mais aussi des graines et fruits de belladone. Le 5^{ième} jour suivant l'admission, la patiente livra des détails plus clairs concernant la provenance des fruits. Les fruits on été récoltés en août 1998 au parc national de Berry Hill après que la patiente les ait goûters et trouvés doux et plaisants. Par la suite, les fruits ont été congelés et cuisinés sous forme d'une tarte le 12 février, jour de l'intoxication. Son mari a ressenti des vertiges et une sensation d'ébriété environ 1h30 après l'ingestion.

Les concentrations sérique et érythrocytaire en cholinestérase furent dosées, elles étaient toutes les deux normales. De même l'éthanolémie était normale. Un échantillon d'urine a été recueilli chez chacun des 2 patients (le jour de l'admission pour la femme et 2 jours après pour son mari). Les concentrations urinaires d'atropine furent recherchées, elles atteignaient respectivement 1,9 µg/L chez la femme et 1,8 µg/L chez la mari. Des échantillons de sang entier recueillis sous tube EDTA affichaient des concentrations d'atropine inférieures à 100 µg/L. Les concentrations sériques d'atropine sont devenues indétectables 30h après l'ingestion mais ont persisté dans les urines tant que les symptômes étaient présents. La soladinine (glycoside de la solanine) ne fut pas détectée ni dans les urines, ni dans la tarte (diagnostic différentiel à l'intoxication à *Solanum dulcamara*). Atropine et soladinine furent dosées par chromatographie en phase gazeuse couplée à la masse après une extraction alcaline dans une phase chloroformique. Deux échantillons de fruits issus de la tarte de 2 g chacun ont été homogénéisés dans de l'eau et dosés par la même méthode que dans les urines. Les concentrations en atropine dans les 2 échantillons étaient de 75 µg/L et 105 µg/L.

Le traitement de l'intoxication sévère aux alcaloïdes tropaniques est dans un premier temps un traitement symptomatique. L'agitation peut être traitée par les benzodiazépines mais les

neuroleptiques doivent être évités en raison de leur potentiel anticholinergique. Le traitement par physostigmine (inhibiteur de l'acétylcholinestérase synaptique qui s'oppose au blocage muscarinique par augmentation de la concentration synaptique en acétylcholine) peut être indiquée dans les cas modérés. Dans ce cas, seul le mari a reçu de la physostigmine à hauteur de 4 mg par intraveineuse, elle ne montra aucun bénéfice sur l'amélioration des symptômes.

La rareté de l'empoisonnement à la belladone chez l'adulte ainsi que la consommation non saisonnière de fruits (la période de fructification s'étendant du milieu de l'été au début de l'automne) a posé le problème du diagnostic, qui s'orientait néanmoins fortement vers une étiologie toxique. Les différentes étiologies possibles ont pu être réfutées par diagnostics différentiels successifs et apports des données de la toxicologie médicale. Les doses létales d'atropine n'ont pas été clairement établies ; la mort chez les enfants a pu survenir pour des doses inférieures à 0,2 mg/kg, en considérant qu'un fruit peut contenir 2 mg d'atropine, cela pourrait correspondre à 2 fruits pour un enfant de petite taille. Certains patients adultes ont survécu à l'ingestion de plus d'1 g d'alcaloïdes tropaniques soit environ 300 fruits. Après examen de la tarte, il a été estimé qu'environ 200 fruits ont été consommés avec une portion plus grande pour le mari. De plus, l'indétectabilité de l'atropine dans le sérum et la présence de niveaux urinaires d'atropine détectables tout au long des symptômes indiquent qu'il s'agissait d'une intoxication sévère normalement non traitée par physostigmine. Les fruits de belladone murs contiennent en moyenne 88% d'atropine et de petites quantités d'hyoscyamine et de scopolamine. La cuisson ne modifie pas chimiquement l'atropine qui reste sous forme inchangée tandis que la scopolamine est facilement thermolabile du fait de la faiblesse de sa liaison époxyde ; ce qui corrobore bien l'intoxication de type atropinique due à la belladone.

6.5 Cas d'overdose accidentelle par mésusage de phytothérapie au Royaume-Unis [42]

Une étude publiée en 2015, relate le cas d'une femme âgée de 50 ans qui a été admise dans un service d'urgence à Oxford, dans un état de grande confusion. Son mari expliqua qu'elle souffrait depuis longtemps d'insomnies non contrôlées par la prise quotidienne de 7,5 mg de zopiclone, qu'elle avait chuté à deux reprises et avait été retrouvée étendue au sol, confuse et euphorique. Devant ce tableau, il décida d'appeler une ambulance.

Aux urgences l'examen clinique révéla une rougeur de la face sans hyperthermie, une hypertension à 180/110 mmHg, une tachycardie à 163 bpm. Une dilatation des pupilles répondant

faiblement à la lumière. Devant la sévérité de l'agitation et le caractère incertain du diagnostic, elle fut intubée, placée sous ventilation assistée et transférée en unité de soins intensifs. Le scanner cérébral réalisé en urgence était normal. Durant les 6 heures suivantes, sa tachycardie diminua de 130 à 105 mmHg au plus haut de la sédation et s'était totalement normalisée le matin, elle fut donc extubée.

Une fois rétablie, elle donna le déroulement des évènements de la veille. Elle expliqua être une herboriste aguerrie, elle s'était procurée de la belladone en préparation dans un magasin spécialisé, dans le but de lutter contre les insomnies. Elle but la mixture directement à la bouteille, la quantité estimée de 50 ml, fut suffisante pour produire un syndrome anticholinergique potentiellement létal. La quantité équivalente d'atropine absorbée a été estimée à 15 mg.

Ce cas de surdosage, provenant d'une phytothérapie pose le problème de la disponibilité de produits toxiques potentiellement mortels, et dispensables légalement en l'absence d'ordonnance au Royaume-Uni. Il constitue le premier cas publié d'intoxication atropinique à la belladone provenant de professionnels de l'herboristerie.

6.6 Cas d'un empoisonnement atropinique mimant une septicémie [43]

Une étude indienne datant de 2014 rapporta le cas d'une jeune femme âgée de 32 ans admise aux urgences tôt le matin (4:00) avec des symptômes sévères évoquant au premier abord une septicémie : la fièvre élevée et d'apparition soudaine, rougeur de la face, tachycardie et difficultés respiratoires.

Devant ce tableau clinique, une antibiothérapie empirique par voie intraveineuse a été débutée et la patiente a été placée sous ventilation assistée. La patiente a reçu également un traitement antipyrétique. En 72 heures, la majorité des symptômes étaient corrigés, seule persistait une dilatation pupillaire bilatérale, fixe et faiblement réactive.

Des analyses biologiques ont été réalisées : hémocultures, examen cytobactériologique urinaire (ECBU) et mise en culture d'un échantillon de LCR. Un scanner thoracique effectué en urgence ne montra pas de signe de lésions pulmonaires infectieuses actives. Le décompte sanguin des globules blancs montra une hyperleucocytose à $18000/\text{mm}^3$ le jour 1, puis à $11000/\text{mm}^3$ le jour

2 puis revint à la normale de jour 3 avec 8000/mm³. Les hémocultures, l'ECBU et les cultures du LCR étaient toutes négatives.

Devant la persistance de la dilatation pupillaire et des troubles de la vision de près, un examen ophtalmologique fut entrepris avec analyse de l'acuité visuelle corrigée. Le disque optique était normal et aucune anomalie oculaire autre que la mydriase ne fut notée. Les jours 4 et 5 la mydriase était toujours présente. En analysant l'historique de la patiente depuis son arrivée à l'hôpital, il a été noté que les signes cliniques se sont exacerbés dans les 4 à 6 heures suivant son arrivée, à minuit la présence d'une anurie, une tachycardie et une dépression respiratoire persistantes justifièrent le transfert en unité de soins intensifs.

Une fois en mesure de parler, la patiente expliqua avoir visité une ferme l'après midi avant son hospitalisation, elle se souvint avoir consommé des baies recueillies sur un buisson. Une étiologie toxique différentielle de type empoisonnement atropinique, commença à être envisagée devant la persistance de la mydriase associée à l'aggravation des symptômes les heures suivant l'hospitalisation. De plus, le diagnostic de septicémie restait incertain du fait du caractère non spécifique des signes cliniques et de la négativité des cultures bactériennes. Seule l'hyperleucocytose corroborait le diagnostic de septicémie.

Ce cas montre bien toute la difficulté diagnostic des cliniciens en cas d'empoisonnement. Les investigations biologiques chronophages et inutiles menées, auraient du être remplacées par un examen ophtalmologique plus précoce, ce dernier complété par des investigations toxicologiques pertinentes. Il faut rappeler que tous ces signes cliniques (tachycardie, fièvre, rougeur de la face, dépression respiratoire, sécheresse cutanée, rétention urinaire) ne sont pas spécifiques d'une pathologie particulière mais doivent évoquer un syndrome anticholinergique dont l'étiologie doit être recherchée : surdosage ou intoxication aux antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques, intoxications par des plantes atropiniques.

6.7 Cas d'un empoisonnement à *Solanum dulcamara* confondu avec un empoisonnement à la belladone [44]

Une étude publiée en 1996, rapporte le cas d'une fillette âgée de 4 ans qui a été transportée dans un service d'urgence à Chicago, avec présentation de symptômes sévères évoquant un syndrome anticholinergique. La mère de la fillette évoquait l'ingestion, 15 minutes avant l'arrivée

à l'hôpital, de baies de couleur rouge-orange provenant d'un buisson grimpant présent dans l'arrière-cour du domicile.

La fillette a été trouvée dans le jardin, couchée sur le dos, elle prononçait des sons incompréhensibles. Elle vomit durant son transfert à l'hôpital. Durant l'examen clinique, elle ne parlait pas et répondait seulement aux stimuli douloureux. Les voies respiratoires étaient intactes. Elle était hypertendue avec une pression artérielle de 130/80 mmHg, le rythme cardiaque était rapide et régulier (jusqu'à 190 bpm) avec des battements ectopiques et des murmures (tachycardie sinusale visible sous monitoring), le rythme respiratoire était de 26 cycles respiratoires par minutes et les sons pulmonaires étaient clairs bilatéralement. Pas de nystagmus ne fut noté. L'examen de l'abdomen était normal. L'examen neurologique montra un retrait approprié aux stimuli douloureux mais une rigidité et des tremblements aux niveaux des membres étaient présents. Les pupilles étaient dilatées entre 7 et 8 mm de diamètre et faiblement réactives à la lumière. La peau était chaude et sèche avec une hyperthermie à 39,5°C.

Des analyses biologiques ont montré une lignée blanche à 20500/mm³, un taux d'hémoglobine à 12 g/dL et un hématocrite à 37%. Les autres investigations étaient normales hormis une glycémie à 1,5 g/L. La radiographie thoracique réalisée était normale. Un lavage gastrique a été réalisé et l'aspiration permit de recueillir 50 ml d'un liquide orange contenant des graines en forme de grains de riz. Le centre de contrôle des poisons a été contacté, la plante et ses baies a été identifiée comme étant la belladone par consultation téléphonique d'un botaniste local (qui ne reçut aucun spécimen de la plante). On administra à la fillette 100 mg de paracétamol sous forme de suppositoire. Du fait de la présence d'un syndrome anticholinergique aigu apparent associé à un état altéré de la conscience, 0,2 mg de physostigmine en IV fut administrée (0,02 mg/kg). Cette dose a été répétée deux fois en moins de 50 minutes, 20 minutes après la première dose, la fillette a montré une décélération du rythme cardiaque jusqu'à 100 bpm, une nette amélioration de l'état de conscience et une diminution de la fièvre à 37,5°C. Devant des signes vitaux stables, elle fut transférée en unité de soins intensifs pédiatriques (PICU). Des analyses biologiques menées au PICU, incluant des recherches toxicologiques urinaires, étaient négatives pour la recherche de drogues. Aucune dose supplémentaire de physostigmine ne fut administrée. Durant le reste de l'hospitalisation rien ne fut remarqué, hormis un pic de température le jour suivant et une diminution de la diurèse qui se sont normalisés spontanément. Après 36 heures de surveillance, la patiente a pu sortir dans des conditions stables et l'examen de contrôle quelques semaines après ne révéla aucunes séquelles.

Des recherches toxicologiques furent entreprises à partir des baies récoltées sur la plante incriminée au domicile de la fillette. Pour la recherche des alcaloïdes via les réactifs colorés habituels, 10 g de baies desséchées ont été extraits. Les résultats furent positifs pour le réactif de Mayers et le réactif de Bouchardat. Par la suite, 3 types d'échantillons ont été réalisés : une fraction de baies mûres mélangées à des non mûres, une fraction de baies mûres seules et une fraction de baies non-mûres seules. Les trois échantillons furent dosés par GC/MS et l'échantillon de baies non-mûres montra deux pics d'intérêt, correspondant à la solasodine et à la diosgénine. Par comparaison à des données publiées, la présence concomitante de ces 2 pics se révéla être caractéristique de *Solanum dulcamara*. De plus, l'analyse GC/MS ne montra aucun pic correspondant à l'atropine et à l'hyoscyamine, tous deux caractéristiques de la belladone.

Les données toxico-épidémiologiques, issues de l'association américaine du contrôle des poisons, sont en faveur de l'intoxication à *Solanum dulcamara*, en effet l'association enregistra en 1993, 1853 cas d'exposition à des plantes contenant de la solanine dont 754 dus à des baies de *Solanum dulcamara*. La solanine est un glycoalcaloïde de type stéroïdique provoquant un syndrome gastro-entérique pour les formes légères d'intoxication. Pour les formes plus sévères, les symptômes systémiques apparaissent : tachycardie ou bradycardie, asthénie, dépression du SNC, céphalées, dépression respiratoire, hypersudation. La solanine est absente de la belladone et aucune substance apparentée à l'atropine ne fut identifiée à ce jour dans *Solanum dulcamara*.

Les données botaniques sont également en faveur d'une intoxication à *Solanum dulcamara*, qui se présente sous la forme d'un arbuste grimpant aux fleurs violettes et aux baies brillante de couleur verte à rouge orangé en fonction de la maturité, les feuilles sont en forme de cœur avec 2 lobes opposés à la base ; la description botanique est donc bien différente de celle de la belladone. De plus, la belladone est originaire d'Europe et survit rarement sous sa forme native à l'état naturel aux USA.

En conclusion, ce cas, constitue la seule intoxication à *Solanum dulcamara* confondue avec une intoxication à la belladone. L'erreur diagnostique provient de 3 facteurs : l'erreur de diagnose par un botaniste contacté, la grande similitude des symptômes avec le syndrome anticholinergique, l'apparente réponse positive à un traitement par physostigmine. Cette erreur a été facilement décelable par l'examen toxicologique des baies incriminées qui ne montra pas la présence d'atropine, caractéristique de la belladone.

6.8 Cas d'une intoxication aiguë par la belladone chez une enfant de 2 ans [45]

En 2010, une enfant âgée de 2 ans, sans antécédents particuliers, s'est présentée dans un service d'urgence pédiatrique à Limoges avec un syndrome atropinique incomplet, central et périphérique, associant des troubles du comportement, des hallucinations et une érythrose du visage. Les premiers signes cliniques sont apparus 5 heures après une ingestion de baies sauvages constatée par la mère de l'enfant.

A son arrivée, celle-ci présentait un érythème du visage, une sécheresse buccale et labiale, une mydriase bilatérale peu réactive, des troubles de l'équilibre avec chute en position assise et des mouvements anormaux myocloniques. Les réflexes tendineux étaient vifs et diffusés, le réflexe cutanéoplantaire était en flexion. L'enfant était agitée, confuse et inconsolable. Elle était apyrétique. La pression artérielle était de 96/46 mmHg, la fréquence cardiaque de 120 bpm, la saturation de l'hémoglobine en oxygène à 98%.

Le bilan biologique pratiqué était normal (numération, formule sanguine, ionogramme, urée, créatininémie, transaminases plasmatiques), la protéine C réactive (CRP) était à 23 mg/L.

Le centre antipoison contacté confirmait la possibilité d'une intoxication à la belladone. La description de la plante coïncidait avec les baies et les feuilles apportées par la mère.

L'enfant a été hospitalisée en unité de soins continus avec surveillance cardiorespiratoire, un traitement symptomatique a été instauré avec une mise au repos digestif et une perfusion de solution glucoélectrolytique. L'enfant ne présentait pas de troubles hémodynamiques, ni cardiaques. Devant la persistance d'un état d'agitation important, un traitement par diazepam (Valium*) a été administré à 3 reprises. Les troubles du comportement, les hallucinations et les accès d'érythrose du visage ont disparus progressivement en 30 heures. Lors de son retour au domicile, après 4 jours d'hospitalisation, l'enfant ne présentait plus de troubles de la conscience, l'examen neurologique était normal, hormis la persistance d'une légère dilatation pupillaire bilatérale symétrique et réactive.

Ce cas permet de soulever certaines interrogations quant à la justesse du diagnostic. En effet, aucune investigation toxicologique formelle sanguine ou urinaire n'a permis de confirmer ou

infirmer le diagnostic. Le diagnostic repose sur la reconnaissance du toxicologue (selon les dires de la mère sans le recueil d'un échantillon de confirmation), ainsi que sur le tableau clinique qu'affichait l'enfant. Hors ce tableau clinique était incomplet, notamment il ne montrait pas la présence de fièvre ni de tachycardie. L'absence de tachycardie devrait faire rechercher une éventuelle baisse de la pression intracrânienne dont l'effet bradycardisant s'oppose à l'augmentation du rythme cardiaque. De plus, le délai d'apparition des premiers symptômes paraît surprenant, puisqu'ils apparaissent au bout de 5 heures alors que dans les formes classiques d'intoxications, ils apparaissent en moyenne 1 à 2 heures après l'ingestion de baies. Le fait que l'enfant ait très certainement avalé les baies sans les croquer, retardant ainsi la diffusion de substance parasympaticolytiques dans l'organisme, pourrait être une explication. Cette dernière affirmation aurait pu être vérifiée par le recueil d'un liquide d'aspiration gastrique et analyse ultérieure.

6.9 Cas le de l'intoxication d'un fermier ressemblant à une démence sénile aiguë [46]

Une étude italienne datant de 1984, publie le cas d'un agriculteur de 68 ans, vivant dans les Apennins, sans antécédents médicaux particuliers, a soudainement développé une asthénie associée à une sensation de mal être général. A 2 heures du matin, il se réveilla dans une agitation profonde. Il présentait une confusion, des hallucinations visuelles, des paroles incohérentes, des tremblements et des mouvements involontaires que les membres de sa famille ne pouvaient définir exactement.

A l'admission en centre hospitalier, 6 heures plus tard, son pouls était de 105 pulsations par minute, la température était de 37,4°C, la pression artérielle de 180/90 mmHg, la glycémie était de 1,30 g/L, ses pupilles étaient dilatées mais réactives à la lumière. Le patient réagissait aux stimulations malgré la persistance des hallucinations et d'une forte anxiété. Cependant il resta conscient et coopératif durant tout l'examen clinique. L'examen a révélé une hypertonie diffuse modérée avec des reflexes ostéo-tendineux légèrement prédominant sur le côté droit. Durant les périodes de confusion et de cauchemars, des secousses myocloniques ont été observées sur les parties distales des 4 membres. Cependant, la famille du patient déclara que l'état du patient s'était déjà nettement amélioré et qu'il n'était pas aussi préoccupant que durant la nuit. La réactivité du rythme de fond était très faible et correspondait uniquement à une réaction paradoxale éphémère de courte durée lors de l'ouverture des yeux. La famille du patient réfutait fortement une cause toxique comme étiologie possible au tableau clinique, cependant ce dernier était néanmoins

similaire à celui du *delirium tremens*, certaines caractéristiques suggérant même une démence sénile d'apparition aiguë. Après des perfusions veineuses de solutions de glucose, d'électrolytes, de thiamine et de vitamine C, le patient semblait retrouver son comportement habituel et le lendemain, il paraissait normal malgré la persistance de l'asthénie. Il déclara que le matin du jour où les symptômes se sont manifestés, il était allé cueillir des myrtilles.

L'examen botanique de la plante indique qu'il s'agit de rameaux herbacés portant des fruits violet foncé de la taille d'une petite cerise. Le patient avait évoqué le fait d'être assoiffé et fatigué et avoua avoir mangé un certain nombre de ces « baies géantes » juteuses et sucrées. A la vue de la description et du tableau clinique, la belladone fut rapidement incriminée, il parait toutefois étonnant qu'un fermier côtoyant la région depuis son enfance puisse être victime d'une telle méprise, et ce même si la plante reste rare dans les Apennins.

Dans cette étude, il faut noter la persistance d'un stade prodromique modéré durant toute une après-midi, sans aucune plainte de la part du patient, ni même aucune vision floue ; alors que les symptômes d'une atteinte du SNC sont apparus soudainement environ une dizaine d'heures après l'ingestion des baies. Ceci soutient que la diminution de la motilité intestinale peut considérablement augmenter le temps d'absorption des alcaloïdes tropaniques. Ainsi les auteurs, Trabattoni et *al* (chercheurs en neuroscience) recommandent les vomissements et le lavage gastrique tant que les symptômes anticholinergiques persistent quelque soit le moment de l'ingestion.

Des tremblements et d'autres mouvements involontaires ont été rapportés, bien que des termes tels que dystonie myoclonique et sursauts réactionnels n'aient jamais été employés, ces deux signes faisant l'objet d'une attention croissante dans la démence présénile et sénile. Au vu des signes cliniques, de l'historique du patient et de son âge, une démence subaiguë aurait pu être facilement évoquée. Seulement le tracé EEG réalisé était typiquement caractéristique d'un surdosage en atropine chez l'homme, c'est à dire une diminution de l'amplitude et activité lente, accompagnée d'une réduction de la durée de réponse d'excitation.

6.10 Pratique toxicomane de groupe en Croatie [47]

Une étude menée dans les années 70, relate une pratique de toxicomanie de groupe dans la région de Bjelovar, dans le nord de la Croatie, au cours de la première partie du XX^{ème} siècle. Les données furent recueillies par questionnement de la population locale. Sur la totalité des personnes interrogées, seules 8 donnèrent une description de la pratique mais aucun ne reconnut y participer.

Il s'agissait d'un jeu ou d'un type de coutume nommée « bunanje », terme inconnu de la langue croate, mais dérivant certainement d'un plante ou champignon local le « bun » ou « bunika », ou en rapport avec des mots similaires désignant « divagation », « délires ». Au début de l'automne, des adolescents, bergers menant les bêtes en pâturage cherchaient et consommaient des baies ressemblant à des petites cerises noires ou à des mûres au jus doux et agréable. Dès lors, un état d'ébriété apparaissait, les adolescents « voyaient tout », avaient des « illusions différentes », voyaient « des fées danser et des bêtes qui n'existaient pas ». Les personnes interrogées se souvenaient que les participants au « bunanje » avaient les « yeux ouverts » et la bouche sèche. Le jeu prenait fin avec la description que les participants donnaient de leur expérience dans le monde imaginaire de leurs hallucinations.

Les premiers cas décrits remonteraient à 1936 et le dernier à 1956, soit 20 ans de pratique toxicomane. Supposant que certains cas auraient pu constituer des empoisonnements graves, les auteurs de l'étude ce sont rapprochés du service de pédiatrie de l'hôpital de Bjelovar, mais aucun dossier d'empoisonnement par des plantes anticholinergiques ne fut retrouvé.

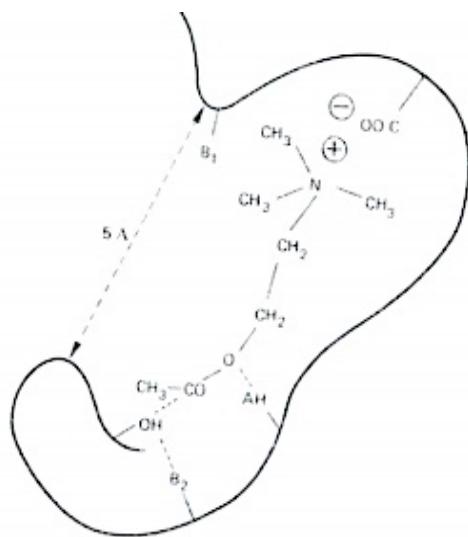
Ce rapport pose le problème de la fiabilité des données recueillies longtemps après la réalisation des coutumes. De plus, personne ne dit y avoir participé, mais la plante semble belle et bien être de la belladone, au vu de la description et du goût de son fruit et par confirmation sur photographie. En plus de cette coutume, certains croates disent connaître la plante comme étant toxique, car elle servait à rendre « le vin plus fou » et un individu raconta même le cas d'une femme empoisonnée, qui se mit à danser comme une folle. Le fait que la coutume a été rapportée dans 5 villages distincts et que 4 sites de déroulements du « bunanje » ont été clairement identifiés, confirme qu'il ne s'agit pas d'évènements isolés mais d'un type de pratique de toxicomanie correspondant à un abus saisonnier de baies de belladone.

6.11 La famille des carbamates comme antidotes spécifiques des intoxications à la belladone

Les parasympathomimétiques indirects sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la pseudocholinestérase, enzymes responsables de l'hydrolyse de l'acétylcholine en choline et acide acétique. Ils sont dits anticholinestérasiques. Ils provoquent l'accumulation de l'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses et déterminent des symptômes muscariniques, nicotiniques, périphériques et centraux, en fonction de leur aptitude à passer la BHE. Certains anticholinestérasiques utilisés en thérapeutique ont une action compétitive réversible, c'est le cas des carbamates. D'autres sont des pesticides, des insecticides ou des toxiques de guerre à action irréversible ou lentement réversible [48 ; 49].

6.11.1 Action sur l'acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase possède 3 sites d'interaction avec son substrat dont 2 représentent le site actif de l'enzyme. Ce dernier est constitué d'un domaine anionique qui interagit facilement avec le groupement ammonium quaternaire ou tertiaire des carbamates. Le site actif comprend également un domaine estérasique composé de résidus séryl, glutamyl et histidyl qui interviennent dans le clivage de la liaison ester de l'acétylcholine. Les carbamates possèdent une analogie de structure avec acétylcholine, et la distance entre le groupent estérasique et le groupement ammonium quaternaire ou tertiaire est dans les 2 cas de 5 Ångstöms. Il en résulte que les carbamates occupent de façon compétitive la totalité du site actif de l'enzyme (figure 39 et 40) [48; 49].



AH : groupe acide, B1 B2 : groupes basiques, OH : Hydroxyle de la serine, COO⁻ : site anionique

Figure 39 : centres actifs de l'acétylcholinestérase

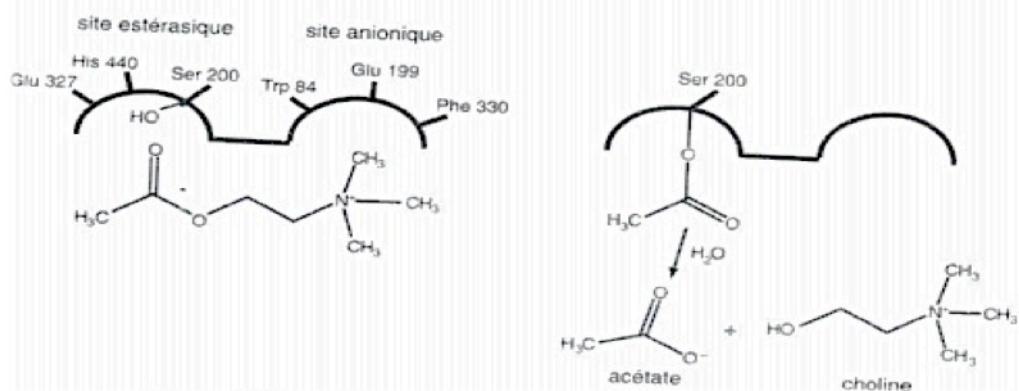


Figure 40 : structure du site actif de l'acétylcholinestérase, acides aminés d'intérêts [50]

6.11.2 La Physostigmine (ou Esépine)

La physostigmine est un alcaloïde isolé à partir de la fève de Calabar, *Physostigma venenosum* Balf de la famille des Légumineuses (figure 40). Elle présente dans sa formule un radical carbamate et 2 fonctions pyrrolidine N-méthylées. Elle passe la BHE et possède des caractéristiques essentiellement muscariniques (bien mise en évidence en cas de surdosage). Chez le chien une dose IV de 0,1 mg/kg de physostigmine décuple l'action hypotensive de l'acétylcholine ; cette action est inhibée par l'atropine et remplacée par une accélération cardiaque. Sur l'intestin la physostigmine entraîne une augmentation du péristaltisme. Sur l'œil, elle

provoque en une demi-heure un myosis, un spasme de l'accommodation et une diminution de la pression intra-oculaire. On a utilisé dans le glaucome, un collyre à 0,5% de salicylate de physostigmine. Son amino-oxyde l'éséridine (Génésérine*), moins toxique, mais toute aussi active, fut utilisée par voie orale, à la dose de 1 à 3 mg dans les troubles gastro-intestinaux, l'hypochlorhydrie (troubles dyspepsiques) et l'insuffisance digestive [48 ; 49].

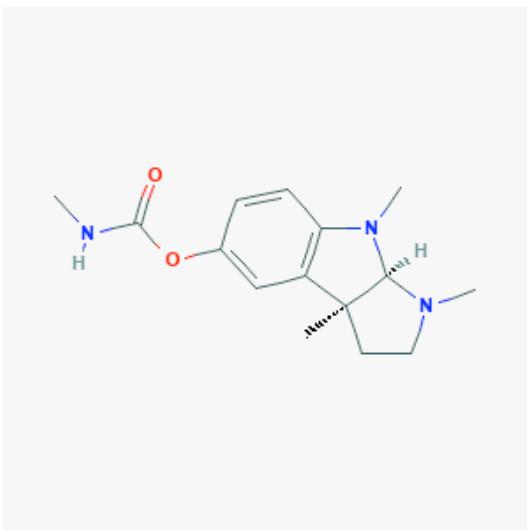


Figure 41 : Physostigmine (ou ésérine)

En France, la physostigmine ne bénéficie plus d'une AMM mais est exclusivement disponible sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative, Anticholium* 2 mg/5ml, et son usage est strictement hospitalier.

Dans les intoxications pédiatriques, on recommande l'administration d'une dose initiale lente de 0,5 mg de salicylate de physostigmine en IV ou IM, cette dose peut être répétée toutes les 5 min. jusqu'à une dose maximum de 2 mg tant que les symptômes anticholinergiques persistent ou que d'éventuels symptômes cholinergiques apparaissent.

Pour les intoxications touchant des adultes, on recommande une première injection lente de 0,04 mg/kg en IV ou IM, et par la suite 1 à 4 mg toutes les 20 min. répétable tant que les symptômes persistent. Ces doses peuvent aussi être administrées par perfusion continue.

Les effets indésirables liés au surdosage sont la bradycardie, l'hypersalivation, les vomissements, la crise tonicoclonique généralisée ; ils nécessitent une surveillance ECG durant l'administration.

Chez l'homme, la demi-vie d'élimination après administration IV, se situe entre 18 et 20 min ce qui est en accord avec les données cliniques d'intervalle d'administration. L'effet est prononcé pendant approximativement 20 min. alors qu'ils s'estompent entre la 30^{ème} et 40^{ème} minute après l'administration [28].

L'action de l'acétylcholine et celle de la physostigmine sur l'électroencéphalogramme (EEG) sont connues grâce à l'expérimentation animale ; ces molécules entraînent un aspect d'éveil et une activation des tracés ; avec la physostigmine à forte dose (1 mg/kg) des manifestations critiques électriques et cliniques sont signalées. Les surdosages en atropine ou en scopolamine s'accompagnent d'un tracé de sommeil contrastant avec l'état d'agitation. Une étude menée à l'hôpital Fernand-Widal (Paris) dans les années 70, montre la modification du tracé EEG chez 6 patients admis pour syndrome anticholinergique et traités par physostigmine ; dont 2 étaient imputables à la prise de spécialités pharmaceutique contenant de la belladone. Le tracé a été réalisé avant et pendant l'injection de physostigmine, il a été poursuivi jusqu'à l'obtention de l'éveil (ou la cessation des injections de physostigmine).

Le premier cas concerne une femme âgée de 42 ans ayant absorbé une association de belladone-ergotamine-phénobarbital (Bellergal* aujourd'hui retiré du marché) et du diazépam à faible dose. A l'arrivée, la femme était obnubilée, puis elle s'enfonça progressivement dans un coma de stade I puis II (selon la classification de Mollaret). Une dose de 2 mg de sulfate de physostigmine resta d'abord sans effet ; renouvelée 5 minutes plus tard, elle fut alors suivie de la reprise complète de la conscience. En quelques minutes, L'EEG qui montrait un aspect de sommeil, se réorganise : rythme alpha à la 15^{ème} minute avec réaction d'arrêt visuelle normale. Furent signalés aussi : un ralentissement du rythme cardiaque, la réapparition de réflexes photomoteurs et quelques nausées. Une 1 heure plus tard, la patiente était à nouveau obnubilée ; 11 heures après elle s'enfonça dans une coma vigil dont elle sortit définitivement après une nouvelle dose de physostigmine.

Le second cas est celui d'un adolescent de 15 ans ayant des antécédents de convulsions fébriles. Après absorption d'une association belladone-phénobarbital (Belladenal* retiré du marché) et de clobutinol (antitussif retiré du marché), il présenta un état confusionnel avec hallucinations, agitation, mydriase, une hyperthermie à 39°C et des clonies du membre supérieur droit. L'injection de 1 mg de physostigmine entraîna une nette amélioration de l'état de conscience

bien que le sujet était toujours agité, se plaignant de nausées et de « malaises ». L'EEG montra une activité dominante rapide, habituellement observée au cours de la prise modérée de barbituriques et de benzodiazépines, non-modifiée par la physostigmine [51].

6.11.3 Néostigmine

La néostigmine (Prostigmine*), est le méthylsulfate de diméthylcarbamate de métahydroxyphényltriméthylammonium. Par rapport à la physostigmine, la présence d'une fonction ammonium quaternaire, diminue fortement son action centrale par inhibition du passage de la BHE. La néostigmine est caractérisée par sa rapidité d'action ; elle est moins active sur l'œil, sur le cœur, la pression artérielle, moins毒ique, mais plus active sur l'intestin et la vessie. Commercialisée sous forme injectable, en cas d'atonie intestinale ou vésicale post-opératoire et comme décurarisant dans le cas d'une myorelaxation par un antagoniste non dépolarisant, à des doses de 0,5 mg à 1 mg en SC. Elle est prescrite à une dose quotidienne de 15 mg *per os* en cas de myasthénie grave. Son utilisation dans les intoxications atropiniques est empirique et s'adapte aux appréciations du clinicien [48 ; 49].

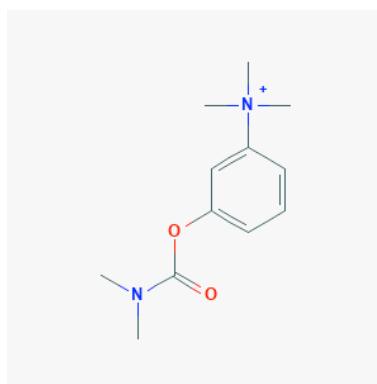


Figure 42 : la Néostigmine

LEXIQUE BOTANIQUE

Accrescent : se dit de pièces florales qui poursuivent leur croissance après que la fécondation ait eu lieu [52].

Acuminé : se dit d'un organe (souvent d'une feuille) dont la pointe s'amenuise brusquement en se prolongeant [52].

Alternes : disposition de diverses pièces qui sont placées alternativement, et non en face l'une de l'autre [52].

Anthère : partie terminale fertile d'une étamine, assez nettement renflée le plus souvent, et au sein de laquelle on reconnaît usuellement deux loges, chacune scindée à son tour en deux sacs polliniques [52].

Baie : fruit charnu à pépin dont le péricarpe est, s'il s'agit d'une espèce végétale appréciée, totalement comestible [52].

Bilobé : partagé en deux lobes [52].

Calice : ensemble des pièces les plus externes du périanthe (ou sépale) à rôle éminemment protecteur. Lorsque le périanthe ne possède qu'un seul verticille de pièce, on considère que ce sont celles du calice, même si ces pièces sont brillamment colorées [52].

Campanulée : se dit d'une corolle gamopétale en forme de cloche [52].

Capsule : chez les Angiospermes, fruit sec déhiscent, renfermant plusieurs graines, dérivant d'un ovaire à un ou plusieurs carpelles, et s'ouvrant spontanément à la faveur de fentes ou de pores [52].

Cordé, cordiforme : ces deux termes sont interchangeables et s'appliquent à tout organe en forme de cœur, ou dont la base, au moins est échancrée en cœur [52].

Corolle: ce terme désigne l'ensemble des pétales d'une fleur [52].

Cunéiforme: se dit d'un organe qui affecte la forme d'un coin [52].

Cuticule: dépôt protecteur de cutine (substance hydrophobe proche de la subérine) à la surface de l'épiderme de nombreuses feuilles rendues de ce fait, luisantes [52].

Dichôme: se dit, de l'axe d'un végétal (ou de tout autre organe, rameaux, inflorescence...) lorsqu'il est une ou plusieurs fois bifurqué en ramifications d'importance sensiblement identique [52].

Discoïde: qualifie un organe rond et aplati [52].

Embryon: formation usuellement diploïde, dérivée de l'évolution de l'œuf né de la fécondation chez les Archégoniates [52].

Entière: ce terme désigne un organe qui n'est ni divisé, ni même denté [52].

Epiderme: tissu de revêtement, le plus souvent unistraté et donc extrêmement fragile, des organes jeunes des plantes supérieures (tige, feuille, racine pour laquelle on préfère ce terme à l'ancienne appellation d'assise pilifère ou à celle de rhizoderme [52].

Etamine: des Préspermatoophytes aux Angiospermes, on désigne de la sorte chacune des pièces florales de l'androcée à la valeur de microsporophylle, génératrice de pollen à la faveur de la méiose subie par les cellules-mères localisées dans les sacs polliniques [52].

Exine: couche externe de la paroi squelettique du grain de pollen, interrompue par des pores, souvent richement ornementée de crêtes, sillons, mailles, stries, et permettant de distinguer les pollens d'espèces différentes [52].

Fleur: organe composé de pièces protectrices et de pièces fertiles (mâles ou microporphylles; femelles ou macrosporophylles, que l'on rencontre chez les végétaux supérieurs des Préspermatoophytes aux Angiospermes) [52].

Fruit: organe dérivant strictement des parties femelles d'une fleur fécondée. Sitôt la double fécondation effectuée le terme de fruit doit être substitué à celui d'ovaire. Le fruit renferme autant de graines que l'ovaire renfermait d'ovules (si tous ont été fécondés) [52].

Filet: partie amincie d'une étamine qui est fixée au réceptacle floral (ou soudée sur la corolle) et supporte l'anthère [52].

Feuille: organe fondamental de nombreux végétaux caractérisé par son limbe (lame verte au rôle assimilateur) prolongeant souvent un pétiole qui s'insère alors sur la tige de la plante [52].

Gamopétale: se dit de corolles dont les pétales sont plus ou moins complètement soudés entre eux, ce qui constitue un caractère évolué [52].

Graine: produit de l 'évolution d'un ovule fécondé [52].

Glabre: se dit d'un organe dépourvu de poils [52].

Limbe: ce terme sert à désigner la partie élargie d'une feuille ou d'une pièce florale (qui n'est qu'une feuille modifiée) [52].

Lobe: division arrondie et peu profonde du limbe d'une feuille, d'une fronde ou du thalle d'une cryptogame [52].

Nervures: localisation des éléments conducteurs (bois et liber) au niveau d'un limbe foliaire (typique ou modifié comme le sont les pièces florales) , d'une fronde ou d'une phylloïde [52].

Ovaire: partie basale du gynécée. Né de la soudure de carpelles, ou de la fermeture de carpelles si il est unique. L'ovaire renferme les ovules dont la disposition en son sein correspond à la notion de placentation. Après la fécondation, l'ovaire devient le fruit et les ovules fécondés évoluent en graines [52].

Ovule: macrosporange contenu dans l'ovaire chez les Angiospermes, relié à la paroi par un funicule et différenciant en son sein le gamétophyte femelle [52].

Papille : saillie obtuse d'une cellule épidermique. L'abondance des papilles rend « veloutée » la face supérieure des pétales [52].

Parenchyme : tissu végétal ordinairement constitué de cellules peu, ou pas, spécialisées, dont les parois squelettiques restent généralement minces et purement pectocellulosiques [52].

Pédicelle : partie fine, longue, qui existe chez le sporophyte de nombreuses Bryophytes et qui, prenant appui sur le gamétophyte par l'intermédiaire d'un pied se dilate à son sommet en une urne [52].

Persistant : se dit de pièce ou d'un ensemble de pièces qui demeure en place au-delà de la durée classique de vie d'une telle formation [52].

Pétiole : partie basale, étroite, et souvent subcylindrique de certaines feuilles (dites feuilles pétiolées) qui sert donc d'intermédiaire entre le limbe et la tige [52].

Pollen : production microscopique libérée par les anthères des étamines à la faveur de processus variés de déhiscence. Rares sont les cas où le pollen, glutineux, est transporté en masse [52].

Ponctuation : zones demeurées minces de la paroi squelettique au niveau desquelles n'existe normalement que la membrane primaire (voire même que la lamelle mitoyenne pectique) [52].

Pubescent : caractère d'un organe qui possède des poils, qui est duveteux. S'oppose à Glabre [52].

Réfléchi : se dit d'un élément rabattu, récuré, à l'opposé de son sens d'insertion sur la plante [52].

Réniforme : Qualifie un organe qui a la forme d'un rein [52].

Réticulé : se dit d'un organe dont la surface est ornementée d'un réseau de stries ou de nervures, dessinant comme les mailles d'un filet [52].

Sécréteur: se dit d'une cellule, d'un tissu, d'un organe qui élabore des substances particulières (essences, résines, latex) [52].

Sinué: caractère d'un organe à bords flexueux tout en courbes molles [52].

Stigmate: partie terminale du gynécée chez les Phanérogames Angiospermes [52].

Stomate: chez quelques Bryophytes et chez les végétaux vasculaires on reconnaît la présence de ses structures qui jouent un rôle essentiel dans les échanges gazeux. Le plus souvent les stomates se situent à la phase inférieure des feuilles [52].

Style: partie du gynécée, qui, chez les Angiospermes, surmonte le gynécée et se termine par le stigmate ou surface réceptrice du pollen [52].

Subulé: caractère d'un organe qui se termine très progressivement en pointe très aiguë, comme une arène de bourrelier [52].

Supère: qualifie l'ovaire d 'une fleur (et le fruit qui en dérive) lorsque celui-ci est situé au-dessus du niveau d'insertion sur le réceptacle des autres pièces florales. Lorsqu'elle possède un ovaire super, la fleur est dite hypogyne et l'ovaire est encore qualifié de libre [52].

Tégument: bien que ce terme puisse servir pour désigner tout revêtement, on l'utilise beaucoup plus régulièrement dans le sens suivant . Enveloppe protectrice de l'ovule chez le Préspermaphytes et Spermaphytes (puis de la graine chez les Spermaphytes) [52].

Trichôme: Petite structure épidermique ayant la forme d'un poil ou d'un cheveu [53].

Verticille: ce terme désigne chacun des ensembles de pièces s'insérant sur un axe à un même niveau [52].

Vivace: qualifie un végétal qui vit plus d'un an en perdurant par son appareil végétatif [52].

Lexique des figures

figure 11 : éléments caractéristiques de la belladone.....	8
figure 12 : fruit avec calice acrécent, fleur avec corolle gamosépale campanulée.....	8
figure 13 : les trois Parques de Michel-Ange.....	12
figure 14 : Les Parques filant le destin de la reine Marie de Médicis sous la protection de Jupiter et de Junon par Rubens.....	13
figure 15: le noyau tropane.....	23
figure 16 : 3 α -tropanol.....	23
figure 17: acide S-tropique.....	24
Figure 18: la (-)Hyoscyamine.....	24
figure 19 : synthèse du tropanol passage par l'intermédiaire N-méthylpyrrolinium.....	25
figure 20: synthèse de l'acide tropique.....	25
figure 11 : voie de synthèse de l'atropine et de la hyoscyamine.....	26
Figure 12 : S-scopolamine.....	27
figure 13: éléments microscopiques caractéristiques de la belladone.....	29
figure 14: organisation générale du système nerveux.....	36
figure 15 : activités sympathiques et parasympathiques antagonistes.....	37
figure 16: voies de signalisation secondaires à l'activation des récepteurs M2 et M4.....	40
figure 17: Voie de signalisation de l'activation des récepteurs M1, M3 et M5.....	41
figure 18: Voie de signalisation consécutive à l'activation parasympathique dans le muscle lisse.....	42
figure 20: Stimulations des sécrétions exocrines par les récepteurs M3.....	43
figure 21: Stimulation de la sécrétion acide de l'estomac.....	43
figure 22: Effet chronotrope négatif médié par M2.....	43
figure 23: Effet inotope négatif médié par M2.....	44
figure 24: Activités cholinergiques comparées des récepteurs muscariniques.....	44
figure 25: l'homoatropine.....	46

figure 26: le tropicamide.....	46
figure 27: le cyclopentolate.....	47
figure 28: le glycopyrronium.....	47
figure 29: le butylbromide d'hyoscine.....	48
figure 30: la dihexyvérine.....	48
figure 31: le méthylsulfate de tiémonium.....	49
figure 32: le bromure d'ipratropium.....	49
Figure 33 : le bromure de tiotropium.....	50
figure 34: la benzatropine.....	50
figure 35: le bipéridène.....	51
figure 36: le trihexyphénidyl.....	51
figure 37: la tropatépine.....	51
figure 38: le succinate de solifénacine.....	52
Figure 39 : centres actifs de l'acétylcholinestérase.....	95
Figure 40 : structure du site actif de l'acétylcholinestérase, acides aminés d'intérêts [50]	95
Figure 41 : Physostigmine (ou ésérine).....	96
Figure 42 : la Néostigmine.....	98

Lexique des tableaux

Tableau 1 : formes pharmaceutiques et dosages réglementaires réalisables en préparation magistrale.....	65
Tableau n°2 : principaux symptômes rencontrés au cours des intoxications à la belladone (données britanniques).....	74
Tableau n°3 : Comparaison doses thérapeutiques et doses toxiques des alcaloïdes tropaniques et de leurs sels [39].....	77
Tableau n°4 : Correspondance entre symptômes anticholinergiques et dose d'atropine absorbé.....	80

CONCLUSION

Depuis l'antiquité, la mandragore, la jusquiame et la belladone étaient connues pour leurs propriétés psychotropes à l'origine de croyances magiques. En 1802, le chimiste français, Louis-Nicolas Vauquelin isola l'atropine à partir de la belladone. Depuis, l'énanthiomère lévogyre actif de l'atropine a été identifié et nommé hyoscyamine, ce dernier est peu représenté dans la belladone, son activité pharmacologique trop puissante et non maitrisable a conduit à l'abandon de son utilisation même par voie oculaire. La scopolamine ou hyoscine, un autre alcaloïde présent en faible quantité dans la belladone, possède une action centrale conduisant à des indications particulières notamment dans le mal des transports. Ces structures chimiques ont permis la synthèse de nouvelles molécules issues de la pharmacomodulation des alcaloïdes tropaniques dont les effets anticholinergiques sont utilisés dans le traitement de certaines pathologies, comme par exemple asthme, l'incontinence urinaire ou la maladie d'Alzheimer. L'utilisation traditionnelle de la belladone a été progressivement abandonnée car jugée trop toxique, seules subsistent quelques prescriptions de teinture de belladone sous forme de préparations magistrales, utilisées dans le traitement du spasme intestinal douloureux. La belladone reste connue essentiellement pour sa toxicité. Chaque année on recense un certain nombre d'intoxications, le plus souvent d'origine involontaire et essentiellement infantiles. Souvent bénignes, elles peuvent parfois revêtir un tableau clinique dramatique, dicté par un toxicodrome anticholinergique dont le type et l'importance des symptômes varient en fonction de la dose ingérée, le principal signe de gravité étant l'encéphalopathie. Le diagnostic de ses intoxications reste difficile car ni les symptômes cliniques ni les données biologiques usuelles ne sont spécifiques de ce type d'intoxication atropinique. Le diagnostic de certitude ne peut être que toxicologique et s'appuie sur des méthodes de dosage standardisées telles que la CLHP, la CPG couplées à la spectrométrie de masse. La diagnose de la plante, en particulier de sa baie de couleur violet foncé, luisante, au calice acrécent et de saveur légèrement sucrée permet en présence des symptômes de poser un diagnostic rapide, mettant ainsi le pharmacien et le botaniste au premier plan des risques toxiques imputables aux plantes. L'existence d'une toxicomanie au datura, très connue dans le milieu festif des années 90 pour ses effets hallucinogènes, laisse en suspens la potentialité toxicomanogène de la belladone, qui du fait serait sous-évaluée dans les données toxico-épidémiologiques disponibles (ces données relatant essentiellement des intoxications involontaires par attrait de baies succulentes).

Bibliographie

- [1] Michel Botineau (auteur), Jean-Marie Pelt (Préfacier). Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Editions Tec et Doc. Paris. 2010. 1335 pages.
- [2] Jean Bruneton avec la collaboration d'Erwan Poupon. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 5e édition. Editions Tec & doc. Paris. 2016. 1487 pages.
- [3] Site tropicos.org (consulté le 30/10/2018 et le 28/01/2018)
- [4] A. Moquin-Tandon. Éléments de botanique médicale: contenant la description des végétaux utiles à la médecine et des espèces nuisibles à l'homme, vénéneuses ou parasites précédée de considérations sur l'organisation et la classification des végétaux. Editions Hachette Livre. Paris. 2014. 564 pages.
- [5] www.google.fr consulté le 09/10/2018
- [6] Paul Rita et Datta K. Animesh. An updated overview on *Atropa belladonna* L. International research journal of pharmacy. 2011. N° 2 (11). Pages 11-17.
- [7] Convention sur l'élaboration d'une Pharmacopée européenne (Traité européen, Série n° 50) Pharmacopée européenne 9^{ème} édition publiée sous la direction du Conseil de l'Europe (accord partiel). Editeur scientifique: Conseil de l'Europe. Strasbourg. 2016. 5083 pages.
- [8] Encyclopédie Larousse internet, larousse.fr consultée le 28/10/2018.
- [9] Jean-Marie Pelt. Drogues et plantes magiques. Editions Fayard. Paris. 1983. 336 pages.
- [10] Scott Cunningham, traduit de l'anglais par Marie Gonthier. Encyclopédie des plantes magiques. Editions ADA. Varennes (Québec). 2009. 376 pages.
- [11] Michèle Bilimoff. Enquête sur les plantes magiques. Editions Ouest-France. Rennes. 2015. 127 pages.
- [12] Michèle Bilimoff. Les plantes magiques: secrets des grimoires anciens. Editions Albin Michel. Paris. 2014. 192 pages.
- [13] Emile Gilbert. Les Plantes magiques & la sorcellerie: suivi d'une étude synoptique et succincte sur les philtres et les boissons enchantées ayant pour base les plantes pharmaceutiques. Editions de La Clé d'Or. Paris. 2016. 160 pages.
- [14] PubChem consulté régulièrement courant 2018
- [15] Sujata V. Bhat, Bhimsen A. Nagasampagi, Meenakshi Sivakumar. Chemistry of natural products. Editions Narosa Publishing House. New Delhi. 2013. 871 pages.
- [16] Sujata V. Bhat, B.A. Nagasampagi, S. Meenakshi. Natural products: chemistry and applications. Editions Alpha Science International. Oxford. 2009. 591 pages.

- [17] Paul M. Dewick. Medicinal natural products: a biosynthetic approach, 3^{ème} édition. Editions Wiley. Chichester. 2009. 550 pages.
- [18] K. Mothes, H.R. Schütte and M. Luckner; avec la collaboration de H. Böhm, D. Gröger, D. Gross, S. John... (and al). Biochemistry ok alkaloids. Editions Wiley. Publication Weinheim: Deerfield Beach. 1985. 406 pages.
- [19] Maria Gadzikowska et Grzegorz Grinkiewicz. Tropane alkaloids in pharmaceutical and phytochemical analysis. Acta Poloniae Pharmaceutica. 2002. Volume n°59. Pages 149-160.
- [20] A. Puech, M. Jacob et D. Gaudy. Mise en evidence des alcaloïdes de la belladone et de leurs dérivés en chromatographie en couche minces. Emploi d'un révélateur de sensibilité accrue. Journal of Chromatography. 1972. N° 68. Pages 161-165.
- [21] S. Paphassarang et J. Raynaud, Godeau et A.M. Binsard. Analyses qualitatives et quantitatives de la Hyoscyamine-Atropine et de la Scopolamine dans les teintures mères de Solanacées par chromatographie liquide haute performance. Journal of Chromatography. 1985. N°319. Pages 412-418.
- [22] Arráez-Román D, Zurek G, Bässmann C, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. Characterization of Atropa belladonna L. compounds by capillary electrophoresis-electrospray ionization-time of flight-mass spectrometry and capillary electrophoresis-electrospray ionization-ion trap-mass spectrometry. Electrophoresis. 2008. Pages 2112-2116.
- [23] Gunnar F. Kwakye, Jennifer Jiménez, Michael Aschner. *Atropa belladonna* neurotoxicity: implications to neurological disorders. Food and chemical toxicology. 2018. N° 116. Pages 346-353.
- [24] Vincent Bérénzowski, Patrick Duriez, Cécile Langlet (et al) ; sous la direction de Marie-Hélène Canu. Physiologie humaine : tout le cours en fiches : licence, STAPS, santé. Editions Dunod. Paris. 2016. 432 pages.
- [25] Yves Landry, Jean-Pierre Gies. Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique : cours et fiches thérapeutiques. 3^{ème} édition. Editions Dunod. Paris. 2014. 544 pages.
- [26] Fondateur: Vidal Louis. Dictionnaire Vidal 2018, 94^{ème} édition. Distributeur: Vidal SA. Publication: office de vulgarisation pharmaceutique. 2018. 3932 pages.
- [27] www.vidal.fr consulté le 30/01/2018
- [28] www.anmsante.fr consulté le 03/10/2017
- [29] Vidal Tarex 2018. Editions Vidal France. Issy les Maulineaux. 2018. 521 pages.
- [30] Dorvall (XXI^{ème} édition). Editions Vigot. 1982. 1958 pages.
- [31] www.who.int consulté le 17/11/2018

[32] Mathieu Glaizal, Corinne Schmitt, Lucia Tichadou, Maryvonne Hayek-Lantois, Luc de Haro. Réponse à l'urgence et toxicovigilance: bilan de 11 ans de consultations de centre antipoison de Marseille (2002-2012). Toxicologie Analytique et Clinique. 2014. N°26. Pages 87-98.

[33] F. Flesch (praticien hospitalier). Intoxications d'origine végétale. EMC-medecine 2. 2005. Pages 532-546.

[34] E. Krencher, A.M Gutbub, F. Flesch, N. Ihadadène, C. Tournoud. Intoxications par les plantes: à propos de 4808 cas. Publications des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Service de réanimation médicale, Hôpital Pasteur, Colmar. Urgences 2004. N°324.

[35] Hüseyin Caksen, Dursun Odabas et al. Deadly nightshade (*Atropa belladonna*) intoxication : an analysis of 49 children. Human and Experimental toxicology. 2003. N°22. Pages 665-668.

[36] Schneider F et al. Plasma and urine concentrations of atropine after the ingestion of cooked deadly nightshade berries. J Toxicol clin Toxicol. 1996. N°34. Pages 113-117.

[37] N. Amato, D. James et al. Deadly nightshade (*Atropa belladonna*) poisoning in a 9 year-old girl with background data from 2007-2011 from the UK national poisons centre. Arch Dis Child. 2012. Page 97.

[38] Isabelle Fourasté. Rappel de la toxicité de quelques plantes. Revue française des Laboratoires. Mai/juin 2000. N°323. Pages 51-55.

[39] Frédéric Baud, Robert Garnier. Toxicologie clinique 6^{ème} édition. Editions Lavoisier Medecine Sciences. Paris. 2017. 1654 pages

[40] A. Faivre, C. Mounier, T Gaillard, P. Alla, P. Goutorbe. Intoxication grave à l'atropine mimant une urgence neurovasculaire. Revue Neurologique. 2012. N° 168. Pages 450-453.

[41] H J Southgate, M Egerton, E A Dauncey. Lessons to be learned : a case study approach. Unseasonal severe poisoning of two adults by deadly nightshade (*Atropa belladonna*). The journal of The Royal Society for the Promotion of Health. Juin 2000. Volume 120 N°2. Pages 127-130.

[42] Andrew Chadwick, Abigail Ash, James Day, Mark Borthwick. Accidental overdose in the deep shade of night : a warning on the assumed safety of « natural substances ». BMJ Case Rep. 2015. 209333. Pages 1-4.

[43] Prakashchand Agarwal, Shaifali Bansal, Anjali Sharma, Vijay K Saini. Atropine poisonning mimiking septicemia. Annals of neurosciences. Janvier 2014. Volume 21. N°1. Pages 34-35.

[44] L.J. Ceha, C. Presperin, E. Young et al. Anticholinergic toxicity from nightshade berry poisoning responsive to physostigmine. The journal of Emergency Medecine. 1997. Volume 15. N°1. Pages 65-69.

[45] F. Laffarguea, C. Oudota, A. Constantyb, A. Bedub, S. Ketterer-Martinonb.Un cas d'intoxication aiguë par la belladone (*Atropa belladonna*) chez une enfant de 2 ans. Elsevier Masson SAS. Archives de Pédiatrie. 2010. Pages 86-88.

[46] G. Trabattoni, D. Visintini, G. M. Terzano et A. Lechi. Accidental poisonning with Deadly Nightshade Berries : a Case Report.

- [47] Zdravko Lackovic. « Bunanje » : XX century abuse of Atropa Belladonna halucinogenic berries in continental Croatia. *Psychiatria Danubina*. 2017. Volume 29. N°3. Pages 379-382.
- [48] Yves Landry. Jean-Pierre Gies. *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique*. Editions Dunod. Paris. 2003. 553 pages.
- [49] Y. Cohen. C. Jaquot. *Pharmacologie*. 5^e édition. Editions Masson. Paris. 2001. 489 pages.
- [50] Yves Landry. Jean-Pierre Gies. *Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique*. Editions Dunod. Paris. 2014. 499 pages
- [51] F. Mellerio, P. Commin, C. Bismuth, M. Gaultier. *Electroencéphalographie au cours du traitement par ésérine des intoxications anticholinergiques*. *Rev. EEG. Neurophysiol*. 1979. Pages 5 -11.
- [52] Bernard Boullard. *Dictionnaire de botanique*. Editions Ellipses. Paris. 1999. 398 pages.
- [53] site www.jardinsdugue.eu consulté le 09/04/2018.

5.1

5.2

