

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 17 décembre 2019 à POITIERS
par Madame LIPPI Clara,
née le 26.07.1988

La scopolamine, son utilisation thérapeutique et hors thérapeutique

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Denis SARROUILHE

Membres : Monsieur Charles FAUCHER, Docteur d'Etat en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Bernard FAUCONNEAU



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maitres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

Remerciements

Je tiens à dédier cette thèse :

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Denis Sarrouilhe, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Bernard Fauconneau, pour avoir accepté de diriger ma thèse. Merci de vous être rendu disponible, d'avoir partagé vos points de vue ainsi que vos connaissances pour la construction de ce travail.

Au membre du jury, Monsieur Charles Faucher. Merci sincèrement d'avoir accepté d'être membre du jury de thèse.

A mes parents et mon frère, qui m'ont permis de suivre ces belles études, qui m'ont toujours soutenue et aidée dans les bons comme dans les moments plus difficiles. Merci à eux pour leur amour et leur motivation.

A mes ami(e)s de faculté, Maëlle, Marc-Antoine, Charles, David, Camille L, Mathilde, Mélanie, Jean-Eudes, Alice L, Alice B. Je vous remercie pour tous ces moments indélébiles passés avec vous, pour votre écoute, pour nos moments de joie, de rire. Sans vous, ces études n'auraient pas été si inoubliables.

A Aurélia, Ariane, Laura M, qui ont fait ce que je suis devenue aujourd'hui.

PLAN

Liste des enseignants en pharmacie

Remerciements

Liste des figures, schémas, images et tableaux

Introduction

Partie I : La scopolamine

I. Pharmacognosie : Les alcaloïdes tropaniques

I. 1. Structure des alcaloïdes tropaniques

I. 1. a. Alcools tropaniques

I. 1. b. Acides

I. 1. c. Alcaloïdes

I. 2. Origine biosynthétique de la scopolamine

I. 2. a. Origine du noyau tropane

I. 2. b. Origine de l'acide tropique

I. 2. c. Formation de la scopolamine

I. 3. Caractérisation des esters de l'acide tropique, dosage

I. 4. Solanacées officinales à alcaloïdes tropaniques : Solanacées mydriatiques officinales

I. 4. a. Généralités

I. 4. b. Solanacées mydriatiques officinales

I. 4. b. i. Belladone

I. 4. b. ii. Stramoine

I. 4. b. iii. Jusquiame noire

I. 4. b. iiiii. Composition chimique

I. 4. b. iiiiii. Emplois de la belladone, stramoine et jusquiame noire

I. 5. Solanacées sources industrielles de scopolamine

I. 5. a. *Brugmansias*

I. 5. b. *Duboisias*

I. 5. c. Autres

I. 6. Anticholinergiques synthétiques et hémi-synthétiques

II. Pharmacologie : l'effet anticholinergique anti muscarinique

- II. 1. Le système nerveux périphérique
 - II. 1. a. Les voies sensitives afférentes
 - II. 1. b. Les voies motrices somatiques efférentes
 - II. 1. c. Les voies sympathiques efférentes
 - II. 1. d. Les voies parasympathiques efférentes
- II. 2. L'intégration neuronale des informations
 - II. 2. a. Les différents récepteurs synaptiques impliquant l'acétylcholine
 - II. 2. a. i. Les récepteurs canaux
 - II. 2. a. ii. Les récepteurs couplés aux protéines G
 - II. 2. b. Le type de transmission synaptique impliquant l'acétylcholine
 - II. 2. c. Les neuromédiateurs peptidiques
 - II. 2. c. i. Synthèse et stockage des neuromédiateurs peptidiques
 - II. 2. c. ii. Exocytose des neuromédiateurs peptidiques
 - II. 2. c. iii. Recapture des neuromédiateurs
- II. 3. L'acétylcholine
 - II. 3. a. Structure
 - II. 3. b. Métabolisme
 - II. 3. c. Localisation
 - II. 3. d. Les récepteurs cholinergiques
 - II. 3. d. i. Les récepteurs muscariniques
 - II. 3. e. Les effets cholinergiques (muscariniques)
 - II. 3. f. Les antagonistes muscariniques en thérapeutique : l'atropine et la scopolamine
 - II. 3. f. i. L'atropine
 - II. 3. f. ii. La scopolamine
 - II. 3. f. iii. Mécanisme d'action des agents anti-muscariniques
 - II. 3. f. iiiii. Actions pharmacodynamiques des anti-muscariniques

III. Toxicité

IV. Effets indésirables

V. Un antidote : la physostigmine

- V. 1. Mode d'action
- V. 2. Indications
- V. 3. Posologie et précaution d'emploi
- V. 4. Contre-indications
- V. 5. Résumé

Partie II : Utilisation thérapeutique de la scopolamine

I. Mal des transports, nausées et vomissements

- I. 1. Définition du mal des transports
- I. 2. Définition du vomissement
- I. 3. Cibles médicamenteuses
- I. 4. Traitements spécifiques
- I. 5. La scopolamine, *Scopoderm*®
- I. 6. Galénique du patch *Scopoderm*® TTS
- I. 7. Propriétés pharmacocinétiques du patch
- I. 8. Posologie et mode d'administration
- I. 9. Précautions d'emploi
- I. 10. Effets indésirables
- I. 11. Contre-indications
- I. 12. Interactions
- I. 13. Délivrance
- I. 14. Populations particulières
- I. 15. Efficacité

II. Rôles agoniques

- II. 1. Soins palliatifs et accompagnement
 - II. 1. a. Définition
 - II. 1. b. Quels patients traiter ?
 - II. 1. c. Objectifs de la prise en charge
 - II. 1. d. Soins palliatifs
- II. 2. Pharmacocinétique
- II. 3. Posologie et mode d'administration
- II. 4. Contre-indications
- II. 5. Précautions d'emploi
- II. 6. Interactions
- II. 7. Populations particulières
- II. 8. Effets indésirables
- II. 9. Surdosage

III. Douleurs spasmodiques, occlusions intestinales et coliques hépatiques

- III. 1. Posologie, contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions et effets indésirables

Partie III : Utilisation hors thérapeutique de la scopolamine

I. « Sérum de vérité » au début des années 1900

II. « Burundanga » à partir de 1950 en Amérique Latine

III. La « promenade du millionnaire » aujourd'hui en Colombie

IV. Consommation volontaire

Conclusion

Bibliographie

Résumé

Liste des figures, schémas, images et tableaux

Figure 1 : Structure moléculaire de la scopolamine

Figure 2 : Structures moléculaires de la pyrrolidine et de la pipéridine

Figure 3 : Structure moléculaire du noyau tropane avec carbones numérotés

Figure 4 : Structure moléculaire du tropanol

Figure 5 : Structure moléculaire du pseudotropanol

Figure 6 : Structure moléculaire du scopolan

Figure 7 : Structure moléculaire de l'acide tropique

Figure 8 : Structure chimique de l'acétylcholine [

Figure 9 : Structure chimique de l'atropine

Figure 10 : Structure chimique de la scopolamine

Schéma 1 : Hydrolyse de la scopolamine

Schéma 2 : Biosynthèse du cation *N*-méthyl- Δ^1 -pyrrolinium à partir de l'ornithine

Schéma 3 : Biosynthèse du tropanol (3 α -hydroxytropane) à partir du cation *N*-méthyl- Δ^1 -pyrrolinium

Schéma 4 : Biosynthèse de l'acide (S)-tropique

Schéma 5 : Biosynthèse de la scopolamine

Schéma 6 : Schéma d'un patch Scopoderm TTS de type réservoir

Image 1 : Belladone

Image 2 : Stramoine

Image 3 : Jusquiame noire

Tableau 1 : Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine

Tableau 2 : Effets du blocage des récepteurs cholinergiques

Introduction

La Scopolamine, aussi appelée Hyoscine par les anglo-saxons, doit son nom à Giovanni Antonio Scopoli (1723-1788), médecin italien entomologiste et naturaliste qui donna son nom au genre *Scopolia*, auquel le suffixe « amine » a été rajouté.

Elle est présente en quantités variables dans certaines Solanacées dites « mydriatiques » (belladone, datura stramoine, jusquiame noire...) et obtenue industriellement par extraction à partir d'espèces des genres *Brugmansia* et *Duboisia*, en particulier des hybrides entre *D. myoporoides* et *D. leichhardtii* (cultures en Australie). Ayant des propriétés parasympholytiques comparables à celle de l'atropine (anticholinergique inhibiteur compétitif et réversible des différents sous-types des récepteurs muscariniques), elle agit sur le SNC et a une action sédative, amnésiante, incapacitante et potentiellement hallucinogène à dose élevée.

Elle est utilisée en France en thérapeutique sous forme injectable (bromhydrate de scopolamine, butylbromure de scopolamine) ou bien sous forme transdermique (scopolamine) et est indiquée dans la prise en charge du mal des transports, des râles agoniques ainsi que des douleurs spasmodiques, occlusions intestinales et coliques hépatiques.

La scopolamine est aussi utilisée sous d'autres formes et dans le monde entier. Depuis la période précoloniale en Amérique latine lors de rites spirituels, depuis une soixantaine d'années à des fins criminelles, mais aussi de nos jours à des fins récréatives. Ces utilisations pouvant entraîner des intoxications parfois graves voire un coma.

Partie I : La Scopolamine

La scopolamine (n. f.), formule brute $C_{17}H_{21}NO_4$, est un alcaloïde tropanique. C'est un ester du scopanol, autrement dit le tropanol (8-méthyl-8-azabicyclo[3,2,1]octane-3-endo-ol) époxydé en C6 et C7, et de l'acide $-(-)$ tropique (acide aromatique) [1].

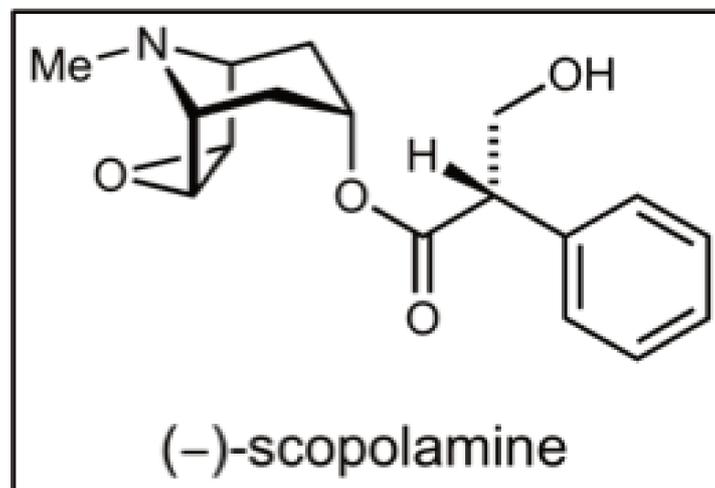


Figure 1 : Structure moléculaire de la scopolamine [2]

I. Pharmacognosie : Les alcaloïdes tropaniques [1]

Les alcaloïdes à noyau tropane ont en commun un élément structural bicyclique azoté, l'azabicyclo[3,2,1]octane : ce sont des 8-méthyl-8azabicyclo[3,2,1]octanes.

Ces alcaloïdes sont principalement élaborés par la famille des *Solanaceae*, mais peuvent aussi provenir des *Erythroxylaceae* (cocaïne des *Erythroxylum*), des *Proteaceae*, *Convolvulaceae*, *Rhizophoraceae* et *Cochlearia*.

Dans la famille des *Solanaceae*, ils sont surtout présents chez la sous-famille *Solanoideae*, les genres *Acnistus*, *Anthocercis*, *Atropa*, *Brugmansia*, *Cyphantera*, *Datura*, *Duboisia*, *Hyoscyamus*, *Mandragora*, *Przewalskia*, *Scopolia*, *Solandra*, qui renferment principalement de l'hyoscyamine et/ou de la scopolamine, autrement dit des esters du tropanol.

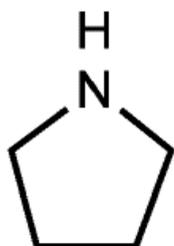
La (-)-hyoscyamine et son racémique, la (+/-)-atropine, ont un intérêt thérapeutique. Elles sont douées de propriétés parasympatholytiques et constituent aussi le point de départ de la chimie de synthèse qui a conçu, entre autre, la majeure partie des anticholinergiques.

I. 1. Structure des alcaloïdes tropaniques

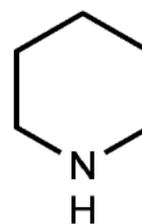
A quelques exceptions près, les alcaloïdes à noyau tropane sont des esters d'alcools tropaniques et d'acides de structure variable, aliphatiques ou aromatiques [1].

I. 1. a. Alcools tropaniques

Le noyau tropane est un système hétérocyclique azoté formé par la condensation d'un cycle N-méthyl pyrrolodine et d'un cycle N-méthyl pipéridine [3] :

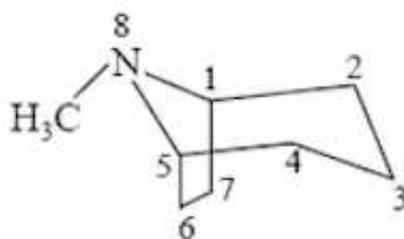


Pyrrolidine



Pipéridine

Figure 2 : Structures moléculaires de la pyrrolidine et de la pipéridine [2]



Tropane

Figure 3 : Structure moléculaire du noyau tropane avec carbones numérotés [1]

Ces alcools peuvent être répartis en deux catégories selon l'orientation de l'hydroxyle porté par le carbone numéro 3 du noyau tropane:

- Les dérivés du 3 α -hydroxytropane ou tropanol (de loin de plus fréquent)

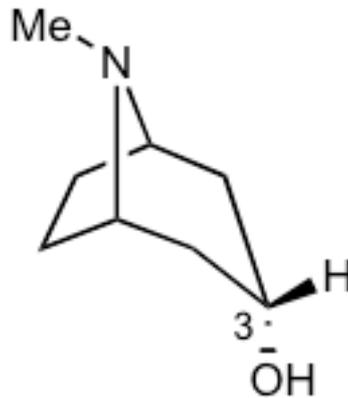


Figure 4 : Structure moléculaire du tropanol [2]

- Les dérivés du 3 β -hydroxytropane ou pseudotropanol (spécifique des *Erythroxylaceae*)

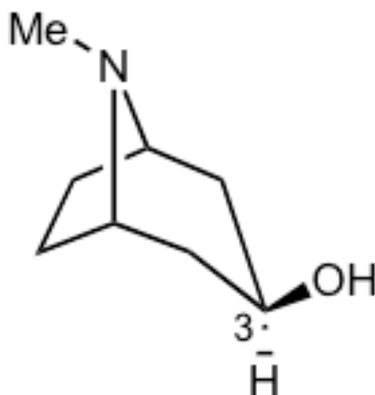


Figure 5 : Structure moléculaire du pseudotropanol [2]

Sans substitution, les 3-hydroxytropanes sont optiquement inactifs ; ils sont meso, c'est-à-dire que les deux carbones de jonction sont de chiralité opposée.

Ces alcools sont souvent hydroxylés en C-6 et/ou C-7, voire époxydés, comme l'est le scopanol en C-6 et C-7 [1].

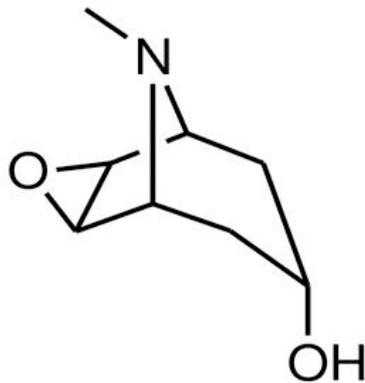


Figure 6 : Structure moléculaire du scopanol [1]

I. 1. b. Acides

Les acides peuvent être aliphatiques (acétiques, butyriques, valériques...) ou aromatiques.

Dans le cas des acides aromatiques il peut s'agir de l'acide (S)-(-)-tropique ou bien d'autres acides largement plus distribués dans le règne végétal (benzoïques, phénylacétiques, cinnamiques...) [1].

Cet acide va estérifier le tropanol et possède un carbone asymétrique [3].

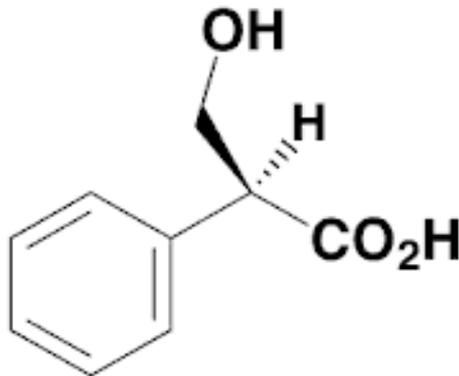


Figure 7 : Structure moléculaire de l'acide tropique [1]

I. 2. Origine biosynthétique de la scopolamine

Divers précurseurs interviennent dans l'élaboration des alcaloïdes tropaniques [1] :

- La phénylalanine, qui est à l'origine des acides aromatiques en C6-C1 et C6-C3 ainsi que de l'acide tropique
- L'ornithine est à l'origine du noyau pyrrolidinique du noyau tropane
- L'acétate (sous la forme de l'acétoacétylCoA), fournit les carbones supplémentaires nécessaires à la constitution du cycle pipéridine du tropane.

I. 2. a. Formation du noyau tropane

→ Etape 1 : De l'acide aminé ornithine au cation *N*-méthyl- Δ^1 -pyrrolinium:

L'ornithine, précurseur du noyau tropane, est décarboxylée en putrescine, puis la putrescine est méthylée pour former la *N*-méthylputrescine

La putrescine peut aussi être formée à partir de l'arginine : une décarboxylation, une transformation du système guanidine en amidine pour former la *N*-carbamoyl-putrescine puis hydrolyse de cette dernière pour former la putrescine. Puis méthylation de cette dernière pour retrouver la *N*-méthylputrescine.

La désamination oxydative de la *N*-méthylputrescine conduit au 4-méthyl-aminobutanal, lui-même cyclisé (formation d'une base de Schiff) en cation *N*-méthyl- Δ^1 -pyrrolinium [1].

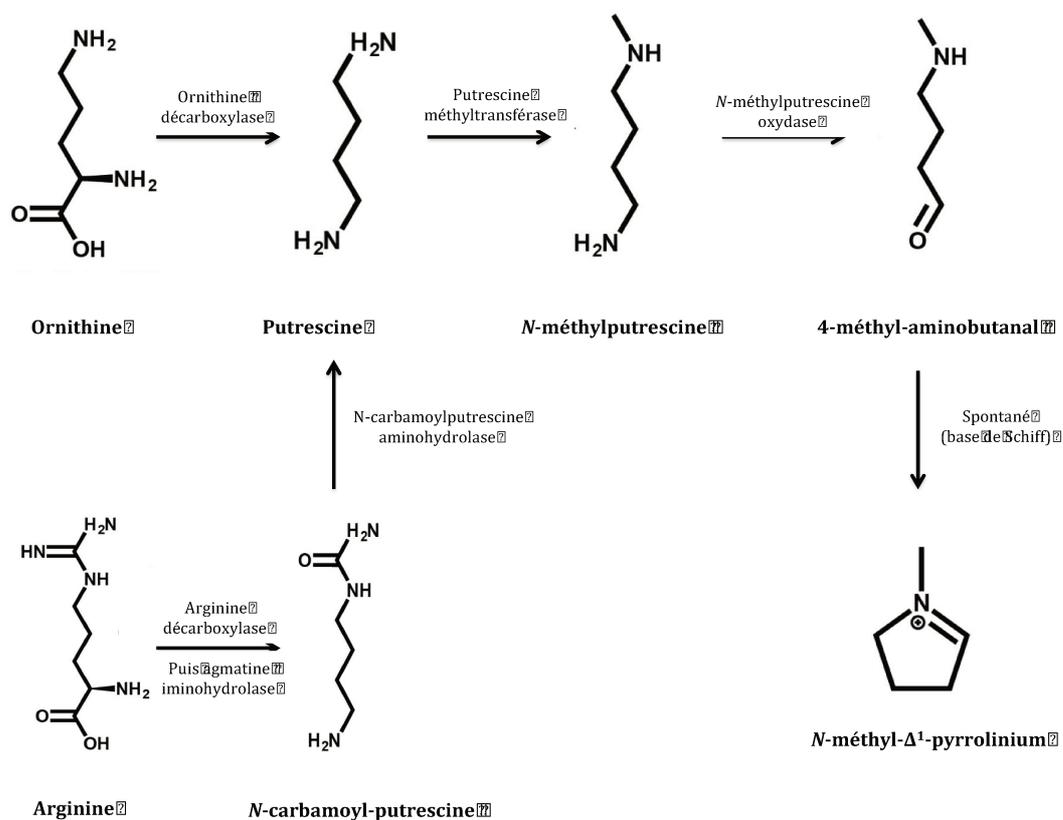


Schéma 2 : Biosynthèse du cation *N*-méthyl- Δ^1 -pyrrolinium à partir de l'ornithine [5]

Asymétrie de la putrescine

L'incorporation de l'ornithine n'est pas symétrique.

Par exemple, lorsqu'on incorpore de la 5- ^{14}C ornithine, cela conduit, chez *Datura stramonium*, à la seule 1- ^{14}C hyoscyamine.

Mais, lorsqu'on en incorpore chez *Duboisia leichhardtii*, on obtient une radioactivité distribuée sur les carbones C-1 et C-5 du tropane de la scopolamine.

Ces incorporations asymétriques ont lieu lorsque lors de la décarboxylation de l'ornithine et la méthylation de la putrescine, cette dernière reste « liée » à la décarboxylase. Lorsque la putrescine ne reste pas liée à l'enzyme, la *N*-méthylation est symétrique [1].

→ Etape 2 : Du cation *N*-méthyl- Δ^1 -pyrrolinium au tropanol

C'est l'étape clé de la biosynthèse du noyau tropane chez les *Solanaceae*. Elle correspond à l'attaque nucléophile du C-2 de l'acétoacétyl-coenzyme A sur le cation *N*-méthyl- Δ^1 -pyrrolinium. Le β -cetoester résultant subit une réaction de Mannich intramoléculaire qui conduit ensuite à la carbométhoxytropanone. Cette dernière est décarboxylée en tropanone puis réduite en tropanol (avec un alcool en C-3) [1].

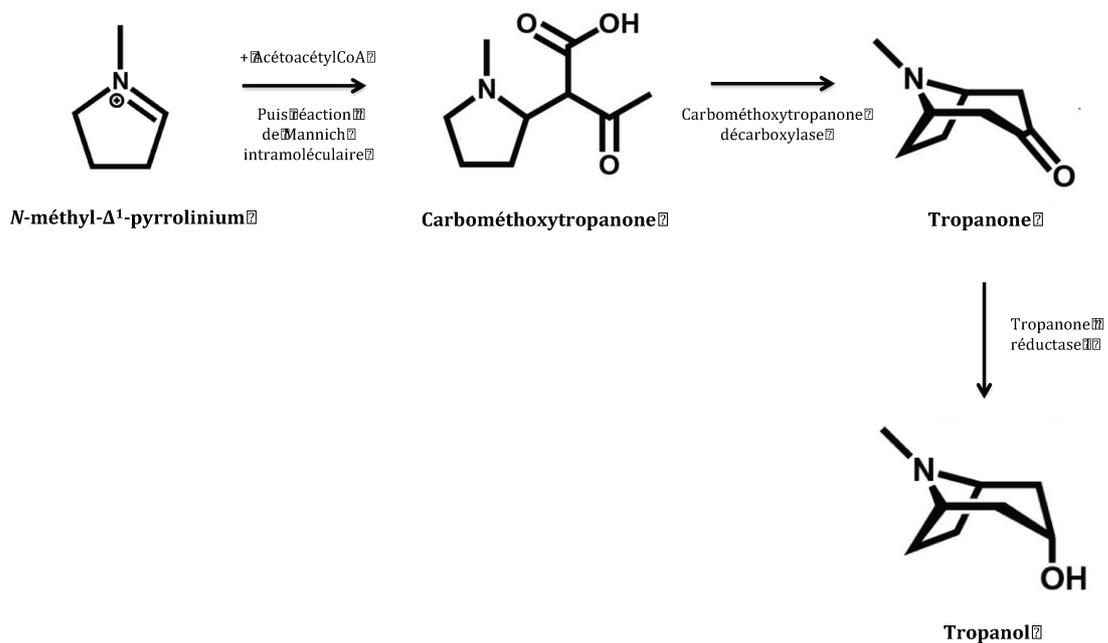


Schéma 3 : Biosynthèse du tropanol (3 α -hydroxytropane) à partir du cation *N*-méthyl- Δ^1 -pyrrolinium [5]

I. 2. b. Origine de l'acide tropique

La (S)-phénylalanine est le précurseur de l'acide tropique, puis se transforme en acide (R)-phényllactique, lui aussi précurseur de l'acide (S)-tropique [1].

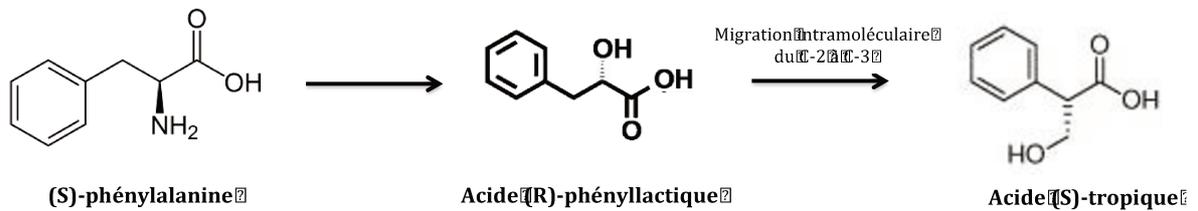


Schéma 4 : Biosynthèse de l'acide (S)-tropique [5]

I. 2. c. Formation de la scopolamine

Les oxydations en C-6 et C-7 ont lieu après l'estérification de l'alcool secondaire en C-3. Dans le cas de la scopolamine, l'époxydation en 6,7 de la hyoscyamine implique un intermédiaire 6 β -hydroxylé puis l'attaque directe de l'hydroxyle en C-6 sur le C-7 grâce à l'intervention d'une dioxygénase [1].

Il y a quelques années, le postulat de l'implication de la littorine et donc de l'acide (R)-phényllactique dans la biosynthèse des esters tropaniques a été vérifié.

L'estérification entre l'acide (R)-phényllactique et le tropanol aboutit à la littorine.

Le mécanisme de transformation de la littorine en hyoscyamine fait l'objet d'hypothèses : il semble impliquer une oxydation et la formation d'un carbocation benzylique intermédiaire (ou d'un radical ?), puis le réarrangement suivi de la formation de l'aldéhyde correspondant à la hyoscyamine et la réduction de cet aldéhyde [1].

En 2016, une étude conclue le mécanisme de transformation suivant pour le passage de la littorine à la hyoscyamine. La tropanone est réduite en tropanol par la tropanone réductase I. Le tropanol utilise l'acide (R)-phényllactique coenzyme A pour produire la littorine, qui utilise un cytochrome p450 pour former le hyoscyamine [5].

Ensuite, l'époxydation de la hyoscyamine en C-6 et C-7 est réalisée en deux étapes grâce à l'intervention de la 6 β -hydroxy hyoscyamine epoxydase avec la formation d'un intermédiaire 6 β -hydroxylé : l'anisodamine [5].

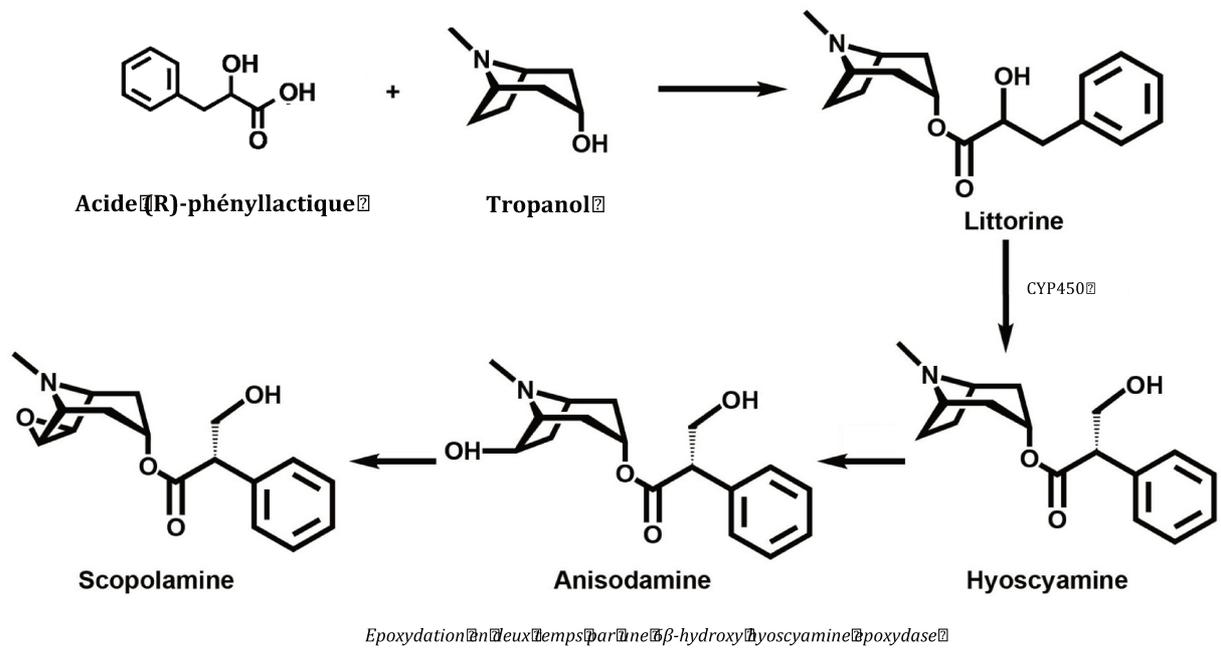


Schéma 5 : Biosynthèse de la scopolamine [5]

I. 3. Caractérisation des esters de l'acide tropique, dosage [1]

Les esters de l'acide tropique (dont la scopolamine) sont aisément caractérisés par la réaction de Vitali-Morin : après traitement par l'acide nitrique fumant et reprise du résidu par de l'acétone, une coloration violet-foncé se développe en présence d'une solution éthanolique d'hydroxyde de potassium.

La scopolamine peut aussi être mise en évidence dans plusieurs milieux par chromatographie en phase gazeuse et chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (après extraction). Dans ce cas, former des dérivés triméthylsilylés permet d'améliorer sa faible volatilité.

La chromatographie liquide donne des bonnes séparations sur phase inverse. Il est possible d'utiliser des phases stationnaires chirales.

La scopolamine peut aussi être détectée par UV, réfractométrie ou un couplage chromatographie liquide-spectrométrie de masse/spectrométrie de masse.

Certains protocoles utilisant l'électrophorèse capillaire ont été publiés.

La détection de la Scopolamine peut aussi faire appel à des méthodes immunologiques.

I. 4. Solanacées officinales à alcaloïdes tropaniques : Solanacées mydriatiques officinales

I. 4. a. Généralités

Selon une perspective botanique, les Solanacées sont des grandes plantes herbacées voire parfois des arbustes. Certaines de ces plantes sont indigènes, et d'autres exotiques. Elles disposent de feuilles isolées et de fleurs régulières de type 5. Le fruit quant à lui est variable, soit une baie pour la Belladone, soit une capsule pour le Datura et la Jusquiame.

D'un point de vue anatomique, les feuilles présentent :

- Un tissu criblé pérимédullaire en îlots ;
- De l'oxalate de calcium sous forme de cellules à sable dans la nervure et sous formes diverses (cellules à sable, prismes et mâcles) dans le limbe
- Des poils tecteurs pluricellulaires unisériés

Les Solanacées mydriatiques donnent lieu à des alcaloïdes-esters dérivés du *trans*-tropanol.

Elles ont des propriétés parasympholytiques (provoquent la mydriase). Ce sont des plantes toxiques [3].

I. 4. b. Solanacées mydriatiques officinales

I. 4. b. i. Belladone

BELLADONE, *Atropa belladonna* L.,



Image1 : Belladone

La **feuille de belladone**, qui peut aussi contenir des sommités florifères (et parfois fructifères), contient au minimum 0,3% d'alcaloïdes totaux. La hyosciamine est largement prépondérante et est accompagnée de faibles quantités de scopolamine (**Ph. Eur., 8^e éd., 0221**) [1].

Caractéristiques de la plante

La **plante** en elle-même est une plante indigène, assez rare en France, vivace par une souche rhizomateuse et à tiges dressées de 1 à 1,5 mètres de longueur.

Les **fleurs** sont généralement solitaires et ont une corolle campanulée à lobes brun violacé ou jaune brun.

Le **fruit** est une baie subglobuleuse à 2 loges de la taille d'une cerise et est de couleur noir brillant. Il est entouré à la base par le calice persistant et développé.

Les **feuilles** sont souvent froissées et agglomérées. Elles ont un limbe elliptique à base atténuée et à bords entiers (5 à 25 centimètres par 3 à 12 centimètres). Lorsque la poudre de feuilles est examinée au microscope (à l'hydrate de chloral), sont observés des cellules épidermiques à parois sinueuses et à cuticule striée, un grand nombre de stomates principalement anisocytiques, des poils tecteurs pluricellulaires, unisériés et à cuticule lisse ainsi que des cellules de parenchyme contenant des microcristaux cunéiformes d'oxalate de calcium [1].

Culture et récolte [3]

La préparation est généralement obtenue à partir de plantes de culture. La récolte des feuilles et des sommités florifères s'opère en début de floraison ; la dessication doit être rapide et réalisée aussitôt après la récolte (séchoir-tunnel <50°C).

I. 4. b. ii. Stramoine

STRAMOINE (=datura officinal), *Datura stramonium* L.,



Image 2 : Stramoine

La **feuille de stramoine** est composée de la même manière que la feuille de belladone, sauf que le minimum d'alcaloïdes totaux est de 0,25% et que la quantité de scopolamine qui accompagne d'hyosciamine est variable (**Ph. Eur., 8^e éd., 0246**) [1].

Caractéristiques de la plante

La stramoine est abondante en Europe. C'est une **plante** annuelle et vigoureuse ayant une hauteur de 0,8 à 1,2 mètres.

Les **fleurs** sont solitaires et grandes (de 8 à 10 centimètres de long) et ont une corole tubuleuse, plissée et blanche.

Le **fruit** quant à lui, est une capsule tétraloculaire à déhiscence multiple. Il est couvert d'épines rudes.

La **feuille** a un limbe ovale ou ovale triangulaire, acuminé asymétrique à la base, profondément découpé en lobes inégaux et pointus. L'examen de la poudre de feuilles au microscope montre des cellules épidermiques à cuticule lisse, des poils tecteurs coniques unisériés contenant 3 à 5 cellules aux parois verruqueuses, des cellules du parenchyme lacuneux renfermant des mâcles d'oxalate de calcium.

Culture et récolte [3]

Cette préparation est majoritairement obtenue à partir de plantes de culture, en Europe, dont la multiplication est effectuée par semis.

L'amélioration est surtout portée sur l'augmentation de la teneur en alcaloïdes de la plante.

La récolte des feuilles est effectuée juste avant la floraison, puis elles sont desséchées rapidement.

I. 4. b. iii. Jusquiame

JUSQUIAME NOIRE, *Hyoscyamus niger* L.



Image 3 : Jusquiame noire

La **feuille de jusquiame noire** est constituée par la feuille séchée d'*H. niger* seule ou mêlée de sommités florifères (et parfois fructifères). Sa teneur en alcaloïdes totaux est au minimum de 0,05% (**Ph. fse., 11^e éd., 2007**) [1].

Caractéristiques de la plante

La **plante** possède une tige velue et visqueuse, simple ou ramifiée.

Les **fleurs** sont groupées en une grappe courte et ont une corolle à cinq lobes de couleur jaune grisâtre, veinés de violet ou de pourpre noirâtre.

Le **fruit** est une capsule biloculaire qui s'ouvre par un couvercle (aussi appelé pyxide) entouré par un calice persistant, accru, durci et à dents épineuses.

La **feuille** a un limbe à bords découpés en lobes irrégulièrement dentés, fortement pubescent ainsi que visqueux sur les deux faces. Lorsqu'on l'examine au microscope avec de l'hydrate de chloral, la poudre de feuille révèle des poils tecteurs pluricellulaires unisériés, des poils sécréteurs à tête claviforme bi ou pluricellulaire ainsi qu'un parenchyme lacuneux à mûcles d'oxalate de calcium.

Culture et récolte [3]

La préparation est elle aussi obtenue à partir de plantes de culture provenant essentiellement de l'Europe de l'Est, la feuille est récoltée au moment de la floraison puis rapidement desséchée.

I. 4. b. iii. Composition chimique [1]:

Les trois espèces précédemment citées sont riches en substances minérales :

- La belladone en contient entre 12 et 15%
- La stramoine entre 15 et 18%
- La jusquiame noire entre 18 et 20%

La teneur de leur feuille en alcaloïdes totaux varie selon l'espèce :

- La belladone : de 0,3 à 0,6%
- La stramoine : de 0,2 à 0,5%
- La jusquiame noire : de 0,04 à 0,15%

Chez la belladone, l'hyoscyamine-atropine correspond à 90-95% des alcaloïdes et la teneur en scopolamine est très faible, de l'ordre de 5%.

Chez le *Datura officinalis* et la jusquiame, le ratio hyoscyamine/scopolamine est très variable : généralement voisin de 2/3 - 1/3 à 3/4 - 1/4.

I. 4. b. iiiii. Emplois de la belladone, stramoine et jusquiame noire[1]:

Ces trois espèces rentrent dans plusieurs compositions de spécialités, mais ont une balance bénéfices-risques défavorable, et ne sont donc quasiment plus utilisées en France, en dehors des préparations homéopathiques.

Elles donnent lieu à des poudres, teintures et extraits titrés en alcaloïdes totaux (titre calculé en hyoscyamine) :

- Poudre titrée de belladone (Ph. Eur., 8^e éd., 0222), titrant de 0,28 à 0,32%
- extrait sec titré de feuille de belladone, (Ph Eur., 8^e éd., - 8.5, [07/2015 :1294]), titrant de 0,95 à 1,05%
- Teinture titrée de belladone (Ph. Eur., 8^e éd., 1812), titrant de 0,027 à 0,033%
- Poudre titrée de stramoine (Ph. Eur., 8^e éd., 0247), titrant de 0,23 à 0,27%

I. 6. Solanacées sources industrielles de scopolamine [1]

La scopolamine provient exclusivement de l'extraction. Pour ce faire, l'extraction utilise des espèces riches en alcaloïdes, appartenant aux genres *Brugmansia* et *Duboisia*. En 2008, 600 kg de scopolamine aurait été produite en 2005 et ce au niveau mondial.

I. 5. a. BRUGMANSIAS, *Brugmansia sanguinea* (Ruiz & Pav.) D. Don (= *Datura sanguinea* Ruiz & Pav.)

Cet arbre est un datura « arborescent », petit, et caractérisé par de grandes fleurs (17 à 25 centimètres de longueur) à corolle tubuleuse jaune orangée veinée de rouge. Cet arbre est fréquemment planté autant dans les zones villageoises qu'urbaines dans des pays andins d'Amérique latine comme la Colombie, le Pérou et l'Equateur.

Reproduit par micro-propagation *in vitro* de clones sélectionnés, ce datura a été cultivé en Equateur à partir des années 1970 dans des zones d'altitude élevée, environ 3000 mètres. Ses feuilles sont composées d'environ 0.8% d'alcaloïdes totaux à scopolamine très majoritaire. En 1990, la production équatorienne destinée à l'extraction de la scopolamine est estimée à 400 tonnes de feuilles sèches par an. D'autres daturas arborescents sont utilisés à des fins d'extraction.

Le rendement annuel serait de 16,2kg de scopolamine par hectare dans le cas de *Brugmansia sanguinea*.

Brugmansia sanguinea, *Datura inoxia* Mill. (au Mexique), *Brugmansia suaveolens* [Humb. & Bonpl. Ex Willd.] Bercht & J. Presl, *Brugmansia arborea* [L] Steud. (En Amazonie et en Colombie) ainsi que d'autres espèces sont connues en Amérique du Sud pour leurs propriétés hallucinogènes. Cultivées un peu partout à des fins ornementales, les *Brugmansia* aussi appelées « *angel's trumpet* » sont fréquemment impliquées dans des cas d'intoxications (volontaires, accidentelles ou criminelles).

I. 5. b. DUBOISIAS, *Duboisia myoporoides* R. Br., *D. leichhardtii* (F, Muell.) F. Muell.

Ce sont de petits arbres à feuilles alternes, étroites, à panicules de fleurs blanches tubulées et à baies noires. Ces deux espèces sont australiennes. *D. myoporoides* est répandue sur toute la côte est de l'Australie et *D. leichhardtii* est située dans la région de Brisbane.

Leurs feuilles, ainsi que celles de leurs hybrides, sont riches en alcaloïdes. Mais leur concentration dépend de la saison. La teneur en scopolamine décroît de janvier à juin et augmente de juin à septembre. La scopolamine est très largement majoritaire, de 1,5 à 2,5%, et est parfois accompagnée d'une petite quantité de 6-hydroxyhyoscyamine chez les espèces hybrides.

Dans les années 1990, on répertoriait une production de 500 tonnes de feuilles par an comprenant 3 récoltes par an.

I. 5. c. Autres voies d'accès aux alcaloïdes tropaniques

Il est possible de synthétiser la scopolamine, mais elle ne concurrence pas l'extraction. Des travaux de culture *in vitro* ont été réalisés mais ne permettent pas d'envisager une production industrielle. Cependant, il semblerait que la mise en culture de « *heary roots* » en fermenteur après infection par des *Agrobacterium rhizogenes*, puisse produire ces alcaloïdes.

I. 6. Anticholinergiques synthétiques et hémi-synthétiques [1]

La première modification apportée à ces alcaloïdes naturels a été la quaternarisation de l'amine la formation de *N*-oxydes. Cette modification ralentit le passage de ces structures au travers des membranes biologiques comme la barrière hémato-encéphalique, ce qui diminue fortement les effets centraux.

Il est possible d'accéder à la *N*-butyl-scopolamine, indiqué comme antispasmodique des voies digestives.

D'autres analogues ne conservent de la molécule d'origine naturelle que le scopolamine (ou tropane), l'acide tropane est changé pour un autre acide et l'azote du scopolamine (ou tropane) est aussi quaternarisé. On obtient alors le tropium (indiqué dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire) ou tiotropium (indiqué en traitement de fond de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), comme bronchodilatateur).

II. Pharmacologie [1]

La scopolamine :

Est un inhibiteur des récepteurs muscariniques situés dans les organes périphériques innervés par les fibres post-ganglionnaires du système nerveux parasympathique, ainsi que dans le système nerveux central : c'est un parasympholytique.

Dans le système nerveux périphérique, cette inhibition a pour effets :

- Une bradycardie temporaire puis une élévation du rythme cardiaque par suppression de l'action inhibitrice sur le nerf vague
- Un relâchement des fibres musculaires lisses (autrement dit une inhibition motrice) : diminution du tonus, de la fréquence et de l'amplitude des contractions péristaltiques intestinales, paralysie des uretères (induction d'une rétention urinaire), diminution du tonus des voies biliaires, opposition de l'activité broncho-constrictrice de l'acétylcholine
- Baisse des sécrétions salivaire, sudorale, bronchique, lacrymale et gastrique
- Mydriase passive, au moyen d'une paralysie des muscles constricteurs de l'iris. Une paralysie de l'accommodation (dite cycloplégie) suite à la perte de tonus des muscles ciliaires ayant pour conséquence une vision floue de près mais l'œil reste réglé pour la vision de loin, une augmentation de la pression intra-oculaire

Dans le système nerveux central, la scopolamine a pour effets :

- Une sédation
- Un effet tranquillisant
- Un effet hypnotique
- Des propriétés amnésiantes
- Des hallucinations chez certains patients

II. 1. Le système nerveux périphérique [6]

Le système nerveux est composé du système nerveux central (ou SNC) et du système nerveux périphérique (ou SNP) :

- Le système nerveux central, limité par la boîte crânienne et la colonne vertébrale, comprend le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral (mésencéphale, pont ou protubérance annulaire, et bulbe rachidien) ainsi que la moelle épinière.
- Le système nerveux périphérique, correspondant à l'ensemble des ganglions et des nerfs, conduit l'information entre le SNC et les organes périphériques :
 - Somatique (ou volontaire) qui commande le tonus et la contraction musculaire squelettique, ou sensitif qui perçoit les informations sensorielles de la peau, des muscles et articulations
 - Autonome (ou végétatif) qui commande les fonctions autonomes de l'organisme (muscles lisses, digestion, rythme cardiaque, respiration, glandes), comprenant le système nerveux (ortho)sympathique et parasympathique

Les systèmes nerveux périphériques somatique et autonome ont chacun des neurones sensitifs qui véhiculent des informations afférentes et efférentes.

Les fibres nerveuses afférentes véhiculent les messages de la périphérie vers le SNC.

Les fibres nerveuses efférentes véhiculent les messages du SNC vers la périphérie, et comprend :

- Des fibres motrices, innervant les muscles squelettiques
- Des fibres (ortho)sympathiques et parasympathiques, du système nerveux autonome

Représentent les neurones dont le corps cellulaire est situé dans les ganglions crâniens et rachidiens, avec leur extrémité axonale périphérique qui correspond aux récepteurs sensoriels situés dans la peau et tous les organes.

II. 1. b. Les voies motrices somatiques efférentes

Elles innervent les muscles striés squelettiques et comprennent majoritairement des neurones moteurs α , ou motoneurones α . Ces derniers possèdent en majeure partie leur corps cellulaire dans la corne antérieure de la moelle épinière et utilisent les nerfs rachidiens pour s'étendre jusqu'aux muscles.

Ces voies descendantes sont soit directes (voies pyramidales à partir des corps cellulaires du cortex moteur) soit très complexes car rassemblent des informations provenant de diverses zones du cortex, du cervelet et des noyaux de la base.

II. 1. c. Les voies sympathiques efférentes

Elles sont représentées par deux neurones successifs, un cholinergique et un noradrénergique, qui se relaient dans les ganglions sympathiques où sont localisés les corps cellulaires des neurones noradrénergiques. Les corps cellulaires des neurones cholinergiques étant situés au niveau de la corne ventrale de la moelle épinière thoracique et lombaire.

II. 1. d. Les voies parasympathiques efférentes

Elles sont constituées par un ensemble de deux neurones successifs cholinergiques qui se relaient dans les ganglions parasympathiques. Le corps cellulaire des premiers neurones est situé dans le pont ou la moelle épinière. Le corps cellulaire des seconds neurones est situé dans des ganglions souvent localisés dans l'organe innervé. L'axone du neurone post-ganglionnaire est donc très court.

II. 2. L'intégration neuronale des informations [6]

II. 2. a. Les différents récepteurs synaptiques impliquant l'acétylcholine

II. 2. a. i. Les récepteurs canaux

Leur stimulation, au niveau des dendrites, du corps cellulaire ou bien du soma (au niveau somato-dendritique) génère soit un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) soit un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI).

II. 2. a. ii. Les récepteurs couplés aux protéines G

Leur stimulation permet une modulation des signaux initiés par la stimulation des récepteurs-canaux. De ce fait, les médiateurs impliqués ici sont plutôt considérés comme des neuromodulateurs que comme des neuromédiateurs. Leurs effets sont obtenus par les voies de signalisations faisant intervenir l'AMP cyclique.

II. 2. b. Le type de transmission synaptique impliquant l'acétylcholine

La transmission synaptique chimique

Elle est définie par la sécrétion d'un médiateur par l'extrémité pré-synaptique puis ce médiateur stimule les récepteurs de la cellule post-synaptique. Ces types de synapses impliquent la synthèse de médiateurs, leur stockage, la stimulation du neurone pré-synaptique, la propagation du potentiel d'action le long de l'axone, l'ouverture de canaux calciques dépendants du potentiel au niveau de l'extrémité pré-synaptique, prélude de la sécrétion du médiateur par un mécanisme d'exocytose.

Le neuromédiateur se retrouvant dans la fente synaptique, est à proximité immédiate des récepteurs post-synaptiques, auxquels il se lie et transmet alors le signal du neurone pré-synaptique. Il peut autoréguler positivement ou négativement sa propre sécrétion en agissant sur ses auto-récepteurs pré-synaptiques. Pour un fonctionnement neuronal optimal, le signal doit être de courte durée, la concentration des médiateurs dans la fente synaptique diminue donc rapidement. Certains médiateurs comme l'acétylcholine et les médiateurs peptidiques sont dégradés par des enzymes situées dans la fente synaptique.

Les autres médiateurs sont re-captés par le neurone pré-synaptique ou par d'autres cellules environnantes.

II. 2. c. Les neuromédiateurs peptidiques

L'acétylcholine est un neuromédiateur peptidique.

II. 2. c. i. Synthèse et stockage des neuromédiateurs peptidiques

Ils sont synthétisés dans le cytosol des terminaisons nerveuses. Les enzymes nécessaires sont véhiculées par des vésicules qui cheminent lentement ; à hauteur de quelques millimètres par jour et ce le long de l'axone.

Ils sont stockés dans des vésicules grâce à des transporteurs transmembranaires vésiculaires. L'acétylcholine est transportée par des transporteurs à 12 hélices transmembranaires.

II. 2. c. ii. Exocytose des neuromédiateurs peptidiques

Pour les médiateurs peptidiques, le processus d'exocytose dure 50 millisecondes ou plus (comparé à 0,2 milliseconde pour les médiateurs non peptidiques), il est considéré comme lent. Il est initié grâce à une augmentation de la concentration de calcium au niveau de l'extrémité axonale par ouverture de nombreux canaux calciques ($Ca_v2.2$) suite à des trains de potentiels d'actions à haute fréquence. Les vésicules migrent alors vers la membrane pré-synaptique, s'y arriment et fusionnent avec, grâce à des petites protéines spécifiques. Cette migration est complexe et fait intervenir des fibres d'actines et diverses protéines associées à la membrane vésiculaire (synaptotagmines, protéines SNARE, Rab3A...).

II. 2. c. iii. Recapture des neuromédiateurs

La recapture et la dégradation enzymatique des neuromédiateurs jouent un rôle dans la diminution de la concentration des médiateurs dans la fente synaptique.

L'acétylcholine et les neuropeptides sont hydrolysés dans la fente synaptique respectivement par l'acétylcholinestérase et d'autres nombreuses peptidases. Les

produits de dégradations engendrés, comme la choline ou les acides aminés, sont par la suite re-captés par l'extrémité pré-synaptique et par les cellules environnantes.

II. 3. L'acétylcholine [6]

Les transmissions cholinergiques sont garanties par l'acétylcholine, l'ester acétique de la choline. L'acétylcholine est le premier neuromédiateur à avoir été caractérisé dès le début du XXe siècle avec ses effets périphériques. C'est aussi un neuromédiateur central important [6]

II. 3. a. Structure

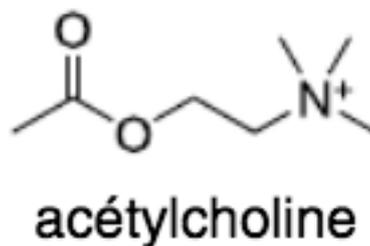


Figure 8 : Structure chimique de l'acétylcholine [6]

II. 3. b. Métabolisme

La choline, qui est présente dans les tissus nécessaires à la synthèse de l'acétylcholine, a une origine exogène par l'alimentation et une origine endogène par biosynthèse à partir de la glycine. Le métabolisme des glucides produit l'acétylcoenzyme A, qui est la source de l'acétylation de la choline par la choline-acétyl-transférase, ainsi que l'énergie nécessaire à la synthèse. Cette enzyme, la choline-acétyl-transférase est synthétisée dans le corps cellulaire du neurone puis amenée par transport axonal vers les terminaisons nerveuses, lieu où l'acétylcholine est ensuite stockée, au sein de vésicules de sécrétion mobilisables par l'arrivée d'un potentiel d'action [6].

Immédiatement après sa libération, l'acétylcholine est hydrolysée par l'acétylcholinestérase, présente dans la fente synaptique et associée à la face externe des cellules. Cette enzyme hydrolyse le médiateur en acétate de choline, aussitôt recaptée par la cellule présynaptique *via* les transporteurs sélectifs à 12 hélices transmembranaires. Il existe des cholinestérases plasmatiques et tissulaires moins sélectives, comme la butyrylcholinestérase, qui participe aussi à cette hydrolyse provoquant l'arrêt de la réponse postsynaptique.

Dans les terminaisons nerveuses présynaptiques des neurones cholinergiques, l'acétylcholine est stockée dans les vésicules de sécrétions, dont le nombre est estimé à 300.000 par terminaison présynaptique, avec entre 1000 et 50.000 molécules d'acétylcholine par vésicule. Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action, les canaux voltage-dépendants provoquent l'entrée de Ca^{2+} extracellulaire, facilitant la migration des vésicules puis leur fusion à la membrane plasmatique présynaptique. L'acétylcholine est ainsi libérée sous forme de paquets virtuels, aussi appelés *quanta*, au sein de la fente synaptique. Sa concentration synaptique peut alors atteindre 10^{-4} à 10^{-3}M [6].

II. 3. c. Localisation

En périphérie

L'acétylcholine assure la transmission des voies motrices aboutissant aux muscles squelettiques (par l'intermédiaire des récepteurs nicotiques), la transmission ganglionnaire des voies sympathiques et parasympathiques (par l'intermédiaire des récepteurs nicotiques aussi) ainsi que la transmission postganglionnaire des voies parasympathiques aboutissant cette fois à la stimulation des récepteurs muscariniques [6].

Dans le système nerveux central

L'acétylcholine a un rôle excitateur en stimulant les récepteurs cholinergiques nicotiques, et rôle modulateur en stimulant les récepteurs cholinergiques muscariniques. L'acétylcholine a de nombreuses autres fonctions comme la régulation de la motricité (perturbée dans la maladie de Parkinson), régulation de la mémoire (altérée dans la maladie d'Alzheimer). Excepté les interneurons cholinergiques qui réalisent des connexions locales dans le striatum ou le cortex, les voies cholinergiques sont souvent diffuses et se projettent dans différentes régions du cerveau.

Les corps cellulaires localisés dans la région du noyau septal médian vont aller innover l'hippocampe et joueraient un rôle dans les phénomènes de mémorisation, d'apprentissage et de contrôle de l'humeur. Un autre groupe de corps cellulaires localisés dans le noyau basal de Meynert, innerve tout le cortex cérébral mais aussi l'amygdale, qui participe plus spécialement à la régulation du comportement et de l'humeur.

D'autres neurones cholinergiques, du complexe ponto-mésencéphalo-segmental, se projettent sur le thalamus où ils régulent l'excitabilité de relais sensitifs en association avec les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques [6].

II. 3. d. Les récepteurs cholinergiques

L'activation des récepteurs nicotiques, par activation des canaux cationiques activés par liaison de l'acétylcholine, provoque une réponse rapide de l'ordre de la milliseconde, sous forme d'augmentation de la perméabilité sodique puis dépolarisation et excitation.

Les récepteurs muscariniques, qui sont tous couplés aux protéines G, provoquent des réponses des réponses plus lentes et peuvent être excitatrices ou inhibitrices sur les neurones, ou bien induire diverses réponses sur les autres types cellulaires.

Au niveau des neurones, certains récepteurs cholinergiques peuvent avoir une localisation présynaptique pouvant moduler la transmission cholinergique (autorécepteurs) ou d'autres transmissions nerveuses (hétérorécepteurs : noradrénaline, glutamate, GABA...). Les récepteurs localisés au niveau présynaptique sont généralement muscariniques mais peuvent aussi être de type nicotinique [6].

Du fait de l'action de la scopolamine sur les récepteurs muscariniques, nous aborderons uniquement leur description, leurs effets agonistes et antagonistes, et non ceux des récepteurs nicotiques.

II. 3. d. i. Les récepteurs muscariniques

Entre 1951 et 1979, plusieurs approches fonctionnelles ont permis de proposer l'existence de 2 voire 3 types de récepteurs muscariniques.

En 1980 cette hétérogénéité est confirmée avec la découverte de la pirenzépine, antagoniste sélectif des récepteurs muscariniques de l'estomac, nommés alors M1.

En 1986, deux récepteurs muscariniques sont clonés, un à partir du cortex (M1) et un à partir du cœur (M2). Finalement, un total de 5 récepteurs issus de gènes distincts furent clonés (de M1 à M5).

Tous les récepteurs muscariniques sont couplés aux protéines G et ont une homologie de séquence très importante de l'un à l'autre. Ils appartiennent à la famille 1a des RCPG avec leur site de liaison aux agonistes localisé au cœur des hélices transmembranaires.

Les Rc muscariniques M1, M3 et M5 sont couplés aux protéines Gq/11 :

M1, M3, M5 → Gq → PLC β activée → IP3 + DAG → ↑ Ca²⁺ + PKC activée

M2 et M4 eux sont couplés principalement par des protéines Gi aux adénylate-cyclases III, V, VI et IX qu'ils inhibent :

M2, M4 → Gi → AC inactivée → ↓ cAMP → PKA non active

La divergence anatomique des différents sous-types de récepteurs muscariniques explique la complexité de leur réponse.

nomenclature	M1	M2	M3	M4	M5
couplage	Gq/11	Gi/o	Gq/11	Gi/o	Gq/11

Tableau 1 : Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine [6]

II. 3. e. Les effets cholinergiques (muscariniques)

Les 5 sous-types de récepteurs (de M1 à M5), sont présents dans le système nerveux central. Alors qu'ils sont répartis de façon différente dans le système périphérique : M1 se situe dans les ganglions sympathiques et parasympathiques et M1, M2 et M3 se situent sur les organes innervés par les voies parasympathiques. Les réponses périphériques aux stimulations de ces récepteurs sont donc en rapport avec les effets de la stimulation des fibres parasympathiques.

Les effets muscariniques au niveau central

La stimulation de ces récepteurs peut avoir un effet modulateur de la stimulation neuronale :

- De l'acétylcholine par l'intermédiaire des récepteurs nicotiques
- D'autres médiateurs excitateurs comme le glutamate par l'intermédiaire de ses récepteurs inotropes

Cet effet modulateur peut avoir lieu :

- Au niveau somato-dendritique avec une modification du potentiel d'action engendré par les médiateurs excitateurs
- Au niveau des extrémités axonales (récepteurs pré-synaptiques), en général en diminuant l'exocytose du médiateur.

Les séquences potentielles ci-dessous expliqueraient ces effets.

→ Pour les récepteurs muscariniques couplés à la protéine Gi :

M2 ou M4 somato-dendritiques → Gi (α) → AC → \downarrow cAMP → PKA inactive → \nearrow conductance potassique → hyperpolarisation → \downarrow potentiel d'action

M2 ou M4 pré-synaptiques → Gi (α) → AC → \downarrow cAMP → PKA inactive → canaux calciques peu phosphorylés → \downarrow influx de Ca^{2+} → \downarrow exocytose

M2 ou M4 pré-synaptiques \rightarrow Gi ($\beta\gamma$) \rightarrow $\beta\gamma$ -canaux $Ca_v2 \rightarrow \searrow$ influx de $Ca^{2+} \rightarrow \searrow$ exocytose

\rightarrow Pour les récepteurs muscariniques couplés à la protéine Gq :

La réponse à la stimulation est dans ce cas une dépolarisation membranaire. En revanche, la séquence d'évènements y menant est incomplètement connue :

M1, M3 et M5 somato-dendritiques \rightarrow Gq \rightarrow PLC β activée \rightarrow IP3 + DAG \rightarrow Ca^{2+} + PKC activée \rightarrow dépolarisation \rightarrow \nearrow potentiel d'action

Les effets muscariniques en périphérie

Les récepteurs muscariniques de type M1 qui sont localisés sur les ganglions sympathiques et parasympathiques au niveau post-synaptique ont un effet de dépolarisation lente s'ajoutant à la dépolarisation rapide nicotinique. L'importance de ce phénomène n'est pas déterminée.

\rightarrow Sur les muscles lisses (bronchiques, intestinaux, vasculaires...)

M2 et M3 sont les principaux récepteurs, dont la stimulation conduit à la contraction (bronchoconstriction, contraction du sphincter irien) :

M2 \rightarrow Gi \rightarrow AC inactivée $\rightarrow \searrow$ cAMP \rightarrow PK A non active \rightarrow MLCP non active \rightarrow état non relaxé des muscles lisses

M3 \rightarrow Gq \rightarrow PLC β activée \rightarrow IP3 \rightarrow Ca^{2+} -calmoduline \rightarrow MLCK activée \rightarrow contraction des muscles lisses

En revanche, une relaxation des muscles lisses peut aussi faire participer le monoxyde d'azote, NO ainsi que le GMP cyclique. De ce fait, la stimulation parasympathique, ou les agonistes muscariniques exogènes entraînent une vasodilatation de nombreux territoires

vasculaires en faisant intervenir potentiellement les récepteurs muscariniques couplés à Gq, comme le M1.

M1 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca²⁺-calmoduline → NO-synthase activée → ↑ NO → GC activée → ↑ cGMP → PKG → MLCP activée → vasodilatation

→ Sur les glandes sécrétrices

Elles sont principalement stimulées par le biais des récepteurs M3, activant le couple Ca²⁺-calmoduline ayant diverses cibles potentielles, comme les protéines-kinases dont la MLCK présente dans les cellules sécrétrices, comme dans les muscles lisses.

M3 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca²⁺-calmoduline → sécrétions

→ Au niveau de l'estomac

Les sécrétions sont activées par la stimulation parasympathique faisant intervenir les récepteurs M1, principalement par l'intermédiaire de l'augmentation de la sécrétion d'histamine par les cellules ECL (enterochromaffin-like cells).

M1 → Gq → PLCβ activée → IP3 → Ca²⁺-calmoduline → sécrétions d'histamine → récepteurs H2 → activation de la pompe à protons Na⁺/H⁺-ATPase.

→ Au niveau du rythme cardiaque

Il est diminué par la stimulation parasympathique par le biais des récepteurs M2 avec couplage des protéines Gi aux canaux potassiques K_{Ach}, entraînant une diminution de la pente de dépolarisation diastolique. La stimulation des récepteurs muscariniques provoque un effet chronotrope négatif.

M2 → Gi → canaux K_{Ach} → diminution de la pente de dépolarisation diastolique → diminution du rythme = effet chronotrope négatif

Concernant la force de contraction cardiaque, elle est aussi diminuée par la stimulation parasympathique. Une baisse de l'AMP cyclique engendrée par la stimulation des récepteurs M2, couplés à Gi, s'oppose à la stimulation sympathique, β 1-adrénergique, ce qui augmente l'AMP cyclique. La stimulation des récepteurs muscariniques provoque un effet inotrope négatif.

M2 \rightarrow Gi \rightarrow AC inactivée \rightarrow \Downarrow cAMP \rightarrow PKA non active \rightarrow canaux calciques non activés
 \rightarrow \Downarrow Ca²⁺ \rightarrow diminution de la force contractile = effet inotrope négatif

II. 3. f. Les antagonistes muscariniques en thérapeutique : l'atropine et la scopolamine

Les antagonistes muscariniques sont dit parasympatholytiques directs si l'on se limite strictement à leurs effets sur les récepteurs muscariniques périphériques.

En réalité, l'action pharmacologique de ces antagonistes n'est pas uniquement destinée au système nerveux parasympathique, on préférera donc les appeler les agents anti-muscariniques [9].

Les agents antagonistes muscariniques historiques et toujours utilisés en thérapeutique sont l'atropine et la scopolamine.

L'atropine, ayant beaucoup de similarités avec la scopolamine concernant l'effet antagoniste muscarinique et étant mieux documentée que la scopolamine, nous décrirons rapidement sa structure et ses effets périphériques.

II. 3. f. i. L'atropine

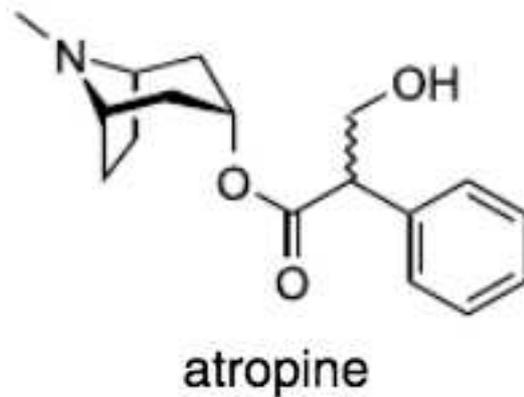


Figure 9 : Structure chimique de l'atropine [6]

Elle a été purifiée à partir de la belladonne (*Atropa belladonna*) dès 1831 en Allemagne par un pharmacien nommé Mein. Le nom de la plante a été donné par Linné au 18^{ème} siècle. *Atropos* étant une des trois Parques de la mythologie grecque qui coupait le fil de la vie de chaque mortel (rappelant la grande toxicité de l'atropine), et *belladonna* (belle dame en italien) rappelle l'effet mydriatique utilisé par les dames romaines pour intensifier leur regard.

Les effets antagonistes de l'atropine et de la muscarine (isolée à partir du champignon *Amanita muscaria*) ont été caractérisés par O. Schmiedeberg et R. Koppe en 1869.

A faible dose (0,5 à 1mg), l'atropine produit :

- Une mydriase
- Une accélération cardiaque quelquefois précédée d'un ralentissement par l'activation du nerf vague
- Une inhibition de la sécrétion salivaire et sudorale

A plus fortes doses (2 à 10mg) :

- L'ensemble de ces effets est intensifié,
- S'ajoutent des effets centraux, y compris hallucinations, délires et coma.

L'atropine (forme injectable) est utilisée comme médicament d'urgence, et ce sous strict contrôle médical. Son indication comprend :

- Le malaise vagal
- Les cas de bloc auriculo-ventriculaire
- L'infarctus
- Les troubles fonctionnels aigus du tube digestif et des voies biliaires
- Antispasmodique
- Antidote des intoxications par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
- En pré-anesthésie pour diminuer les sécrétions digestives

L'atropine (forme collyre) est indiquée comme mydriatique pour les examens de fond d'œil.

II. 3. f. ii. La scopolamine

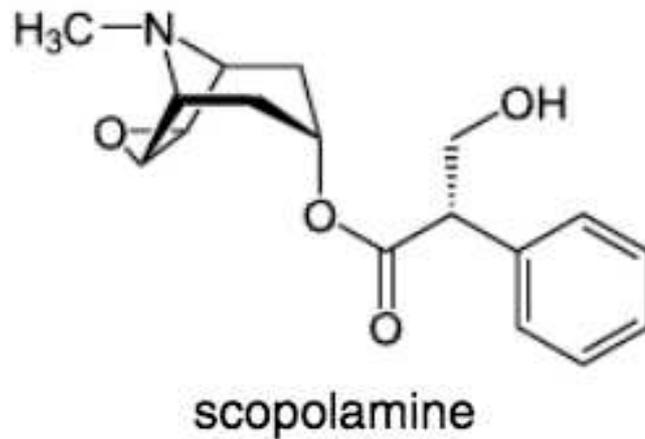


Figure 10 : Structure chimique de la scopolamine [6]

Présente dans la belladone et d'autres solanacées comme le *Datura metel* d'où elle est extraite.

Elle présente les mêmes effets périphériques que l'atropine.

Ses effets centraux diffèrent sensiblement :

- Action sédatrice et tranquillisante
- Légèrement euphorisante
- Effet amnésiant
- Peut provoquer des hallucinations

La scopolamine (en dispositif transdermique) est indiquée :

- Contre le mal des transports
- En soin palliatif contre les râles bronchiques

La scopolamine (forme injectable) est indiquée :

- Comme spasmolytique du tube digestif, des voies biliaires et urinaires et du col utérin

II. 3. f. iii. Mécanisme d'action des agents anti-muscariniques [9].

Les anti-muscariniques sont des antagonistes compétitifs et réversibles de l'acétylcholine (ainsi que des autres muscariniques), au niveau des récepteurs muscariniques.

Ainsi après leur administration, l'acétylcholine qui est néanmoins injectée ou libérée dans la fente synaptique, exerce toujours ses effets sympathomimétiques nicotiques et agit donc toujours sur la jonction neuromusculaire. En revanche, ses effets sur les terminaisons parasympathiques post-ganglionnaires seront bloqués.

L'acétylcholine ne voit donc pas sa libération modifiée, mais son action l'est. En effet les récepteurs muscariniques sont occupés par l'atropine ou la scopolamine et elle ne peut donc pas y agir. Ces dernières ont une plus grande affinité pour le récepteur comparé à l'acétylcholine, mais elles ne peuvent pas les stimuler.

Les agents anti-muscariniques agissent de manière compétitive. Ce qui signifie que lorsqu'un agent est présent en même temps que l'acétylcholine, les effets qui en découlent dépendent du rapport des concentrations entre agoniste et antagoniste.

Lorsque les agents anti-muscariniques sont éliminés, le récepteur n'est pas altéré, leur action est réversible.

II. 3. f. iiiii. Actions pharmacodynamiques des anti-muscariniques

Au niveau du système cardiovasculaire :

→ La fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque résulte de l'équilibre entre le ralentissement intrinsèque provoqué par la stimulation du nerf vague et l'accélération provoquée par le système nerveux sympathique [9].

L'atropine provoque dans un premier temps une bradycardie résultant de la dépression centrale du noyau du nerf vague. Puis s'installe une tachycardie de manière progressive, qui dépend du degré de blocage muscarinique du nœud sinusal cardiaque. Cet effet est moins marqué chez les enfants et les personnes âgées.

La scopolamine présente une action centrale plus marquée. Elle produit une bradycardie initiale plus importante, puis une tachycardie de moins longue durée que lors d'une administration d'atropine [10].

A doses toxiques, les agents anti-muscariniques peuvent provoquer un bloc de la conduction atrio-ventriculaire.

→ Pression artérielle

A faible dose, l'atropine accroît légèrement la pression artérielle par vasoconstriction périphérique.

A forte dose, elle entraîne une hypotension [11].

→ La circulation sanguine

Aux doses cliniques normales, l'atropine a peu ou pas d'effets sur les vaisseaux sanguins [12].

Il est possible de mettre en évidence la présence de fibres sympathiques cholinergiques dans le lit vasculaire de la musculature squelettique grâce à une vasodilatation causée par les agonistes cholinergiques. Réponse qui sera antagonisée par l'atropine. A doses toxiques, les anti-muscariniques peuvent provoquer une vasodilatation des capillaires sanguins cutanés se traduisant par une rougeur cutanée, principalement au niveau de la face.

Au niveau du système nerveux central :

Lors de l'administration de doses croissantes d'un parasympholytique, s'observent successivement les étapes suivantes :

- Une sédation procurant une sensation désagréable de ralentissement accompagnée de vertiges et fatigue (contrairement à une sédation provoquée par de l'alcool ou un barbiturique)
- Une excitation, un délire voire des hallucinations avec de fortes doses
- Une profonde sédation voire un coma
- Une amnésie de la période de sédation
- Des convulsions
- Une dépression respiratoire peut survenir lors de fortes doses, pouvant aller jusqu'au décès

Les effets de la scopolamine sont trois à dix fois supérieurs à ceux de l'atropine. La sédation provoquée est aussi supérieure [10].

Les parasympholytiques produisent :

- Des modifications de l'électroencéphalogramme semblables à celles observées lors de phases de somnolence.
- Une réduction des tremblements parkinsoniens

La scopolamine prévient et réduit les troubles vestibulaires.

Au niveau des organes visuels :

Le muscle constricteur de la pupille est soumis au contrôle de la choline. L'atropine bloque donc son activation, mais n'altère pas l'activité dilatatrice soumise au contrôle du système sympathique. Il en résulte une dilatation pupillaire passive, autrement dit une mydriase passive.

L'atropine génère une paralysie du muscle ciliaire. Il s'en suit une cycloplégie, une perte de la faculté d'accommodation qui se traduit par une vision proche peu nette [12].

Lors d'une mydriase, l'accumulation de tissu iridien dans l'angle de la chambre antérieure de l'œil peut empêcher un drainage efficace de l'humeur aqueuse et produit alors, surtout chez les sujets dont l'angle antérieur est fermé, une augmentation critique de la pression intraoculaire.

Les anti-muscariniques diminuent les sécrétions lacrymales. Cette hyposécrétion lacrymale peut entraîner une sensation de sable dans les yeux ainsi qu'une mauvaise tolérance des lentilles de contact [14].

Au niveau du système respiratoire :

Les effets des anti-muscariniques au niveau respiratoire sont les suivants :

- Une bronchodilatation
- Une réduction des sécrétions du pharynx et des bronches, augmentant la viscosité des sécrétions et rendant plus difficile l'expectoration

Au niveau du système gastro-intestinal :

Le système cholinergique est l'un des nombreux systèmes responsables de la motilité et des sécrétions gastro-intestinales.

→ Les sécrétions :

- Sécrétions salivaires

A des doses cliniques, se produisent une sécheresse de la bouche, une difficulté de déglutition et une difficulté de prononciation

- Sécrétions gastriques

A des plus fortes doses, se produit une réduction du volume de sécrétion d'acide gastrique et de mucus.

- Sécrétions pancréatiques, intestinales et hépatiques

Se voient peu modifiées [12].

→ La mobilité :

Le tonus, l'amplitude et la fréquence des contractions péristaltiques sont diminués. Cela est dû à la très dense innervation par le système parasympathique de la motilité intestinale, et d'autre part, à la nature cholinergique des neurones terminaux des plexus intra-muraux responsables des contractions réflexes.

Mais cet effet est réversible au bout de quelques jours de traitement aux agents anti-muscariniques.

Au niveau du système uro-génital :

Le tonus musculaire lisse de l'urètre et de la vessie est diminué.

Les anti-muscariniques provoquent une rétention urinaire, critique chez le sujet âgé souffrant d'hypertrophie prostatique.

Peu d'effets sur l'utérus [12].

Au niveau des glandes sudoripares :

La production de sueur est diminuée et peut entraîner une augmentation de la température corporelle. On parle alors de fièvre atropinique [12].

Cet effet est surtout observé aux doses toxiques, chez les enfants aux doses usuelles ou lorsque la température extérieure est élevée.

Au niveau des ganglions du système nerveux autonome :

L'atropine n'a pas d'action sur les récepteurs nicotiniques cholinergiques et ne s'oppose donc pas à la stimulation du muscle strié.

Aux doses usuelles, les alcaloïdes de la belladone n'inhibent pas les synapses dans les ganglions du système nerveux autonome mais peuvent le faire à des doses plus fortes.

En clinique, ces propriétés anti-nicotiniques n'ont pas d'incidence car les doses nécessaires sont 30 à 40 fois plus fortes que celles donnant des effets anti-muscariniques.

SITE	ACTION PREDOMINANTE	EFFET DU BLOCAGE
Artéριοles périphériques	Sympathique	Vasodilatation Effet de flux sanguin
Veines	Sympathique	Dilatation. Diminue le retour sanguin
Coeur	Parasympathique	Tachycardie
Iris	Parasympathique	Mydriase
Tractus gastro-intestinal	Parasympathique	Tonus et mobilité diminués. Sécrétions gastriques et pancréatiques diminuées.
Vessie	Parasympathique	Rétention
Glandes salivaires	Parasympathique	Salive épaisse
Glandes sudoripares	Parasympathique	Anhidrose
SNC	Parasympathique	Perturbation de la mémoire

Tableau 2 : Effets du blocage des récepteurs cholinergiques [14]

III. Toxicité [1]

Ces trois espèces furent utilisées à l'époque médiévale par les « sorcières » comme des onguents dont elles s'enduisaient les muqueuses et aisselles afin de provoquer des scènes de lévitation et états léthargiques peuplés d'animaux fantastiques. Elles furent aussi utilisées par les voleurs afin « d'endormir » leurs victimes pour les détrousser.

Aujourd'hui, ces utilisations frauduleuses perdurent. En mars 2015, le site du ministère des affaires étrangères spécifiait, pour des pays comme le Pérou ou l'Equateur, «*Il faut prendre garde à l'usage de la scopolamine, drogue qui, mélangée à une boisson ou des aliments, ou bien inhalée [par exemple sur un mouchoir], provoque temporairement une perte de volonté, de conscience et une amnésie.* » [15].

Des intoxications sont aussi répertoriées. Avec la belladone, ce sont plus souvent des intoxications dues à des confusions car ses baies ressemblent à des myrtilles. Avec la stramoine, il s'agit plutôt d'une utilisation délibérée par des sujets jeunes. Ce *Datura stramonium* peut (comme la *Brugmansia*) être consommé à des fins récréatives du fait de leur réputation de plante à propriétés « hallucinogènes ». Selon un rapport de l'Affsaps datant de 2010, 377 cas d'abus volontaires ont été relevés en France entre 2002 et 2008, le plus souvent avec des graines.

Ces intoxications peuvent aussi être le fait d'aliments contaminés, notamment à base de farine de sarrasin ou de millet. Grâce aux conseils scientifiques du CONTAM (Panel on Contaminants in the Food Chain), un groupe scientifique de l'EFSA (European Food Safety Authority), la commission européenne a publié une recommandation sur le suivi de la présence de ces alcaloïdes dans les denrées alimentaires ([UE] 2015/976) : céréales et produits à base de céréales ; compléments alimentaires, thés et infusions ; légumineuses potagères fraîches (écosées) ou séchées. Les limites de quantité d'atropine et de scopolamine fixées sont [16]:

- < 5µg/kg
- Non >10 µg/kg pour les matières premières
- < 2µg/kg pour les produits transformés
- < 1µg/kg pour les aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas-âge

La dose toxique de scopolamine est de 4mg [17] chez l'adulte, et de 0,05mg/kg chez l'enfant [18].

La symptomatologie est typique d'un syndrome anticholinergique (ou atropinique), les effets suivants arrivent rapidement [1]:

- Rougeur de la face
- Sécheresse de la bouche et des muqueuses
- Soif intense
- Faiblesse musculaire

On peut noter aussi :

- Une tachycardie (120-150 battements par minute)
- Une mydriase
- De l'hyperthermie
- Des hallucinations visuelles et auditives
- Une certaine agitation
- Une incoordination motrice
- Une agressivité
- Parfois des convulsions
- Une somnolence voire un coma

Afin de prouver l'intoxication, les dosages sanguins nécessitent une chromatographie gazeuse associée à une spectrométrie de masse. De plus, les concentrations sanguines sont souvent inférieures à 5 ng/ml. Les concentrations sont toutefois plus importantes dans les urines. Tous ces dosages étant longs à réaliser, le diagnostic est généralement uniquement clinique, et le traitement est le plus souvent symptomatique. Même si un antidote est recommandé lorsque le pronostic vital est engagé, la physostigmine [18].

La récupération peut être longue, de l'ordre de 1 à 3 jours. L'état mental de la personne intoxiquée peut la conduire à avoir des comportements et gestes mettant sa vie en péril [1].

IV. Effets indésirables [1]

Les effets indésirables commencent par une sécheresse buccale, une diminution des sécrétions (sudorales) puis à plus forte dose une tachycardie. Si l'on augmente encore la dose apparaissent des troubles de l'accommodation, digestifs. Le surdosage provoque des perturbations du SNC comme précédemment citées.

Ces effets comptent sur une grande variabilité interindividuelle, notamment chez les enfants ou les personnes âgées chez lesquelles les symptômes apparaissent à des doses plus faibles.

V. Un antidote : la physostigmine [19].

La physostigmine est un alcaloïde extrait du *Physostigma venosum*, ou fève de Calabar, un haricot d'Afrique de l'ouest (région du Niger). Il a été isolé pour la première fois en 1864 à partir de ce haricot. La même année, il a été utilisé chez trois prisonniers ayant ingéré de la belladone, comme antidote contre la toxicité anticholinergique de cette plante.

Depuis, elle a été utilisée pour traiter le glaucome, l'iléus post-opératoire, les comas induit par l'atropine. La popularité de physostigmine comme antidote a augmenté à la fin des années 1960 et dans les années 1970, en particulier pour le traitement de l'état mental altéré associé à la prise d'antidépresseurs tricycliques. Un rapport de 1980 sur l'asystolie compliquant l'utilisation de la physostigmine chez deux patients présentant un empoisonnement grave aux antidépresseurs tricycliques, a annoncé un retrait de l'utilisation indiscriminée de l'antidote. Plus récemment, un avis a été rendu en vue d'une utilisation plus prudente de la physostigmine comme antidote dans certains cas de toxicité anticholinergique.

V. 1. Mode d'action

La physostigmine est un carbamate qui inhibe réversiblement l'acétylcholine estérase. Elle agit comme un substrat en compétition avec l'acétylcholine, permettant à l'acétylcholine de s'accumuler dans la fente synaptique et de surpasser le blocage des récepteurs muscariniques par les agents anti-cholinergiques.

Pour être une amine tertiaire, la physostigmine n'est pas chargée, est lipophile et passe facilement la barrière hémato-encéphalique. Cela lui permet d'inverser les effets centraux toxiques des anti-cholinergiques, alors que d'autres carbamates amines quaternaires chargés comme la neostigmine et la pyridostigmine peuvent seulement inverser les effets toxiques périphériques.

V. 2. Indications

La physostigmine peut être indiquée lors d'un empoisonnement modéré à sévère à un anticholinergique, avec une preuve de toxicité périphérique et centrale. La physostigmine n'est généralement pas considérée comme un agent de première intention et devrait probablement être réservée aux patients présentant des complications potentiellement mortelles dues à la toxicité anticholinergique ne répondant pas aux schémas thérapeutiques standards. De telles complications incluent une agitation grave, des convulsions, une hypertension persistante et une atteinte hémodynamique secondaire à une tachycardie.

Outre son rôle thérapeutique dans les cas d'intoxications aux anticholinergiques, la physostigmine a également un rôle diagnostique potentiel. Chez les patients dont l'état de conscience est altéré, dont l'examen permet une suspicion pertinente d'un empoisonnement aux anticholinergiques, une dose d'essai de physostigmine peut aider à confirmer le diagnostic. Si l'état mental du patient s'améliore de manière significative, des tests diagnostiques plus invasifs et prenant beaucoup de temps (comme une ponction lombaire ou une tomodensitométrie crânienne) peuvent être évités. Cela est particulièrement vrai si le patient est alors capable d'identifier la substance ingérée. Une précaution doit être notée: la physostigmine est un agent "analeptique" et peut provoquer une excitation non spécifique lorsqu'elle est utilisée en présence de nombreuses drogues entraînant un état mental déprimé. Par conséquent, les améliorations mineures du niveau de conscience du patient ne prouvent pas qu'il ait été empoisonné par un agent anticholinergique.

V. 3. Posologie et précaution d'emploi

La dose initiale de physostigmine est de 1 à 2 mg chez l'adulte et de 0,02 mg / kg chez les enfants, administrée lentement par voie intraveineuse sur une période d'au moins 5 minutes. De nombreux médecins sont encore plus prudents et utilisent des aliquots de 0,5 mg, titrés lentement pour obtenir l'effet souhaité. Une administration rapide est associée à des crises convulsives. En raison de sa courte demi-vie et de son élimination rapide, les effets cliniques de la physostigmine sont de courte durée. Répéter la dose toutes les 20 à

60 minutes peut être nécessaire pour corriger la récurrence d'états potentiellement mortels traités initialement avec la première dose. Des perfusions continues de physostigmine ont été rapportées mais ne sont pas recommandées. Bien qu'efficace pour inverser la toxicité anticholinergique, le traitement par physostigmine peut entraîner des effets secondaires indésirables et des complications. Des doses excessives de physostigmine peuvent induire une toxicité cholinergique. Avant d'administrer de la physostigmine, il faut anticiper une réaction aux complications potentielles. Il est possible de prévenir l'obstruction des voies urinaires par la pose d'une sonde de Foley. Si nécessaire, une aspiration au chevet du patient doit être immédiatement disponible pour éliminer l'excès de salivation, les sécrétions bronchiques ou les vomissements. Le patient doit également être placé sous surveillance électrocardiographique continue et par oxymétrie de pouls. Une surveillance médicale étroite pendant et immédiatement après l'administration de physostigmine est souhaitable. L'atropine doit également être rapidement disponible pour contrer le tonus cholinergique excessif et administrée par voie intraveineuse à une dose égale à la moitié de la dose initiale de physostigmine si de telles complications se produisent. Des complications graves mais relativement peu fréquentes, telles que crises épileptiques, bradycardie symptomatique et bronchospasme, ont été associées à un traitement à la physostigmine.

V. 4. Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation de la physostigmine constituent l'un des problèmes les plus controversés du médicament. Plusieurs conditions énumérées comme contre-indications sont prévisibles, car l'amélioration du tonus cholinergique peut les exacerber, notamment l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique, la cardiopathie athéro-scléreuse, la bradycardie, la maladie vasculaire périphérique, l'obstruction génito-urinaire et gastro-intestinale. De nombreuses sources citent la surdose d'antidépresseurs tricycliques (ACT) et la prolongation du complexe QRS sur l'ECG supérieur à 0,10 seconde comme contre-indications absolues à la physostigmine. L'utilisation dans ces circonstances a été associée à des bradycardie graves et à une asystolie.

V. 5. Résumé

Comme la physostigmine a une action relativement brève et que de nombreux aspects de la toxicité anticholinergique peuvent être gérés au moyen de schémas thérapeutiques standard (par exemple, les benzodiazépines pour l'agitation ou les convulsions), le rôle idéal de la physostigmine dans les services d'urgence n'a pas été clairement défini. Le rôle principal de la physostigmine est probablement celui d'agent auxiliaire dans les cas où le traitement standard échoue pour les complications neurologiques et cardiaques de la toxicité anticholinergique. En outre, la physostigmine semble présenter certains avantages par rapport aux benzodiazépines dans la gestion de l'agitation induite par les anticholinergiques. Dans certains cas présentant des caractéristiques suggérant une toxicité anticholinergique mais où le diagnostic différentiel reste large, la physostigmine peut confirmer le diagnostic et éviter le recours à des tests invasifs ou coûteux supplémentaires. Un examen plus approfondi et une analyse prospective concernant son utilisation dans le cadre d'un surdosage d'un antidépresseur tricyclique ou d'un allongement de l'intervalle QRS sont nécessaires pour fournir des contre-indications claires. Cependant, lorsqu'il est utilisé avec les précautions appropriées, la physostigmine peut constituer un outil précieux dans l'arsenal thérapeutique des services d'urgence.

Remarques importantes: [20]

- Une réponse apparaît après quelques minutes à 1/2 heure; la durée d'action de 1 à 2 h étant inférieure à celle de l'atropine et des anticholinergiques, surveiller le patient pendant au moins 12 h après la disparition des symptômes.
- Toujours avoir de l'atropine à portée de la main.
- Examiner le patient entre les prises.
- En cas d'hypersalivation, vomissements, défécation : arrêter l'administration.
- Si nausées, sudation : diminuer les doses.
- Toujours diluer le produit et l'injecter lentement (1 mg/min max). Une administration trop rapide peut entraîner convulsions et troubles du rythme.

Ces résultats suggèrent que la physostigmine est supérieure aux soins sans antidote dans le contrôle du délire antimuscarinique lorsqu'elle est reconnue par les CSPI et recommandée. Les effets indésirables liés à la physostigmine (notamment bradycardie, vomissements, convulsions) ont été peu nombreux et similaires à ceux observés chez les patients traités par d'autres moyens. Nous n'avons trouvé aucune différence dans l'utilisation des ressources (intubation ou contrainte physique) entre les deux groupes de notre échantillon. Enfin, nous avons montré que les CSPI peuvent recommander de manière sûre et indépendante la physostigmine pour le traitement du délire antimuscarinique [7].

Partie II : Utilisation thérapeutique de la scopolamine en France

En France, la scopolamine est disponible sous forme injectable (bromhydrate de scopolamine, butylbromure de scopolamine) ou bien sous forme transdermique (scopolamine).

Elle est indiquée dans la prise en charge de :

- Mal des transports
- Râles agoniques
- Douleurs spasmodiques, occlusions intestinales et coliques hépatiques

Sa classification thérapeutique selon l'OMS est A04AD01 [21]. A : voies digestives et métabolisme ; A04 : antiémétiques et antinauséux ; A04AD01 : autres antiémétiques.

I. Mal des transports, nausées et vomissements

I. 1. Définition du mal des transports

Le mal des transports peut aussi être appelé cinétose (du grec *kinetikos* qui signifie mettre en mouvement). On parle de naupathie lorsqu'il s'agit de voyages en mer (du grec *naûs* un navire et *pathos* ce qu'on éprouve) [22].

Il correspond à une réaction normale de l'organisme à la perception du mouvement quand les récepteurs, qu'ils soient visuels, vestibulaires ou bien propriocepteurs, entrent en conflit avec l'interprétation des mouvements du corps.

Cette réaction normale peut aussi survenir lorsque le mouvement diffère de ce que le corps a déjà connu, en l'absence du mouvement attendu ou lorsqu'un individu regarde un très vaste écran tout en restant immobile [23].

I. 2. Définition du vomissement

Le vomissement est le rejet par la bouche du contenu de l'estomac, du duodénum et du jéjunum. Il est caractérisé par un processus réflexe contrôlé par le centre du vomissement, localisé dans la formation réticulée latérale du bulbe rachidien. Ce dernier peut être activé suite à la réception d'informations provenant notamment du système vestibulaire ou du cortex [24].

I. 3. Cibles médicamenteuses

Les noyaux vestibulaires secondaires sont particulièrement importants dans le développement de thérapies contre le mal des transports. Parmi d'autres, l'acétylcholine est un neuromédiateur présent dans ces structures du fait de la présence massive de récepteurs muscariniques (et nicotiniques) dans les noyaux vestibulaires, particulièrement les noyaux vestibulaires médian et inférieur. Leur activation dépolarise les noyaux vestibulaires et provoque alors les sensations de mal des transports [25].

Le centre du vomissement aussi a pour neuromédiateur l'acétylcholine de par la présence de récepteurs muscariniques M1 au niveau central.

C'est pourquoi les récepteurs muscariniques des noyaux vestibulaires et du centre du vomissement seront une cible de choix des antiémétiques et antinaupathiques [24].

I. 4. Traitements spécifiques

Les agents anticholinergiques anti-muscariniques sont donc utilisés comme traitement d'usage préventif contre le mal des transports et le vomissement car ils agissent au niveau des noyaux vestibulaires et du centre du vomissement comme antagoniste de l'acétylcholine [24].

I. 5. La scopolamine, *Scopoderm*®

La scopolamine est quasi-uniquement métabolisée par le foie au niveau du cytochrome P3A, et elle est excrétée au niveau des urines.

Elle possède une concentration maximum (C_{max}) de 30 minutes, ce qui est rapide, et pourrait donc être utilisée par voie orale.

Mais sa demi-vie courte, d'une heure et demi, et ses effets indésirables dose-dépendants rendent impossible son utilisation per os et limitent fortement son utilisation parentérale. Pour pallier ses effets indésirables, la forme transdermique a été développée. La scopolamine pour cette indication est donc utilisée à l'intérieur d'un patch transdermique, *Scopoderm*® TTS (Transdermal Therapeutic System), premier patch médicamenteux à avoir été commercialisé (en 1981) [26].

I. 6. Galénique du patch *Scopoderm*® TTS

Ce dispositif est un patch rond, de surface de 2,5 cm² et d'épaisseur de 0,2 mm [26] [27]. Il est de type réservoir (par opposition au patch matriciel), est constitué d'une membrane polymérique semi-perméable et contient une solution ou bien une suspension de principe actif. La scopolamine est libérée de façon constante par cette membrane. C'est un système à libération contrôlée [28].

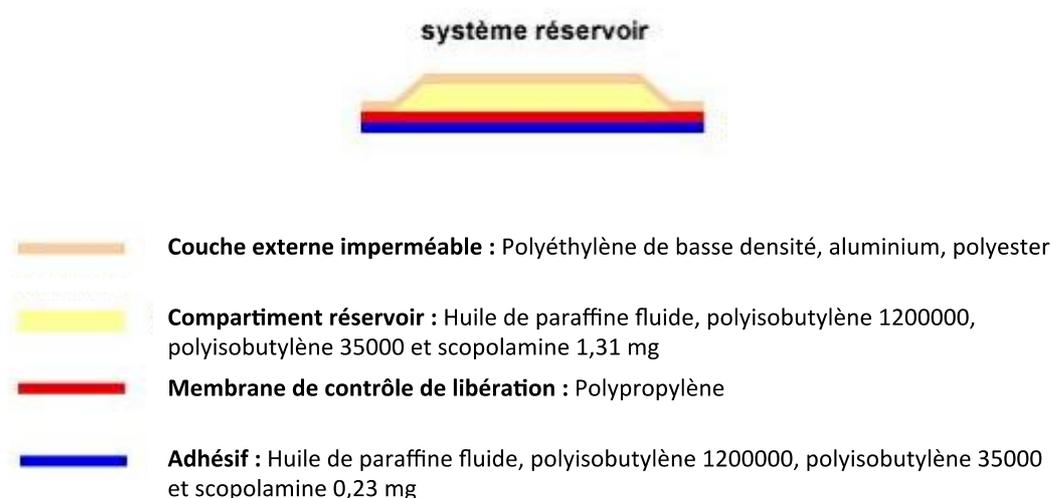


Schéma 6 : Schéma d'un patch Scopoderm TTS de type réservoir [21] [28]

I. 7. Propriétés pharmacocinétiques du patch

Le patch délivre 1,0 mg de scopolamine en 72 heures [21].

De la scopolamine est aussi présente dans l'adhésif et représente une dose de charge afin de délivrer le principe actif plus rapidement pendant les 24 premières heures. La C_{max} est alors atteinte au bout de 8 heures [27].

Ensuite, la vitesse de libération de la scopolamine sera constante, à partir de 24 heures jusqu'à 72 heures, et avec un taux plasmatique allant de 0,17 à 0,33 nmol/L [21].

Au bout de 72 heures lorsque le patch est ôté, le taux sérique de scopolamine diminue progressivement avec une demi-vie de 9,5 heures [28].

I. 8. Posologie et mode d'administration [21]

Scopoderm® TTS est réservé à l'adulte de plus de 15 ans.

Il se place sur une peau glabre et saine, derrière l'oreille au niveau du mastoïde, qui correspond à la base de l'os temporal qui fait une saillie conique, car c'est le site où la pénétration de la scopolamine est la plus efficace.

Pour un départ au matin il faut le placer la veille au soir, soit entre 6 et 12 heures avant le départ.

Pour un seul dispositif, une protection de 72 heures est assurée.

Pour un voyage de plus de 72 heures, un nouveau dispositif peut être placé mais derrière l'autre oreille cette fois-ci.

I. 9. Précautions d'emploi [21]

Insuffisance hépatique ou rénale

Sujet âgé

I. 10. Effets indésirables [21]

Effets indésirables centraux : sédation, confusion, vertiges, troubles de la mémoire, incapacité de concentration

Effets indésirables périphériques :

- cardiaque (récepteur M2) → tachycardie
- Oculaire (récepteur M3) → mydriase
- Digestif (récepteur M3) → sécheresse buccale et constipation
- Urinaire (récepteur M3) → rétention urinaire

Une réaction cutanée localisée peut apparaître en raison de l'utilisation du patch.

I. 11. Contre-indications [21]

Glaucome par fermeture de l'angle

Trouble uréthro-prostatiques

I. 12. Interactions [21]

Alcool

Autres substances atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide

Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, anxiolytiques, clonidine et apparentés, hypnotiques, méthadone.

I. 13. Délivrance [21]

Scopoderm® TTS est inscrit sur la Liste I.

Il existe des boites de 5 patches (non remboursables par la sécurité sociale), et des boites de 30.

I. 14. Populations particulières [21]

Femmes enceintes : il est préférable de ne pas l'utiliser.

Femmes allaitantes : il est déconseillé.

Personnes âgées : leur utilisation est possible, mais elle constitue une précaution d'emploi due aux effets dépresseurs du SNC (sédation, confusion et possibles troubles fonctionnels (insuffisance hépatique ou rénale) qui pourraient augmenter les effets indésirables déjà vus plus haut.

I. 15. Efficacité

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la scopolamine dans la prise en charge du mal des transports. La scopolamine a démontré son efficacité supérieure à celle d'un placebo [29].

II. Râles agoniques

La scopolamine est indiquée dans le traitement en soins palliatifs des râles liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires [21].

II. 1. Soins palliatifs et accompagnement [21]

II. 1. a. Définition

Les soins palliatifs et l'accompagnement sont des soins actifs qui doivent être proposés très tôt dans le parcours patient depuis la loi du 9 juin 1999. C'est une approche qui est centrée sur la dignité, l'écoute, le respect de la parole et du ressenti du patient.

Ils sont réfléchis et délivrés par une équipe pluridisciplinaire dans le but de garantir la dignité et le libre arbitre du patient de s'opposer à toute investigation ou thérapeutique déraisonnable ou inutile. La prise en charge comprend le soulagement des symptômes, une aide sociale, familiale, psychologique et spirituelle

II. 1. b. Quels patients traiter ?

Toutes les personnes atteintes d'une maladie grave, évolutive, mettant en jeu le pronostic vital, en phase avancée ou terminale, et à tout âge.

II. 1. c. Objectifs de la prise en charge

L'objectif est de soulager les symptômes devenus insoutenables, et ce, induits par une maladie ou des traitements, de maintenir la meilleure qualité de vie possible au patient, ainsi que de soutenir et accompagner le malade mais aussi son entourage, dans leur confrontation à la maladie grave et à la mort.

II. 1. d. Soins palliatifs

La scopolamine est un traitement palliatif qui rentre dans le cadre de la prise en charge de la dyspnée, lorsque les symptômes d'encombrement et d'hypersécrétion sont prépondérants.

Traitements médicamenteux à base de scopolamine :

Trois spécialités sont disponibles pour cette indication:

- Bromhydrate de scopolamine Renaudin® 0,025% solution injectable (à prescription hospitalière et non disponible en ville)
- Scopoderm® TTS 1 mg/72 h dispositif transdermique
- Scopolamine Cooper® 0,5 mg/2 ml solution injectable

II. 2. Pharmacocinétique [21]

La demi-vie plasmatique est courte et de l'ordre de 1,5 heure.

La scopolamine passe la barrière hémato-méningée, sauf ses dérivés quarternarisés comme le butylbromide, methobromide ou méthonitrate et ainsi induisent moins d'effets centraux que la scopolamine.

Elle passe la barrière placentaire et passe dans le lait maternel à l'état de traces.

II. 3. Posologie et mode d'administration [21]

Elle est en fonction de la tolérance du patient et de l'effet clinique voulu. En injection sous-cutanée elle est de 0,2 à 0,6 mg de scopolamine base toutes les 4 heures, et en perfusion sous-cutanée elle est de 0,8 à 2,4 mg de scopolamine base toutes les 24 heures.

II. 4. Contre-indications [21]

Les contre-indications sont celles liées aux effets oculaires et urinaires de la scopolamine, à savoir le glaucome par fermeture de l'angle et le risque de rétention urinaire.

II. 5. Précautions d'emploi [21]

Hypertrophie prostatique

Insuffisance hépatique ou rénale

Insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hypertyroïdie

Bronchite chronique

Iléus paralytique, atonie intestinale en particulier chez le sujet âgé.

La scopolamine peut, en association avec d'autres facteurs, déclencher un délire. Il est donc conseillé de s'assurer que le patient n'a pas d'altération des fonctions cognitives, d'hallucinations ou d'agitation avant de renouveler une injection.

II. 6. Interactions [21]

Ce sont les mêmes que pour le *Scopoderm*® TTS, à savoir les substances atropiniques qui peuvent additionner les effets en cas d'administration concomitante.

II. 7. Populations particulières [21]

Femmes enceintes : chez plusieurs espèces animales, la scopolamine à dose élevée a un effet tératogène mis en évidence par des études. Chez la femme, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'a été relevé chez les quelques femmes enceintes traitées par de la scopolamine en clinique. Il manque donc des études complémentaires pour valider les conséquences de la scopolamine au cours de la grossesse.

Lors de l'évaluation de nouveau-nés de femmes traitées par des fortes posologies de thérapies atropiniques, de rares signes digestifs liés à leurs propriétés (distension abdominale, iléus méconial...) ont été notés. Il convient aussi de monitorer les fonctions digestives du fœtus chez les femmes enceintes proches du terme sous scopolamine.

II. 8. Effets indésirables [21]

Les effets indésirables sont les mêmes que lors de l'administration du *Scopoderm*® TTS, à savoir ceux liés aux effets anticholinergiques périphériques et centraux.

II. 9. Surdosage [21]

Les symptômes de l'intoxication aiguë à la scopolamine sont ceux des atropiniques :

- Troubles de l'accommodation
- Tachycardie
- Agitation
- Confusion
- Hallucinations allant même jusqu'au délire
- Puis dépression respiratoire

Le traitement du surdosage est symptomatique et se réalise en milieu hospitalier sous surveillance cardiaque et respiratoire. L'antidote de la scopolamine peut être utilisé, selon la posologie de 2 à 3 mg en injection intra-musculaire toutes les deux heures jusqu'à ce que les fonctions cognitives reviennent à la normale.

III. Douleurs spasmodiques, occlusions intestinales et coliques hépatiques [21]

La scopolamine peut être indiquée pour :

- Le traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires comme par exemple la lithiase biliaire
- Le traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie
- Le traitement en soins palliatifs de l'occlusion intestinale

Une spécialité est disponible pour ces indications :

- Scoburen® 20 mg/ml solution injectable en ampoule (scopolamine butylbromure)

III. 1. Posologie, contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions et effets indésirables

Dans le cas des douleurs aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif, des voies biliaires et des douleurs en gynécologie, il est conseillé chez les enfants de moins de 5 ans 1 / 4 d'ampoule en perfusion intramusculaire par jour ½ ampoule par jour en intramusculaire pour les enfants de plus de 5 ans et 1 ampoule par jour en intraveineux pour les adultes.

L'injection pourra être renouvelée dans la journée en intramusculaire (ou en intraveineux ou en sous-cutané pour les adultes).

Pour le traitement en soins palliatifs de l'occlusion intestinale, une posologie comprise entre 40 et 80 mg/jour est conseillé, en perfusion continue pendant 3 jours, soit 2 à 4 ampoules réparties sur 24 heures pendant 3 jours, à savoir que la posologie est ajustée en fonction de l'effet clinique recherché.

Les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions et effets indésirables sont les mêmes que ceux cités plus haut avec les autres spécialités.

II. Consommation hors thérapeutique de la Scopolamine

II. 1. « Sérum de vérité » au début des années 1900 [30]

La scopolamine était utilisée au début des années 1900 comme anesthésique en chirurgie ainsi que pour diminuer la douleur due au travail et à l'accouchement en gynécologie obstétrique. En 1922, un obstétricien du nom de Dr. House au Texas s'est rendu compte que ses patientes étaient non seulement plus dociles mais aussi plus bavardes lors d'injection de scopolamine. Malgré l'illégalité d'utiliser des substances psychoactives sur les suspects pour obtenir des aveux, House commença tout de même à l'utiliser, main dans la main avec la police, dans des affaires pénales. Pour House, cette molécule permet de susciter « des réponses véridiques » en provoquant chez le sujet un état de « sommeil crépusculaire » c'est-à-dire un état semi-narcotique sans souvenir de la douleur. Deux suspects interrogés sous scopolamine administrée par House ont maintenu leur innocence, et ont par la suite été exemptés de toutes charges par la police. House commença à louer les bienfaits de la scopolamine comme moyen de déterminer l'innocence ou la culpabilité de suspects. A tel point que la scopolamine a été nommée comme « sérum de vérité » par le célèbre *Time Magazine*. House devint célèbre et se rendit dans beaucoup de pénitenciers. En 1924, il affirma avoir utilisé la scopolamine dans 500 affaires judiciaires.

La communauté médicale Britannique s'insurge contre ces pratiques qui violent les droits des personnes et *The Lancet* publie un papier sur ce thème dès 1922.

En France, ces pratiques interrogatoires sont également courantes. On devra attendre la fin des années 1940 pour que le Conseil de l'ordre des avocats de Paris s'en inquiète.

Les interrogatoires à la scopolamine aux Etats-Unis ont commencé à décliner à la fin des années 20 et sont remplacés par les barbituriques nouvellement synthétisés. De plus, des effets secondaires dangereux ont été constatés comme des hallucinations, des maux de tête et une tachycardie.

II. 2. « Burundanga » à partir de 1950 en Amérique Latine [31]

Les effets de l'intoxication aux extraits dérivés de plantes appartenant aux genres *Datura* et *Brugmansia* sont connus depuis bien longtemps. Toutes les espèces sont natives d'Amérique du Sud, mais aujourd'hui une partie d'entre elles sont cultivées dans le reste du monde. Des écrits de l'époque coloniale décrivent des balades dans les rues où était planté du « cacao sabanero », comme excellent traitement contre l'insomnie. Ce terme latino-américain « cacao sabanero » correspond aux espèces *Brugmansia candida* et *Datura candida*.

En 1950 commence à apparaître en Colombie l'administration criminelle d'extraits de *Datura*, connus alors sous le nom de « Burundanga », mot d'origine africaine qui n'a vraisemblablement pas de sens en espagnol. A partir de 1980 la scopolamine pure est utilisée à des fins criminelles.

Le « Burundanga » est utilisé selon différents procédés. Sous forme de poudre, qui peut être versée dans une boisson puis ingérée par la victime, déposée sur la peau puis la traverse, ou bien soufflée au visage des victimes qui l'inhalent alors. Ce dernier procédé est appelé « souffle du diable ». La victime perd alors toute propension à prendre des décisions, son libre arbitre, étant prête à obéir sans contester aux requêtes de son agresseur [37].

Le cadre clinique d'une intoxication à la scopolamine est une mydriase, tachycardie, sécheresse buccale, vision floue, rétention urinaire, désorientation, incoordination des mouvements et amnésie antérograde grave. Il existe donc un syndrome anticholinergique central (psychose atropinique ou délire toxique). Mais l'intoxication à d'autres agents anticholinergiques produit un cadre clinique similaire. De plus, la scopolamine n'a pas une longue demi-vie, elle est éliminée en 3 ou 4 jours ; elle est excrétée de manière inchangée dans l'urine durant les 12 premières heures après une ingestion orale, ce qui rend difficile l'obtention de résultats positifs lors de tests toxicologiques [32]. Cependant, le délire causé par d'autres agents anticholinergiques semblerait être différent. Certains rapports mentionnent la psychose comme potentiellement associée à la scopolamine. D'autres parlent d'agitation, d'excitation, d'hallucinations, d'euphorie, de désorientation, de

stupeur, de coma, de dépression respiratoire et également de mort. Lors d'une intoxication aiguë par « Burundanga », certaines victimes peuvent présenter une psychose pouvant inclure des hallucinations au moment de l'intoxication. Parfois, les proches des victimes notent des changements de personnalité (apathie, indifférence, etc.), cependant, le comportement de soumission, le manque de sens critique et l'obéissance associés à l'intoxication par scopolamine ne sont pas mentionnés.

Avant les années 2000, peu de publications sont dédiées à l'intoxication à la scopolamine. Certaines publications soulignent des similitudes entre l'intoxication à la scopolamine et l'amnésie globale transitoire, mais sous scopolamine le patient conserve son identité personnelle et peut effectuer correctement toutes ses activités quotidiennes normales. L'empoisonnement au « Burundanga » présenterait deux caractéristiques principales :

- Une amnésie antérograde probablement due à une action de la scopolamine sur l'hippocampe
- Une incapacité à réagir aux agressions extérieures avec un fort comportement de soumission qui serait dû à une action de la scopolamine sur l'amygdale

Il est toutefois difficile d'obtenir des informations précises sur l'incidence des intoxications au « Burundanga » car :

- Peu de patients atteignent les hôpitaux
- Les résultats toxicologiques sont peu probants car la scopolamine est rapidement excrétée

Selon des questionnaires calculant la fréquence des cas d'intoxication par scopolamine, environ 2% des personnes interrogées en Colombie ont décrit en avoir été victime, plus fréquemment dans les couches socioéconomiques élevées et plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes. L'amnésie rétrograde était minime et l'amnésie antérograde allait de 1 à 72 heures. Ceux ayant souffert d'amnésie prolongée ont aussi signalé des changements de personnalité et des troubles neuropsychologiques tels que des défauts d'attention et des troubles de la mémoire. Seulement 50% de ses intoxiqués ont été transportés à l'hôpital et seulement 20% l'ont communiqué à la police. Ces résultats suggèrent qu'à Bogota, plusieurs centaines de personnes pourraient être victimes d'intoxication à la scopolamine tous les mois.

II. 3. La « promenade du millionnaire » aujourd’hui en Colombie [33]

En Colombie, la promenade du millionnaire est une pratique frauduleuse qui sévit chez les chauffeurs de taxi malveillants, qui utilisent la scopolamine comme une arme. La victime hèle un taxi dans la rue, monte à l’intérieur, puis quelques rues plus loin une personne supplémentaire monte dans le taxi, menaçant le client afin qu’il donne tous ces objets de valeurs, puis se « promènent » de distributeurs en distributeurs automatiques de billets, jusqu’à épuisement des possibilités bancaires de la victime. Cette dernière est, dans le meilleur des cas, relâchée. Bien que largement sous-dénoncées à la police, ces attaques ont augmenté de 57% en 2017 dans la capitale d’après le journal national *El Espectador*, avec 67 cas à Bogotá les 4 premiers mois de 2017 dont 13 où les victimes ont spécifié s’être fait intoxiqués par de la scopolamine.

Concernant les vols en tout genre, les autorités Colombiennes ont enregistré 173 plaintes, toujours pendant les 4 premiers mois de 2017, seulement à Bogotá, et ce majoritairement en pleine rue, la journée pendant le week-end.

II. 4. Consommation volontaire

La consommation volontaire de scopolamine est historiquement documentée comme une utilisation du *Datura* dans les cultes indigènes en Amérique du Nord et en Amérique du sud lors de rites initiatiques ou religieux. Dans le sud-ouest des Etats-Unis et au nord du Mexique, la consommation de *Datura* est réalisée dans le cadre de rites religieux, que les mexicains appellent « toloache ». Le sujet est envahi par un état d'excitation, de spasmes musculaires puis plonge dans un sommeil profond émaillé de phase hallucinatoires. Dans la région des Andes, entre la Colombie et le Chili, la consommation de *Datura* était répandue parmi les tribus indigènes des Incas et des Chibchas, où les chamanes avaient une connaissance manifeste des substances hallucinogènes et de leurs effets. [34]

Aujourd'hui, ces cérémonies subsistent, sont localisées dans la jungle de pays d'Amérique du Sud, difficile d'accès et sous la « supervision » de chamanes, mais restent prisées des touristes recherchant des voyages spirituels. [35]

En Allemagne en 2014, deux patients intoxiqués par la scopolamine suite à une consommation volontaire ont été reportés. [36]

La scopolamine psychoactive est disponible en vente libre (ou en vente OTC over-the-counter) dans une centaine de pays dans le monde, sous forme de Buscopan® (butylscopolamine) et ayant une indication anti-spasmodique. Mais sous cette forme, la scopolamine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique, évitant ainsi les effets centraux anti-muscariniques décrits précédemment.

Ces patients présentaient un toxidrome anticholinergique avec présence urinaire de scopolamine. A leur domicile a été retrouvée une plaquette vide de Buscopan®. Ces patients ont révélé par la suite avoir suivi un procédé de synthèse retrouvé sur internet dont les instructions mentionnent que le Buscopan® peut être séparé pour donner de la scopolamine (hyoscine) par chauffage à au moins 144 ° C dans de l'huile comestible au micro-ondes. La scopolamine devient lipophile et, par conséquent, contrairement à Buscopan®, elle est capable de passer la barrière hémato-encéphalique pour provoquer des symptômes hallucinogènes et anticholinergiques centraux.

Conclusion

La scopolamine est une substance parasympholytique, inhibiteur compétitif et réversible des récepteurs cholinergiques muscariniques. Son action sur le système nerveux périphérique a une action proche de celle de l'atropine. Elle provoque une bradycardie temporaire puis une élévation du rythme cardiaque, un relâchement des fibres musculaires lisses (diminution du tonus, de la fréquence et de l'amplitude des contractions péristaltiques intestinales, paralysie des uretères, diminution du tonus des voies biliaires, opposition de l'activité broncho-constrictrice de l'acétylcholine), une baisse des sécrétions salivaire, sudorale, bronchique, lacrymale et gastrique, une mydriase passive, une paralysie de l'accommodation, une augmentation de la pression intraoculaire. En revanche, son action sur le système nerveux central est propre. Elle provoque une sédation, un effet tranquillisant, un effet hypnotique, des propriétés amnésiantes et des hallucinations chez certains patients.

La scopolamine est présente en quantités variables dans certaines Solanacées dites « mydriatiques » : *Atropa belladonna* L., *Datura stramonium* L. et *Hyoscyamus niger* L. ; et obtenue industriellement par extraction à partir d'autres espèces : *Brugmansia sanguinea* *Duboisia myoporoides* et *leichhardtii*.

En France, son utilisation est uniquement réservée en thérapeutique à la prise en charge du mal des transports, des râles agoniques ainsi que des douleurs spasmodiques, occlusions intestinales et coliques hépatiques, sous deux formes, injectable et transdermique.

Hors thérapeutique, son utilisation a été une constante dans l'histoire des civilisations, lors de rites initiatiques, puis comme « sérum de vérité » au début du 20^{ème} siècle et plus récemment à des fins criminelles, en Amérique Latine où elle est appelée « Burundanga » ou « souffle du diable ». Les victimes deviennent dociles et perdent leur libre arbitre, permettant à l'agresseur d'obtenir n'importe quelle information ou action, d'apparence consentie, de la part de la victime. Son utilisation volontaire récréative est plus récente, désormais hors de l'Amérique Latine et dont l'accès aux procédés de fabrication artisanaux à partir de substances en vente libre est permis au travers de « recettes » obtenues sur internet.

La scopolamine est une substance dangereuse, des doses atteignant 4mg chez l'adulte et 0,05mg/kg chez l'enfant sont toxiques et provoquent un syndrome anticholinergique (ou dit atropinique) caractérisé par une rougeur de la face, une sécheresse buccale et des muqueuses, une soif intense et une faiblesse musculaire. On peut noter aussi une tachycardie (120-150 battements par minute), une mydriase, de l'hyperthermie, des hallucinations visuelles et auditives, une certaine agitation, une incoordination motrice, une agressivité, parfois des convulsions, une somnolence voire un coma.

La scopolamine a un antidote, la physostigmine, qui peut être proposé lors d'une prise en charge hospitalière.

Bibliographie

- [1] Jean Bruneton. Lavoisier TEC&DOC. Pharmacognosie, Phytochimie Plantes médicinales, 5^{ème} édition.
- [2] Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Scopolamine>. Dernière modification de cette page le 01 octobre 2018. Page consultée le 22.03.2019
- [3] Abrégé de Matière médicale, Pharmacognosie. Tome 1 Généralités – monographies. Masson, 4^{ème} trimestre 1980.
- [4] Christen. Tropane Alkaloids: Old Drugs Used in Modern Medicine. Studies in Natural Products Chemistry Volume 22, Part C, 2000, Pages 717-749.
- [5] N Kim et al. Tropane and Granatane Alkaloid Biosynthesis: A Systematic Analysis, *Molecules* 2016, 21(11), 1510; doi:10.3390/molecules21111510
- [6] Yves Landry, Jean-Pierre Gies. Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique. 3^{ème} édition.
- [7] Boley SP. Physostigmine is superior to non-antidote therapy in the management of antimuscarinic delirium: a prospective study from a regional poison center. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*. 2019;57:50-55
- [8] Nieoullon A, Bear MF, Paradiso MA. Neurosciences: A la découverte du cerveau. Paris, France: John Libbey; 2016
- [9] Goldfien A, Jawetz E, Meyers FH. Pharmacologie clinique. 7^{ème} édition. Los Altos, Lange Medical Publication, 1985. 812p.
- [10] Eger E. Atropine, scopolamine, and related compounds. *Anesthesiology*, 1962, n°23, 365.
- [11] Bachrach WH. Anticholinergic drugs : survey of literature and some experimental observations. *Am J Dig Dis*, 1958, n°3, 743.
- [12] Schorderet M. Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 2^{ème} édition. Paris, Frison-Roches. 1992, 931p.
- [13] Cognault A, Poulle D, Simoneau P. Lentilles de contact et médicaments. *Actualités pharmaceutiques*, 1993, N°307.
- [14] Schmitt H. Elements de pharmacologie. 7^{ème} édition. Paris, Flammarion, 1980, 513p.

- [15] France Diplomatie <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/conseils-par-pays-destination/colombie/> (consulté en ligne en mars 2019).
- [16] EFSA Journal, (2013), 11, (10), 3386.
- [17] S. Chollet et al. Détermination des teneurs en atropine et scopolamine de différentes espèces sauvages et ornementales de genre *Datura*. *Ann Toxicol Anal*. 2010 ; 22(4) :173-179.
- [18] Frejaville JP., Bourdon R., Christoforov B., Bismuth C., Pebay-Peyroula F., Nicaise AM., Pollet J. Toxicologie clinique et analytique, 1971. Flammarion, Paris.
- [19] M. Stilson et al. Physostigmine as an antidote. *The California Journal of Emergency Medicine* II : 4, October 2001.
- [20] <https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/intoxications-aigu-s-et-antidote-1> consulté en ligne le 04.07.2019
- [21] Vidal. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament>. Page consultée le 02.04.2019.
- [22] Chanet J.M. Intérêts du singe écureuil comme modèle animal des cinétoses humaines. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Faculté de médecine de Créteil. 2003
- [23] Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Déclaration sur le mal des transports. 2003. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 29 (DCC11) : 12 p. Disponible sur : http://www.collectionscanada.gc.ca/webarchives/20071119234105/http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/03vol29/acs-dcc-11/index_f.html. Page consultée le 18.02.2019.
- [24] Degironde M. Les cinétoses et leur prise en charge à l'officine. 2016. Thèse de doctorat en pharmacie de l'Université de Toulouse.
- [25] Dutheil S. Une nouvelle zone de Neurogenèse réactionnelle et fonctionnelle chez le mammifère adulte : les Noyaux Vestibulaires. 2012. Thèse de doctorat de l'Université d'Aix-Marseille.
- [26] Renner U.D, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Clinical Use of Scopolamine. *Ther Drug Monit*. 2005. 27 (5) : 655-665.
- [27] Antor et al. The effect of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Frontiers in pharmacology*. 2005 ; 5 (55) : 1- 8.

- [28] Site web de la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Patches : structures et aspects pratiques. 2005. Disponible sur : <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/patches.pdf>. Page consultée le 16.04.2019.
- [29] Spinks A, Wasiak J, Bernath V, Villanueva E. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database Syst Review*. 2007. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002851.pub3/abstract>. Page consultée le 16.04.2019.
- [30] L. Calkins. Detained and drugged: a brief overview of the use of pharmaceuticals for the interrogation of suspects, prisoners, patients, and POWs in the US. *Bioethics* ISSN 0269-9702 (print); 1467-8519 (online) doi:10.1111/j.1467-8519.2009.01774.x *Volume 24 Number 1 2010* pp 27–34
- [31] A. Ardila-Ardila. Intoxicación por escopolamina ('burundanga'): pérdida de la capacidad de tomar decisiones. *REV NEUROL* 2006; 42 (2)
- [32] S. Reichert et al. Million dollar ride. Crime committed during involuntary scopolamine intoxication. Case Report. *Le Médecin de famille canadien*. VOL 63: MAI 2017
- [33] El Espectador, Radiografía del paseo millonario, un delito de miedo. Publicado a Bogotá, el 6 Jun 2017. Page consultée le 12.09.2019.
- [34] Weston La Barre. Le complexe narcotique de l'Amérique autochtone. *Diogène*, vol. 48, pp. 120-134, 1964
- [35] C. Sueur. Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques. Partie 1. *Revue de la littérature. Toxibase*, 1999 - cirddalsace.fr. Page consultée le 20.11.2019.
- [36] Sebastian Kummer et al. Abuse of the over-the-counter antispasmodic butylscopolamine for the home synthesis of psychoactive scopolamine. *Eur J Pediatr* ^[1]_[SEP]. 11 December 2015. DOI 10.1007/s00431-015-2683-5.
- [37] Romuald Gadegbeku. VICE. Ma soirée colombienne ruinée par le « souffle du Diable ». 21 Août 2018, 7:45am. <https://www.vice.com/fr/article/d3ejyj/ma-soiree-colombienne-ruinee-par-le-souffle-du-diable>. Page consultée le 20.11.2019.

Résumé :

La Scopolamine, présente en quantités variables dans certaines Solanacées dites « mydriatiques » et obtenue industriellement par extraction à partir d'autres espèces, possède des propriétés parasympholytiques comparables à celle de l'atropine, elle est un inhibiteur compétitif et réversible des récepteurs cholinergiques muscariniques. Elle agit sur le SNC et a une action sédatrice, amnésiante, incapacitante et potentiellement hallucinogène à dose élevée.

Son utilisation thérapeutique en France est uniquement réservée à la prise en charge du mal des transports, des râles agoniques ainsi que des douleurs spasmodiques, occlusions intestinales et coliques hépatiques, sous deux formes, injectable et transdermique.

Son usage hors thérapeutique est une constante dans l'histoire des civilisations, lors de rites initiatiques ou religieux, puis comme « sérum de vérité » au début du 20^{ème} siècle et plus récemment à des fins criminelles, en Amérique Latine où elle est appelée « Burundanga » ou « souffle du diable ». Les victimes deviennent dociles et perdent leur libre arbitre, permettant à l'agresseur d'obtenir n'importe quelle information ou action, d'apparence consentie, de la part de la victime.

Son utilisation volontaire récréative est plus récente, désormais hors de l'Amérique Latine et dont l'accès aux procédés de fabrication artisanaux à partir de substances en vente libre est permis au travers d'internet.

Les intoxications à la scopolamine sont graves et peuvent aboutir au coma. Il existe un antidote, la physostigmine, qui peut s'utiliser en milieu hospitalier.

Mots clés : Scopolamine, thérapeutique, intoxication