

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 18 mars 2019

Par Arquinet Manon

**TITRE : ECOLOGIE, UTILISATIONS ET RISQUES SANITAIRES  
ASSOCIES A LA BELLADONE :**  
*Atropa belladonna L.*

JURY

Président : Mme BALTORA Sylvie, Professeur à l'U.F.R. de Pharmacie de l'UPJV

Membres :

Mme POPOVICI Théodora, Professeur à l'U.F.R. de Pharmacie de l'UPJV, Pharmacien

M CHABRERIE Olivier, Directeur de thèse, Maître de conférences à l'U.F.R. de Pharmacie de l'UPJV

Mme LECHEVALIER Constance, Pharmacien titulaire à Méru

Thèse n° :

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury,

#### **M. CHABRERIE Olivier**

De m'avoir proposé ce sujet de thèse qui me plait  
Pour avoir accepté la direction de cette thèse  
Pour vos enseignements en botanique et mycologie  
Pour votre disponibilité et vos conseils,  
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

#### **Mme POPOVICI Théodora, Mme BALTORA Sylvie et Mme LECHEVALIER Constance**

Pour avoir accepté de participer à ce jury,  
D'avoir pris le temps de lire ce mémoire,  
Soyez assuré de ma plus sincère reconnaissance.

Toutes et tous, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

### A ma famille,

A ma sœur jumelle, **Camille ARQUINET**, nous avons parcouru ce chemin toutes les deux. Main dans la main nous avons réussi notre objectif et notre rêve. Tu es ma force, sans toi je ne pense pas que j'aurai pu en arriver jusque-là. Merci d'avoir toujours été présente pour moi, de ton amour, de ton courage, de ta gentillesse, de ta force, de tes sourires, de ta bonne humeur, de ton apaisement, tes encouragements, ta volonté, de ta détermination, de ton écoute, de croire en moi et en nous !

A mon frère, **Rémi ARQUINET**, pour ta compréhension durant ces années, ton amour, ton soutien, ta joie de vivre, ton humour et tes rires.

### A mes parents,

**M. Eric ARQUINET**, mon papa viking, merci de ton soutien, de ta force tranquille, de ton amour, de tes sacrifices, de tes encouragements, ta patience, ta gentillesse, d'avoir toujours eu le bon petit mot d'encouragement, de ton éducation irréprochable, pour tes plats préparés, pour tes messages d'encouragements avant des examens, tes bonne nuit. Merci de nous avoir transmis ton savoir et ta force ce qui nous a permis d'être ce que nous sommes aujourd'hui.

**Mme LEORIER-PUJOL Nathalie**, pour ta compréhension, tes encouragements, ton écoute, ton soutien, tes sacrifices, ton amour, ta présence, ta patience, tes appels téléphoniques, tes messages, ta bonne humeur, tes petits repas conviviaux chez toi, ton rire communicateur et ton éducation irréprochable.

Merci de nous avoir transmis tout cet amour et tendresse, rien n'aurait été possible sans votre soutien et compréhension.

**A mon beau père, M. LEORIER Hervé**, pour ton soutien, tes encouragements, ta présence, ta bonne humeur, ton humour et ta gentillesse.

**A ma belle-mère, Mme PRUGNOT Crystal**, pour ta présence, tes encouragements, ta patience, pour tes petits gâteaux réconfortants.

**A mes grands-parents, M. et Mme ARQUINET Serge et Pierrette ainsi que M. et Mme PUJOL Michel et Michelle**, pour vos encouragements, votre soutien, votre amour démesuré, vos connaissances, votre expérience, votre patience, vos sacrifices, vos appels téléphoniques, votre sagesse et votre implication dans notre éducation.

**A ma tante, Mme BOURQUARD Francette**, pour tes encouragements, ton soutien, ta gentillesse, ta présence et ton amour.

**A ma tante, Mme ARQUINET Sandrine**, pour tes encouragements, ton soutien, tes conseils, ton esprit combatif, pour nous avoir transmis l'amour pour ce métier.

**A mon oncle, M. ARQUINET Franck**, pour ta gentillesse, ta présence, ton soutien, tes encouragements et ta bienveillance.

**A ma tante, Mme DAUMALLE Mireille**, pour ton soutien, ta présence, tes encouragements, ta volonté, ton sourire communicatif, ta joie de vivre, de ton aide durant ces années si précieuses et de ton amour.

**A mes cousins et cousines, M. DAUMALLE Titouan, Mlle DAUMALLE Pauline, M. ARQUINET Julian et M. ARQUINET Killian.**

**A mon tonton, M. AVISSE Sébastien**, pour ton soutien et ton humour.

**A mon tonton, M. DAUMALLE Didier**, pour ton soutien, ta présence et ton aide.

**A mon beau-frère, M. GILLET Michel**, de ton soutien, de ton aide, de ta présence et ta gentillesse.

**A mes amis,**

**Aux jumeaux, M. AMMOUR Yacine et Mlle AMMOUR Anissa**, pour votre amitié fidèle depuis notre tendre enfance, votre soutien, vos encouragements, votre présence, votre

patience pour ces soirées manquées à cause de révisions, pour votre joie de vivre, votre humour, votre esprit combatif, pour ces moments passés auprès de vous depuis notre enfance qui resteront gravés dans ma mémoire et pour ceux qui restent à venir. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

**Mlle AUZERAL Céline**, pour ta fidèle amitié, ta présence, ton soutien, tes encouragements, ta patience, ton humour, ta joie de vivre, pour tous ces moments partagés avec toi depuis notre tendre enfance.

**M. BOULANGER Mathieu**, pour ton écoute, tes encouragements, ton réconfort, ta patience pour ces soirées manquées, pour ton fidèle amitié et ton soutien infailible, pour ces rires et ces moments partagés et il en reste encore à venir.

**Mlle CREUNET Claire**, une amitié sincère qui dure depuis la 2<sup>ème</sup> année de pharmacie. Merci de ton soutien, de ton écoute, de tes encouragements, de tes rires, de ton humour, de ton aide, de ton sourire communicatif, de ta présence pendant ces années d'études et d'avoir ensoleillé nos participations aux cours à la fac. Merci de nous avoir accompagné durant ces années d'études et d'avoir été d'un soutien énorme.

**Mlle DUCHESNE Mathilde**, pour cette belle rencontre à la fac, pour ton soutien, ton amitié, ta bonne humeur.

**Mlle BOISSIERE Hélène**, pour cette rencontre en 2<sup>ème</sup> année de pharmacie, de ton soutien, tes encouragements, ton immense croyance en nous, de ton aide lors des travaux pratiques.

**Mlle BOYER Camille**, pour cette incroyable rencontre, de ton soutien, de tes encouragements, de ton aide précieuse.

**A Nina, Clotilde, Orée, Anne-Laure, Cyril, Ségolène, Adrien, et Rayan** pour tous ces moments ensemble que nous avons partagés.

#### **A mon équipe officinale de stage de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie,**

A Patrick, Sandrine, Coralie, Christelle, Jean-Marie, Claudine et Sébastien, pour vos connaissances, votre partage d'expériences professionnelles, votre soutien, votre gentillesse et votre bonne humeur.

#### **A mon équipe officinale,**

**A mes patrons, M. et Mme TARDIVAT**, merci de m'avoir accueilli au sein de votre officine, de me faire confiance, de m'aider à approfondir mes connaissances dans ce milieu, d'être à mon écoute. Je m'efforce chaque jour de m'appliquer dans mon exercice afin de ne pas vous faire regretter votre choix. Je vous en suis reconnaissante de m'avoir offert un poste et m'oblige à vous le montrer tous les jours.

**A mes collègues, Agnès, Géraldine et Jean-Louis,** merci de m'avoir si bien accueilli, de votre gentillesse, de votre écoute, de votre soutien, de votre humour, de votre sympathie, de me faire confiance.

## SOMMAIRE

Introduction.....	10
I) Le modèle d'étude : la belladone.....	11
I.1) Historique .....	11
I.1.1) Histoire de la botanique.....	11
I.1.2) Histoire de la belladone .....	14
I.2) Description botanique de la plante .....	15
I.2.1) Place de la belladone dans la classification.....	15
I.2.2) Caractéristiques des Solanales.....	18
I.2.3) Morphologie de la belladone et de ses organes .....	22
I.2.4) Répartition géographique .....	25
I.2.5) Ecologie générale et milieu de vie.....	27
I.2.6) Quelques autres espèces .....	29
I.3) La belladone dans son écosystème .....	30
I.3.1) Les facteurs environnementaux abiotiques influençant les populations d' <i>Atropa belladonna</i> .....	30
I.3.2) Les facteurs biotiques influençant les populations d' <i>Atropa belladonna</i> .....	39
II) Biochimie de la belladone .....	45
II.1) Description des principaux composants.....	45
II.1.1) Hyoscyamine .....	46
II.1.2) Atropine.....	47
II.1.3) Scopolamine .....	47
II.1.4) Quantité des composants dans les divers organes .....	48
II.2) Rôles et effets des composants sur les animaux.....	49
II.2.1) Atropinesterase.....	49
II.2.2) Cytochrome P 450 .....	50
II.3) Les utilisations de la belladone.....	52
II.3.1) Les utilisations thérapeutiques .....	52
II.3.2) L'utilisation homéopathique .....	56
III) Intoxication à la belladone et risques sanitaires.....	59
III.1) Symptômes après ingestion.....	59
III.2) Diagnostic différentiel .....	60

III.3) Les traitements .....	61
III.3.1) Le traitement symptomatique .....	61
III.3.2) Antidote.....	62
III.4) Démarche à suivre en officine en cas d'intoxication .....	64
III.4.1) Pourquoi en officine ? .....	64
III.4.2) Eléments d'informations à recueillir .....	65
III.4.3) Mesures à prendre face à une intoxication .....	66
III.4.4) Les actions de préventions.....	67
Conclusion .....	69

## LISTE DES ABREVIATIONS

**APG** : Angiosperm Phylogeny Group

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**CEC** : Capacité d'Echange Cationique

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**MDA** : Malondialdéhyde

**AMF** : Arbuscular mycorrhizal fungi = champignons mycorhiziens à arbuscules

**MS** : Métabolites secondaires

**HPLC** : High Pressure Liquid Chromatography ou en français chromatographie en phase liquide à haute performance

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Le cladogramme des Angiospermes.....	17
Figure 2 : Inflorescence des Solanacées.....	18
Figure 3 : Corolle rotacée chez une Morelle sud-américaine .....	19
Figure 4 : Photographie d'une fleur à corolle en cloche chez la belladone .....	19
Figure 5 : Corolle en forme d'entonnoir du Tabac .....	19
Figure 6 : Une baie (fr) à calice marcescent (ca) chez la belladone .....	19
Figure 7 : Photographie du calice orangé accrescent de <i>Physalis</i> .....	20
Figure 8 : Diagramme floral des Solanacées, montrant le plan de symétrie oblique des carpelles par rapport à l'axe tige-bractée.....	20
Figure 9 : Le gynécée chez les Solanacées.....	20
Figure 10 : Photographie des fruits charnus de <i>Solanum dulcamara</i> .....	21
Figure 11 : Photographie d'une capsule de <i>Datura stramonium</i> déhiscente par 4 valves .....	21
Figure 12 : Pyxide de Jusquiame, à gauche : fruit entouré du calice et à droite : intérieur du calice avec pyxide (fr). .....	21
Figure 13 : Photographie montrant la position alterne des feuilles de la belladone.....	22
Figure 14 : Photographie des feuilles <i>Atropa belladonna</i> .....	22
Figure 15 : Photographie des fleurs <i>Atropa belladonna</i> .....	23
Figure 16 : Photographie d'une fleur de belladone, zoom sur le calice.....	23
Figure 17 : Photographie de baies de la belladone .....	23
Figure 18 : Distribution mondiale d' <i>Atropa belladonna</i> .....	25
Figure 19 : Répartition d' <i>Atropa belladonna</i> sur le territoire français.....	26
Figure 20 : Ecologie d' <i>Atropa belladonna</i> .....	28
Figure 21 : Photographie des fleurs et fruits d' <i>Atropa baetica</i> .....	29
Figure 22 : Voie de biosynthèse des alcaloïdes tropaniques. ....	46
Figure 23 : Molécule représentant l'hyoscyamine.....	47
Figure 24 : Molécule représentant la scopolamine.....	48
Figure 25 : Tableau illustrant les alcaloïdes extraits de la belladone et leurs teneurs dans les divers organes chez une plante intacte, culture de racines et une suspension de culture.....	49
Figure 26 : Séparation de la molécule d'atropine par l'action de l'atropinesterase.....	50
Figure 27 : Processus de détoxification par le cytochrome P 450 de la xanthotoxine par époxydation puis hydroxylation chez <i>Papilio polyxenes</i> . ....	51
Figure 28 : Schéma des voies sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome...	53
Figure 29 : Photographie de la fleur et du fruit de <i>Datura stramonium</i> .....	61
Figure 30 : Photographie des fruits de <i>Hyoscyamus niger</i> .....	61
Figure 31 : Image d'une ampoule injectable de Physostigmine.....	62
Figure 32 : Schéma représentant les différentes mesures à prendre face à une intoxication .....	67

## Introduction

La belladone, *Atropa belladonna*, est une plante herbacée vivace de la famille des Solanacées, elle se retrouve rarement en France et se situe en majorité vers l'Est. La plante se développe sur les milieux calcicoles, dans les clairières de bois humides, elle est décrite comme étant mésohydrique, eutrophile et neutrophile.

Connue sous l'appellation de Belle-dame (bella-done) sans doute pour ses propriétés mydriatiques qui amenaient les femmes de Venise à s'en servir pour dilater leurs pupilles et rendre l'œil brillant.

Alors que le nom du genre « *Atropa* » vient de l'une des trois Parques ou Moires de la mythologie grecque, représentées comme des fileuses mesurant la vie des hommes et tranchant le destin. *Atropa* correspond au nom de l'une d'entre elle « Atropos », c'est-à-dire en grec « inflexible » qui coupe impitoyablement le fil de la vie.

Ayant appris à reconnaître les plantes et étant tombée sur un cas clinique d'intoxication à la belladone à l'examen de botanique de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie, j'ai voulu en connaître plus à son sujet et rassembler les connaissances jusqu'à aujourd'hui sous forme d'une synthèse.

M'intéressant beaucoup à l'utilisation officinale que l'on peut faire des plantes et de l'importance vitale de la biodiversité dans le fonctionnement des écosystèmes, socio-économique, alimentaire et pharmaceutique, il m'a semblé important d'étudier l'influence des facteurs abiotiques et biotiques sur la population de la belladone. De plus, il m'a paru important de parler des cas d'intoxications à la belladone, des traitements disponibles et des mesures à prendre en officine de ville si nous sommes exposés à ce cas.

L'objectif est donc ici de réaliser une synthèse des connaissances botaniques, écologiques, biochimiques, son utilisation et les risques sanitaires causés par cette plante.

Dans un premier temps, nous allons décrire la belladone, étudier son environnement écologique et les interactions avec les facteurs abiotiques et biotiques. Dans un second temps, nous aborderons ses caractéristiques biochimiques, le rôle et les effets de certains de ses constituants sur les animaux et ses principales utilisations thérapeutiques. Pour finir nous aborderons quelques cas d'intoxication et la démarche à suivre en officine.

Avertissement : Devant la difficulté à trouver des études et des informations concernant la belladone, je me suis appuyée sur beaucoup de sources provenant d'internet.

# I) Le modèle d'étude : la belladone

## I.1) Historique

### I.1.1) Histoire de la botanique

Les plantes sont l'un des trois grands groupes dans lesquels les êtres vivants sont traditionnellement répartis, les deux autres groupes étant celui des animaux et celui des fungi plus connus sous le nom de champignons. Les plantes forment l'un des règnes des eucaryotes, c'est-à-dire tous les organismes unicellulaires ou pluricellulaires, qui possèdent un noyau et généralement des mitochondries dans leurs cellules.

Le nombre d'espèces de plantes est difficile à déterminer, il y a environ 391 000 plantes vasculaires connues de la science, dont 369 000 espèces de plantes à fleurs avec environ 2 000 nouvelles espèces végétales vasculaires décrites annuellement (Royal Botanic Gardens kew 2016).

Qu'est-ce qu'une plante ?

- La définition «populaire» c'est un organisme vert qui ne se déplace guère
- La définition biologique : un organisme du règne des Plantae (= organisme photosynthétique normalement pluricellulaire)
- La définition phylogénétique : un organisme de la lignée verte : une embryophyte (= organisme photosynthétique normalement terrestre)

Le souci de classer l'ensemble des végétaux est né très tôt dès l'Antiquité, parmi toutes les figures de cette période celles d'Aristote, de Théophraste, de Pline l'Ancien et de Dioscoride se détachent. Théophraste était considéré comme le «père» de la botanique. On lui connaît parmi de très nombreux ouvrages, deux traités sur les plantes : *De Historia plantarum* (« De l'histoire des plantes ») et *De causis plantarum* (« Des causes des plantes ») (Sauquet et Plantefol). Il établit une classification artificielle en quatre groupes principaux : les herbes, les sous-arbrisseaux, les arbrisseaux et les arbres. Dioscoride (1<sup>er</sup> siècle après J-C) médecin militaire grec dans l'armée romaine est le premier à ne se consacrer qu'à la botanique médicale. Dans son ouvrage « *De materia medica* » il décrit plus de six cents espèces qui sont classées en fonction de leurs propriétés pharmacologiques, ce travail a eu une grande influence jusqu'à la Renaissance. C'est ensuite Pline l'Ancien, avec son œuvre *Naturalis Historia* (« Histoire naturelle ») qu'il inaugure une nouvelle tendance l'encyclopédisme. Pline réunit l'ensemble des connaissances sur les plantes en reprenant les travaux de Théophraste et de Dioscoride, en y ajoutant aussi des réflexions et des expériences personnelles (Wikipédia 2017).

Au Moyen Âge, la botanique née des travaux de Théophraste disparaît, pour ne laisser place qu'à l'étude des plantes comme dans les domaines alimentaires, médicaux ou rituels. Il faudra attendre la Renaissance et le regard nouveau porté par l'homme sur la nature, pour que la botanique connaisse des progrès spectaculaires (Piroux 2002). Albertus Magnus (1193-1280) eut une importance centrale dans cette période avec la première distinction des Monocotylédones et Dicotylédones.

La Renaissance est une période de renouveau des idées de l'Antiquité où la botanique progresse très sensiblement. Plusieurs facteurs ont contribué à son développement et à son progrès, avec l'invention de l'imprimerie, les premières universités et les premiers jardins botaniques ainsi que les voyages, notamment la découverte du Nouveau Monde. C'est à cette époque que l'on attribue l'invention de l'herbier à Luca Ghini (1490-1556) cependant il semblerait que l'on connaissait cette conservation des plantes bien plus tôt. Andréa Cesalpino (1519-1603) installe définitivement la botanique du côté scientifique en laissant de côté l'aspect utilitaire et artistique. Il rejette les systèmes de classification basés sur des critères artificiels, mais se tourne plutôt vers une classification qui repose sur celle de Théophraste et sur la forme de la fleur, du fruit, et sur le nombre des graines.

Kaspar Bauhin (1560-1624) a recueilli environ 6 000 espèces végétales et a introduit les premières notions de genre et d'espèce. De plus il marque la classification végétale de manière durable en initiant un système binomial de nomenclature pour nommer les plantes, qui sera repris et systématisé par Linné. La Renaissance est donc une période ayant permis le développement de la botanique basée sur la morphologie des plantes et non plus seulement sur leurs propriétés.

Le XVII<sup>ème</sup> siècle fut la naissance de la science moderne, John Ray (1627-1705) fut l'inventeur du concept moderne d'espèce, il définit ces dernières selon la ressemblance morphologique des plantes qui les constituent. Il met au point une véritable classification naturelle qui dans « *Historia generalis plantarum* » regroupe 18 000 espèces (Piroux 2002). Le concept moderne de genre a été introduit par Joseph Pitton de Tournefort (1656-1708), définit comme étant l'unité de base de la classification et considère les espèces comme des variétés du genre. Sa classification donne priorité aux caractères de la corolle, il distingue les apétales, gamopétales et dialypétales.

Il classa 10 000 espèces dans 700 genres et 22 classes.

C'est au XVIII<sup>ème</sup> siècle que Carl von Linné synthétise les données de ses prédécesseurs en reprenant la notion de genre et d'espèce, afin d'établir une classification totalement artificielle basée sur les organes sexuels. Il généralise le système binaire de Bauhin, c'est-à-dire en faisant suivre le nom du genre dont la première lettre est une majuscule, suivi par celui de l'espèce écrit entièrement en

minuscule. Le nom abrégé ou l'initiale du nom du botaniste qui est l'auteur du «binomen» suit le nom de l'espèce : par exemple L. pour Linné, ou Lam. pour Lamarck. Pour la belladone par exemple : « *Atropa belladonna* L. » (*Atropa* étant le genre, *belladonna* l'espèce qui est suivie de l'initiale de Linné). On attribue à Linné plusieurs innovations centrales dans la taxonomie. Ensuite commence une série de recherches et de propositions de systèmes naturels de classification des plantes, basées sur des ressemblances morphologiques établit par Adanson (1727-1806). Pour lui la détermination des espèces ne doit pas se faire sur quelques caractères mais sur tous les caractères possibles à examiner. Il crée la première méthode de systématique numérique (Vernier 2009). Contrairement à Adanson, Antoine-Laurent de Jussieu (1748-1836) privilégie certains caractères, en donnant une grande importance à la présence ou l'absence de cotylédons et à leur nombre, il créa 3 grands groupes (Acotylédones, Monocotylédones, Dicotylédones) (Spichiger et al. 2002). Jussieu présente dans son ouvrage une hiérarchisation des critères de classification, consistant à donner une valeur plus élevée aux caractères les plus stables par rapport à ceux qui varient d'espèce en espèce. Augustin-Pyramus De Candolle (1778-1841) entreprend de décrire l'ensemble des familles, des genres et des espèces c'est-à-dire 161 familles, 5 000 genres et 58 000 espèces.

Dans les années 1800, Lamarck (1744-1829) est le précurseur des clés dichotomiques une méthode analytique pour l'identification des plantes. Il défend l'idée selon laquelle les espèces peuvent dans leur descendance subir des transformations et être à l'origine d'autres espèces, c'est la théorie du transformisme. Cette notion d'évolution provoqua de très violents débats avec les tenants du fixisme qui s'imposa quelques années plus tard avec Darwin. Darwin propose l'idée d'une sélection naturelle, c'est le milieu qui sélectionne les êtres vivants chez lesquels l'apparition d'un caractère nouveau s'avère bénéfique. Tandis que pour Lamarck c'est l'être vivant qui s'adapte au milieu par la survenue d'un nouveau caractère qu'il transmet ensuite à sa descendance (Spichiger et al. 2002).

En plus des classifications naturelles, qui tiennent compte d'un nombre plus important de critères vont apparaître des classifications évolutives basées sur la filiation des espèces en fonction de leur degré d'évolution. Apparaissent ainsi les classifications phylogénétiques basées avant tout sur les relations de proximité évolutive entre les espèces, reconstruisant l'histoire de leur diversification depuis l'origine de la vie sur Terre jusqu'à aujourd'hui. Adolphe Théodore Brongniart (1801-1876) est le fondateur de la paléobotanique, il suggère que pour la mise en place d'un système phylogénétique l'utilisation de formes fossiles est nécessaire. Par la suite se confronte deux théories celle de Charles Bessey et d'Adolf Engler, l'une prône que les Angiospermes les plantes à fleurs sont monophylétiques tandis que l'autre théorie attribue aux Angiospermes un ancêtre Gymnospermien.

Au XXème siècle arrive les classifications pré-moléculaires, Armen Takhtajan (1910-2009) développe un système phylogénétique pour les Angiospermes. Il divise les plantes à fleurs en 2 classes : Magnoliopsida (= Dicotylédones) et Liliopsida (= Monocotylédones) et les considère comme monophylétiques. Pour lui les Magnoliales font partie de l'ordre le plus primitif à partir duquel les autres groupes d'Angiospermes auraient évolué. Arthur Cronquist (1919-1992) reprend en partie la classification de Takhtajan puisque son arbre évolutif est représenté par deux branches les Magnoliopsida et les Liliopsida. Les premiers sont découpés en 6 sous-classes et 55 ordres, les seconds en 5 sous-classes et 18 ordres. Son système de référence est toujours d'actualité mais remis en question depuis 1998 par la nouvelle classification APG.

A la fin du XXème siècle le développement des techniques bio-informatique et de biologie moléculaire par exemple la PCR ont permis de travailler sur un nombre de caractères plus important, en effet un gène de 1500 paires de bases, ce sont 1500 caractères qui sont analysés. Le séquençage comparatif de gènes particuliers, surtout des chloroplastes et des ribosomes qui sont localisés dans le cytoplasme de la cellule sont généralement transmis par la voie maternelle. Ce moyen s'est avéré être un moyen puissant pour reconstruire la phylogénie. Ces innovations aboutiront à la formation d'un groupe de botanistes le « Angiosperm Phylogeny Group », qui élabore une classification des Angiospermes en 1998 (Massoni 2014). Cette classification APG est la référence actuelle, les dernières modifications apportées à ce jour sont dans la classification APG IV de 2016.

### **I.1.2) Histoire de la belladone**

La belladone (*Atropa belladonna*) est parfois appelée Belle Dame, Bouton noir, Cerise du diable, Guigne de la Côte, Herbe empoisonnée, Morelle furieuse, Morelle marine, Permenton (Cleversley 2002).

L'étymologie du nom latin *Atropa belladonna* se décompose de la manière suivante : le nom du genre « *Atropa* » vient de l'une des 3 Parques ou Moires de la mythologie grecque, elles sont généralement représentées comme des fileuses mesurant la vie des hommes et tranchant le destin. *Atropa* correspond au nom de l'une d'entre elle « Atropos », c'est-à-dire en grec « inflexible » qui coupe impitoyablement le fil de la vie (Zylberberg 2014). Le nom de l'espèce « *belladonna* » vient de l'italien qui signifie « Belle dame », en effet à la Renaissance les italiennes instillaient dans leurs yeux du jus de belladone pour dilater leur pupille sous l'action de l'atropine, et donner ainsi plus d'attrance à leur regard (Packer et Brandt 1992).

La belladone était connue à l'époque de Dioscoride et de Galien, mais elle semble avoir été mal individualisée et confondue notamment avec une plante de la même famille, l'*Atropa mandragora*, la célèbre mandragore de l'Antiquité. Au Moyen-Âge elle est l'une des plantes préférée des sorcières,

qui préparaient un onguent à base de graisse animale et d'extraits de belladone mais aussi de stramoines et autres solanacées. La combinaison des extraits végétaux avec la graisse facilitait l'absorption cutanée. Les sorcières enduisaient le manche d'un balai de cette préparation, le contact de la vulve avec l'onguent permettait aux alcaloïdes (atropine et scopolamine surtout) de pénétrer plus facilement le circuit sanguin et d'atteindre le cerveau ce qui aurait eu pour effet immédiat une intoxication évidente. Les propriétés hallucinatoires de la scopolamine auraient eu pour conséquence cette sensation de voler, telle que l'image d'une sorcière volant sur son balai (booksofdante40 2013).

L'historien de l'Ecosse, Buchenan, raconte qu'au cours d'une trêve suite à l'invasion de l'Ecosse par les Danois au XI<sup>ème</sup> siècle. Les Ecossais mélangèrent du suc de belladone au vin qu'ils s'étaient engagés à livrer aux Danois. Ceux-ci s'endormirent et furent massacrés (Chaumeton 1814). Une tradition populaire dit que la plante est appelée belladonna car c'est une herbe magique qui parfois se transforme en une superbe dame dont la rencontre est malheureusement mortellement dangereuse. On a aussi prétendu que les Romains avaient consacré cette herbe à la déesse Bellona, dont le prêtre buvait le jus de belladone avant les rituels liés à son culte. Avec l'apparition du Christianisme, la déesse a été oubliée et le nom a été déformé de Bellona à Belladonna (Tully 2014).

La belladone était considérée comme une plante magique associée à la magie noire, jusqu'à ce que sainte Hildegarde la qualifie de « dangereuse » elle indique ; « il est dangereux pour l'homme de manger ou de boire de la belle dame, car elle frappe son esprit et en quelque sorte le tue ».

C'est pour cela que Mattioli donne les doses à employer selon l'effet désiré : « Pour rendre une femme un peu folâtre pensant être la plus belle du monde, il faut lui faire boire une drachme de belladone (eau distillée de la plante). La drachme est une unité de masse antique, une drachme grecque est égale à 4,54 g (Bresson 2008). Si on la veut faire plus folle, il lui faudra bailler deux drachmes. Mais qui la voudra faire demeurer folle toute sa vie, il lui convient bailler à boire trois drachmes et non plus, car si on baillait quatre, on la ferait mourir » (Commentaires sur Dioscoride) (Wikipedia 2017).

## **I.2) Description botanique de la plante**

### **I.2.1) Place de la belladone dans la classification**

La belladone est connue sous le nom latin *Atropa belladonna*. Elle a été décrite et nommée par Carl von Linné en 1753, son nom scientifique complet est *Atropa belladonna* L. Cette plante possède des synonymes qui sont (Tela Botanica 2019) :

- *Atropa acuminata* Royle
- *Atropa belladonna* var. *lutea* Döll

- *Atropa caucasica* Kreyer
- *Atropa lethalis* Salisb.
- *Belladonna baccifera* Lam.
- *Belladonna trichotoma* Scop.
- *Belladonna trichotoma* Moench

On l'appelle encore en latin *Solanum somniferum*, *Solanum soporifique*, ou *Solanum maniacum*, *Solanum* qui rend maniaque (Stephenson et Churchill 1834). La belladone est nommée à l'étranger et trouvée dans des études sous le nom de : Belladona (espagnol), Belladonna (italien), Deadly Nightshade, Dwale ou Raging Nightshade (anglais), Tollkirsche ou Wolfsbeere (allemand), Wolfskers (néerlandais), Άτροπος η μπελαντόνα ou Μπελαντόνα (grecque), Tabac bord ou Tabac de paret (catalan), Galnebær (danois) (Tela Botanica 2019).

La classification de Cronquist de notre modèle d'étude (1981) :

- Règne : *Plantae* soit le règne végétale
- Division : *Magnoliophyta* soit les Angiospermes, les plantes à fleurs
- Classe : *Magnoliopsida* soit les dicotylédones
- Ordre : *Solanales*
- Famille : *Solanaceae* ou Solanacées
- Genre : *Atropa*

Nous allons décrire le cladogramme dans lequel se situe notre modèle d'étude la belladone (Figure 1).

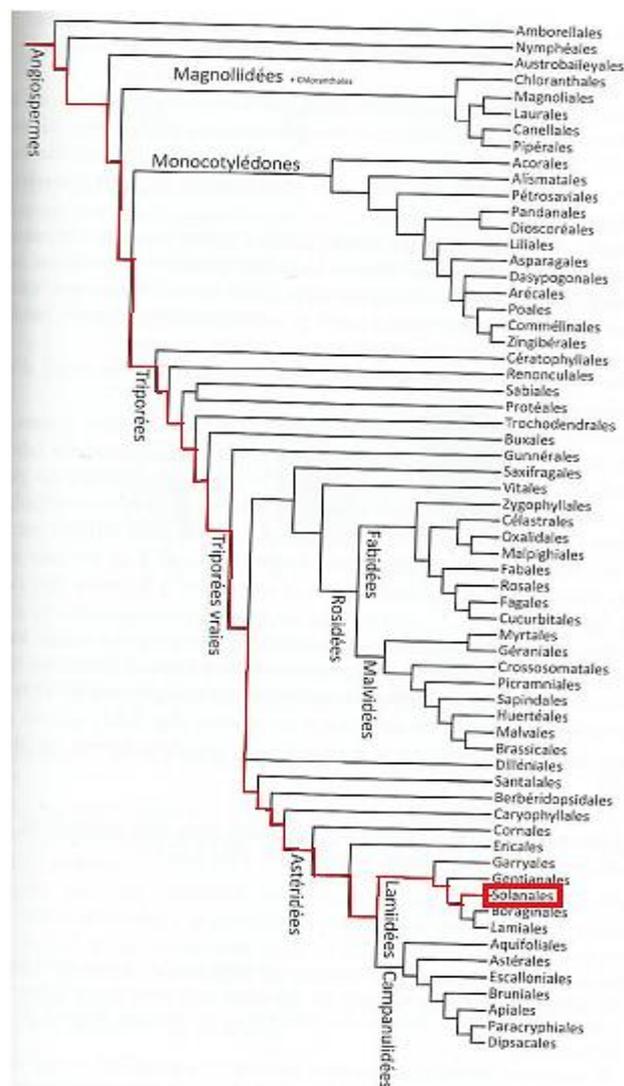
Selon le dernier manuel botanique, édité en 2015 de (Dupont et Guignard 2015), *Atropa belladonna* fait partie des Embryophytes qui caractérisent les plantes terrestres. La belladone est une plante appartenant aux Trachéophytes ou Rhizophytes qui forment le clade le plus évolué des Embryophytes. Les caractères principaux sont l'existence de racines et la présence de vaisseaux conducteurs (phloème et xylème) assurant la circulation de la sève. Elle fait également partie des Spermatophytes, appelées aussi plantes à graines qui représentent les Trachéophytes les plus perfectionnés (Dupont et Guignard 2015).

Notre modèle d'étude appartient à la classe des Angiospermes ou Magnoliophytes dont les graines sont enfermées à l'intérieur d'un fruit et caractérisées par la présence de fleurs, de carpelles et d'une double fécondation. Par opposition, les Gymnospermes possèdent une graine nue. Les lignées les plus primitives, situées à la base du clade des Angiospermes possèdent un grain de pollen muni d'un seul pore (ou ouverture) et un embryon dicotylé. Ces Angiospermes monoporées réunissent les

protoangiospermes, les Magnoliidées et les Monocotylédones (groupe ayant perdu secondairement un cotylédon).

La belladone se range dans la sous-classe des Triporées ou Eudicot (ou encore Tricolpées) qui caractérise les Angiospermes évolués, portant deux cotylédons et un pollen triaperturé.

On peut subdiviser les Triporées en 3 ensembles : les prototriporées, les Triporées centrales et les Triporées évoluées. Notre belladone se situe dans la branche des Triporées évoluées et appartient aux Astéridées, qui rassemblent la plupart des Triporées à pétales et carpelles soudés qui assure une meilleure protection des organes reproducteurs et des ovules. *Atropa belladonna* se classe parmi les Lamiidées (ou Euastéridées I). Ce clade est défini par une sympétalie des fleurs et des espèces herbacées à ovaire supère. Le cladogramme se finit par la classification de la belladone dans l'ordre des Solanales de la famille des Solanacées.



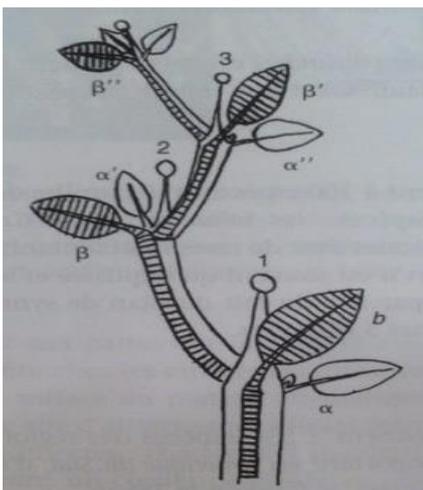
**Figure 1** : Le cladogramme des Angiospermes  
Source : (Dupont et Guignard 2015)

## I.2.2) Caractéristiques des Solanales

Les Solanales regroupent 4 100 espèces en 5 familles dont deux se partagent la quasi-totalité des espèces qui sont les Solanacées et les Convolvulacées. Ce sont en grande partie des espèces tropicales avec de rares représentants dans nos régions. Les Solanacées comprennent 2 550 espèces, des régions chaudes et tempérées avec un centre important en Amérique du Sud, d'où sont originaires la Pomme de terre, la Tomate, le Piment et le Tabac. C'est une famille importante pour le pharmacien, car elle présente des espèces riches en principes actifs comme la Belladone, la Jusquiame et le Datura.

Ce sont surtout des plantes herbacées annuelles, bisannuelles, ou vivaces par des rhizomes pouvant devenir tuberculeux, parfois des plantes grimpantes comme la Douce-amère *Solanum dulcamara*. Il y a aussi quelques petits arbres et arbustes. Leurs **feuilles** sont généralement disposées de façon alterne, elles sont coriaces ou molles, parfois transformées en épines, non stipulées. Leur forme est simple (ovale à lancéolée) ou composée. Leur contour est entier ou profondément lobé, leur nervation est généralement réticulée (Botineau 2010).

Cette famille dispose d'une **inflorescence** en cyme bipare à l'origine, et est souvent devenue unipare. Il ne reste alors du second élément de la cyme bipare que la bractée. De plus celle-ci est elle-même décalée par rapport à la bractée correspondante. Il en résulte que chaque fleur est à l'aisselle de deux bractées à 90° l'une de l'autre : une bractée est en place normale, tandis que la plus grande provient de la ramification immédiatement inférieure (Figure 2). C'est un phénomène très particulier que l'on ne rencontre que chez les Solanacées.



### Légende Figure 2 :

Schéma montrant l'entraînement de l'une des 2 bractées de chaque nœud au nœud supérieur. 1, 2 et 3, générations successives de rameaux. **b** bractée-mère de 1, **α** bractée axillant la branche de la cyme bipare ne se développent pas (elle reste à l'état de bourgeon), **β** bractée axillant la branche de la cyme bipare se développant (rameau 2), mais se trouvant entraînée au nœud suivant, **α'** et **β'** bractées correspondant au rameau 2, **α''** et **β''** bractées correspondant au rameau 3.

**Figure 2 :** Inflorescence des Solanacées  
Source : (Dupont et Guignard 2015)

L'appareil reproducteur présente une **fleur** généralement hermaphrodite possédant un pistil et des étamines. La fleur dispose d'une corolle actinomorphe, à 5 pétales soudés en une corolle dont la forme est très variable : rotacée (étalée en forme de roue) chez les *Solanum* (Figure 3), en cloche chez la Belladone (Figure 4), en entonnoir chez le Tabac (Figure 5) et le Datura. Le calice est constitué de 5 sépales soudés, il demeure après la fécondation (calice marcescent) et entoure la base du fruit à maturité avec la Belladone (Figure 6) et Jusquiame. Le calice est appelé accrescent chez l'Amour en cage (*Physalis alkekengi*) il s'accroît, enclot le fruit et prend une teinte orange (Figure 7).



**Figure 3** : Corolle rotacée chez une Morelle sud-américaine

Source : (Dupont et Guignard 2015)



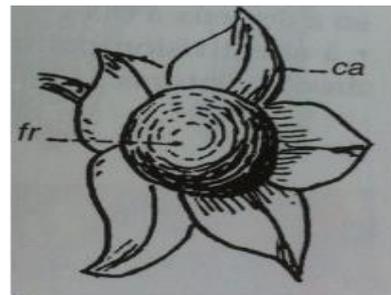
**Figure 4** : Photographie d'une fleur à corolle en cloche chez la belladone

Source : (Le Driant 2015)



**Figure 5** : Corolle en forme d'entonnoir du Tabac

Source : (Dupont et Guignard 2015)



**Figure 6** : Une baie (fr) à calice marcescent (ca) chez la belladone

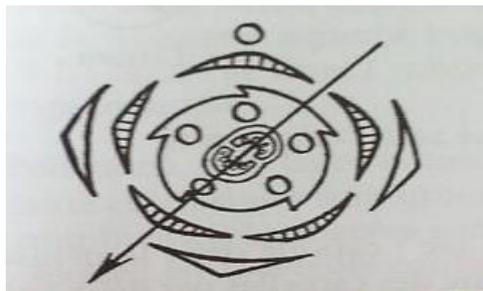
Source : (Dupont et Guignard 2015)



**Figure 7 :** Photographie du calice orangé accroissant de *Physalis*  
 Source : (Toxiplante 2019)

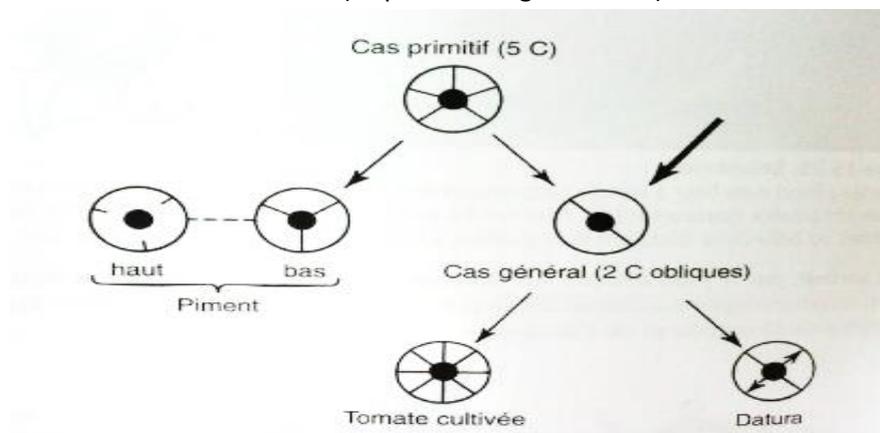
L'existence d'un plan oblique au niveau des 2 carpelles entraîne chez certaines espèces comme la Jusquiame, une légère zygomorphie de la corolle et de l'androcée (Figure 8). Ces 2 carpelles contiennent de nombreux ovules droits ou légèrement courbes. Chez les espèces les plus primitives, on trouve encore plus de 2 carpelles (Piments...), alors que chez les surévoluées, on peut assister :

- A une multiplication des carpelles comme chez la Tomate cultivée, où il y en a de deux à dix.
- A une division par une fausse cloison, ce qui donne quatre loges comme chez les *Daturas* (Figure 9).



**Figure 8 :** Diagramme floral des Solanacées, montrant le plan de symétrie oblique des carpelles par rapport à l'axe tige-bractée.

Source : (Dupont et Guignard 2015)



Légende :  
**Flèche en gras :** indique le plan de symétrie oblique des carpelles

**Figure 9 :** Le gynécée chez les Solanacées  
 Source : (Dupont et Guignard 2015)

L'androcée est en principe isostémone, avec 5 étamines dont les filets sont soudés au tube de la corolle.

Pour finir les caractéristiques des Solanales, le **fruit** peut être sous 2 formes, soit charnu (on parle de baie), soit sec (on parle d'une capsule). Les principales espèces de Solanacées à capsules sont le Tabac, la Jusquiame et le Pétunia. Les Solanacées à baies sont le *Solanum*, l'Amour en cage, la Belladone et le Piment (Figure 10). La déhiscence des capsules se fait généralement selon la ligne de suture des carpelles par deux valves. Chez les *Daturas*, il y a 4 loges, il se forme 4 valves épineuses (Figure 11). Chez la Jusquiame c'est une pyxide, la capsule s'ouvre par déhiscence transversale ou circulaire, le sommet de la capsule se détache comme un couvercle (Figure 12). (Dupont et Guignard 2015)



**Figure 10** : Photographie des fruits charnus de *Solanum dulcamara*  
Source : (Caffier 2011)

**Figure 11** : Photographie d'une capsule de *Datura stramonium* déhiscente par 4 valves  
Source : (Toxiplante 2019)



**Figure 12** : Pyxide de Jusquiame, à gauche : fruit entouré du calice et à droite : intérieur du calice avec pyxide (fr).  
Source : (Dupont et Guignard 2015)

### I.2.3) Morphologie de la belladone et de ses organes

La belladone est une grande herbe pouvant atteindre jusqu'à 1 mètre 50 (Botineau 2010).

Les **feuilles** (Figure 13 et 14) sont de couleur vert foncé, entières, courtement pétiolées, ovales acuminées c'est-à-dire une terminaison en fine pointe. Elles sont alternes à la partie inférieure de la tige, rapprochées par 2 et de taille inégale à la partie supérieure. Les feuilles sont molles, finement pubescentes, pourvues de nervures avec une odeur fétide (Tela Botanica 2019).



**Figure 13** : Photographie montrant la position alterne des feuilles de la belladone  
Source : (Bernard 2010)

**Figure 14** : Photographie des feuilles *Atropa belladonna*  
Source : (Tircis 2012)

C'est une plante herbacée vivace par un **rhizome** épais, charnu, blanchâtre, ramifié et rampante (Uri Lloyd et Wickes Felter 1898). La **tige** est ronde, épaisse, robuste, dressée et ramifiée.

On retrouve au niveau de l'**inflorescence** les bractées opposées et inégales, décrite ci-dessus (Figure 2). En juillet-septembre les fleurs (Figure 15) s'épanouissent et mesurent 2 à 3 centimètres et sont actinomorphes la corolle est en cloche à 5 dents de couleur brun-violacé ou verdâtre et veinées (Goullé et al. 2004). Les fleurs sont axillaires (placées à l'aisselle d'une feuille, d'une bractée ou d'un rameau), solitaires ou géminées, penchées et pédonculées. Le calice est pubescent, divisé jusqu'aux 2/3 en 5 lobes ovales-acuminés, peu accrescents, d'abord en cloche puis à la fin étalés en étoile sous le fruit (Figure 16). L'androcée est composé de 5 étamines, inégales, incluses, à anthères non conniventes (ne se rapprochent pas par le sommet) et s'ouvrant en long (Tela Botanica 2019).



**Figure 15** : Photographie des fleurs *Atropa belladonna*

Source : (Passiflore2 2011)

**Figure 16** : Photographie d'une fleur de belladone, zoom sur le calice

Source : (ANAB 2017)

La fructification a lieu d'août à septembre procurant un **fruit**, une baie globuleuse à 2 loges de la grosseur d'une cerise de 1 à 1,5 cm (Figure 17). Les baies sont de couleur verte puis violet-noir à maturité, luisantes et entourées à la base par le calice persistant. Cette baie renferme une pulpe violette-rouge sucrée colorant les doigts de violet en l'écrasant et de nombreuses graines noires aplaties, réniformes. Son goût légèrement sucré n'est pas désagréable, ce qui accroît le risque d'intoxication. De plus, le risque d'intoxication chez les enfants est important en raison des possibilités de confusion avec d'autres baies (cassis, myrtilles, mûres...). L'ingestion de 8 à 10 baies serait toxique pour un adulte et 2 à 5 pour un enfant (Dauvin 2009).



**Figure 17** : Photographie de baies de la belladone

Source : (Toxiplante 2018)

Toutes les parties de la plante sont toxiques, la belladone contient plusieurs alcaloïdes dont les plus connus sont l'atropine, la scopolamine et l'hyoscyamine connus pour leurs extrêmes toxicités. La proportion d'alcaloïdes totaux varie dans la feuille selon l'époque à laquelle on l'a récolté et selon que la plante est sauvage ou cultivée, cette dernière étant plus riche en alcaloïdes. La concentration en alcaloïdes est comprise entre 0,3% et 1% de plante sèche, l'atropine et L-hyoscyamine représentent 90 à 95% des alcaloïdes totaux et la scopolamine 5 à 10% (Goullé et al. 2004). Chaque partie de la plante, les feuilles, les baies ou les racines ne doivent pas être manipulés s'il y a des coupures ou des abrasions sur les mains. L'intoxication par la belladone est assez rare chez les animaux, mais bien décrite chez des caprins et des veaux après consommation de baies ou de fourrages contaminés. Le chien et le chat sont concernés par cette intoxication, de même que les ruminants, les équins, les porcins et bien évidemment l'homme (EMA The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit 1998).

Les lapins, lièvres et rongeurs y sont bien moins sensibles car ils possèdent une estérase qui biotransforme les alcaloïdes avant que ceux-ci n'agissent (Gaillard et al. 2001). Les circonstances d'intoxications sont le plus souvent accidentelles chez les enfants en raison du goût sucré des baies et du risque de confusion. Elle est rarement retrouvée chez l'adulte dans un contexte suicidaire (Heindl et al. 2000), toxicomaniaque ou par confusion (Flesch 2005). Certains accidents peuvent survenir lors de consommation d'oiseaux ou d'escargots qui ont eux-mêmes ingérés des baies.

Comme cela a été mentionné précédemment, la plante étudiée est vivace ou appelée plante pérenne, pouvant vivre plusieurs années. Elle subsiste l'hiver sous forme d'organes spécialisés souterrains protégés du froid et chargés en réserve (racines, bulbes, rhizomes). Elle est hémicryptophyte, les bourgeons passent l'hiver au niveau du sol ou très proche de celui-ci. C'est un système de plante en rosette (Follavoine 2004).

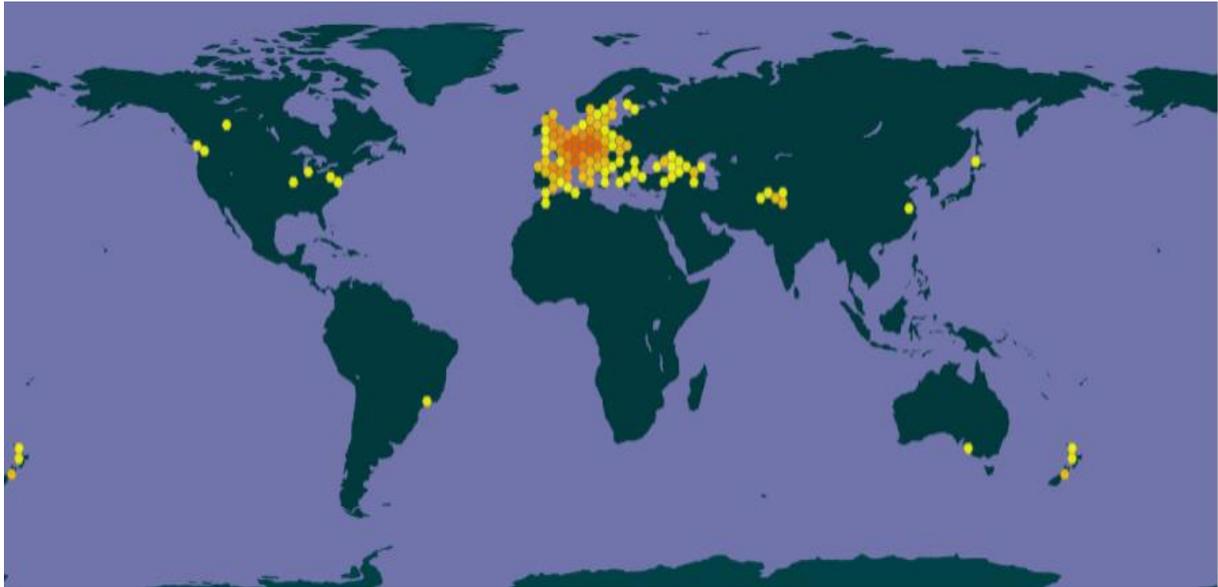
La belladone produit des fruits forts appétissants qui finiront par être consommés par un animal. Le fruit sera donc digéré mais les graines qu'il contient auront des chances d'être épargnées par la mastication et peuvent résister aux sucs digestifs. Elles seront dispersées grâce aux excréments de l'animal et ainsi prêtes à germer, on parle d'endozoochorie. Ce sont surtout les mammifères (sangliers ou cervidés) et les oiseaux insensibles au poison du fruit qui participent à la dispersion des graines (Guillot et Jean-Emmanuel 2014).

Les fleurs sont hermaphrodites (possèdent les organes sexuels mâles et femelles) et sont pollinisées par les insectes tels que les hyménoptères, les mouches, les coléoptères et les lépidoptères. On appelle donc ce type de pollinisation entomophile ou entomogamie (Botineau 2010).

#### 1.2.4) Répartition géographique

La belladone est distribuée en Europe centrale et méridionale, en Asie du Sud-Ouest et en Algérie (Figure 18). Elle est cultivée en Angleterre, en France et en Amérique du Nord pour les besoins de l'industrie pharmaceutique (Grieve).

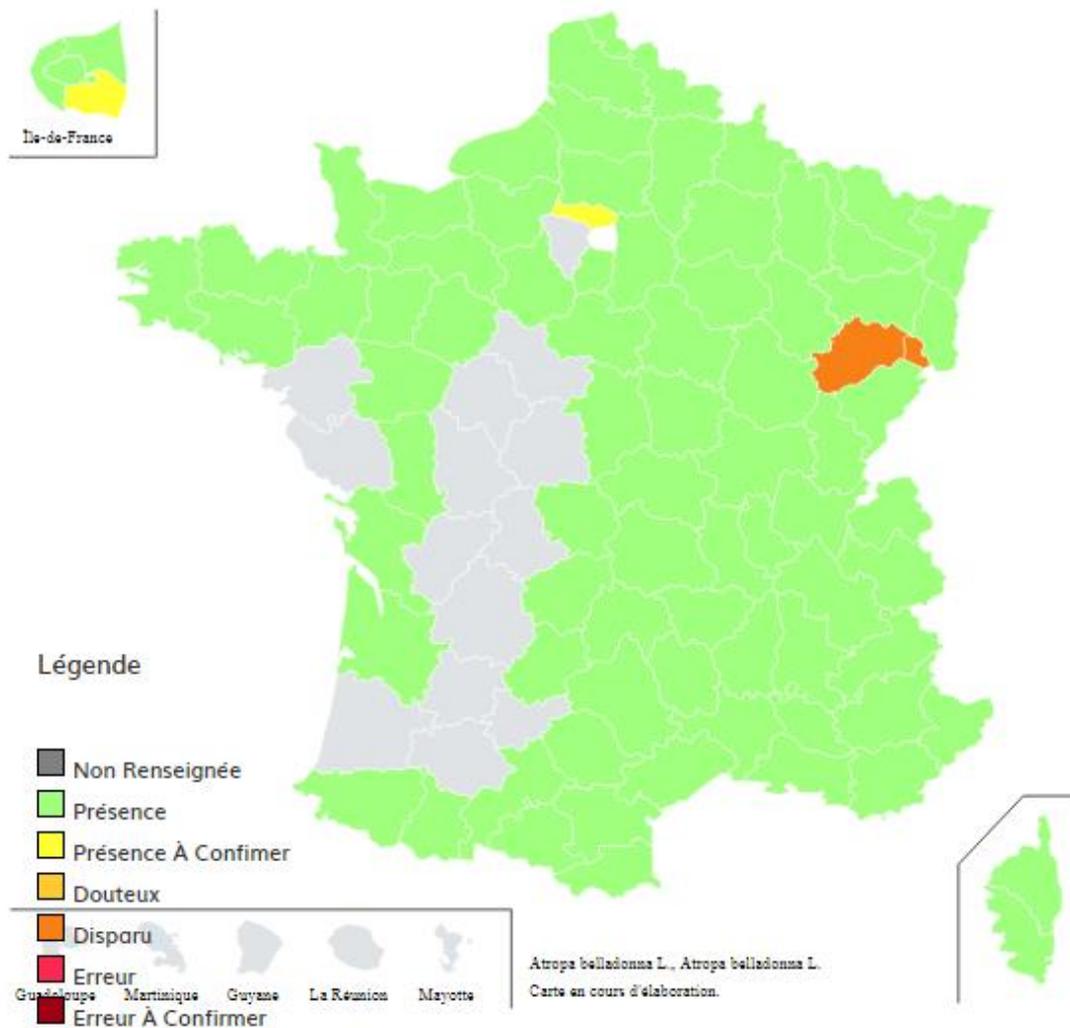
Elle est occasionnellement trouvée comme mauvaise herbe du nord au sud de la Scandinavie et dans certaines régions du Canada et des États-Unis (Encyclopedia of Life).



**Figure 18** : Distribution mondiale d'*Atropa belladonna*.

Source : <https://www.gbif.org/species/3802655> (GBIF Global Biodiversity Information Facility)

Elle est en France très largement disséminée sur l'ensemble du pays mais se situe plus fréquemment dans la moitié Est de la France (Rameau et al. 1989) (Figure 19). Cette espèce vit de préférence dans des zones calcicoles (sols riches en calcium), dans les clairières de bois humides mésohydriques (les exigences en eau au cours du développement peuvent être satisfaites dans des conditions pédoclimatiques ni trop sèches, ni trop humides) eutrophiles et neutrophiles (organisme qui préfère ou exige des conditions de pH proches de la neutralité).



**Figure 19** : Répartition d'*Atropa belladonna* sur le territoire français.

Source : <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-8493-repartition> (eFlore - Tela Botanica). La couleur grise représente l'espèce non renseignée, le vert sa présence, le jaune la présence à confirmer et le orange l'espèce disparu.

Elle est également présente dans les décharges, les carrières abandonnées et les bords des routes.

On la retrouve très rarement en Auvergne. On note quelques stations dans les Causses et les Cévennes. En Ile de France, on la trouve à l'ouest dans le Vexin, dans des friches autour de Paris, puis près de Fontainebleau et dans le secteur de Provins. En Bourgogne, les stations se situent essentiellement dans l'est de l'Yonne et le nord de la Côte-d'Or.

A l'état naturel, elle reste relativement rare sur le territoire français (Guillot et Roché 2014).

### I.2.5) Ecologie générale et milieu de vie

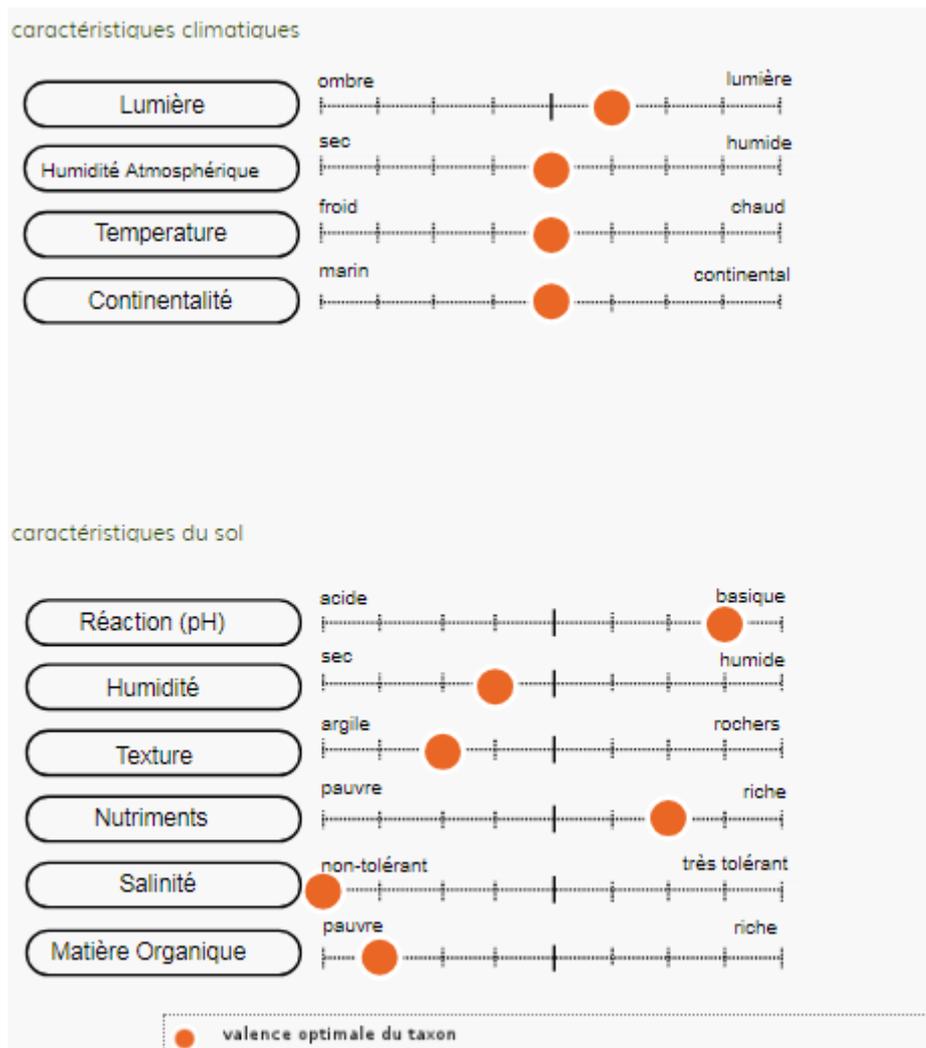
La belladone est une grande plante herbacée vivace ce qui signifie qu'elle peut vivre plusieurs années. Sa floraison a lieu généralement de juin à août. C'est une plante hermaphrodite, la pollinisation se réalise par les insectes qui véhiculent le pollen, on parle de l'entomogamie. La dispersion des graines se fait par endozoochorie après un transit intestinal chez les animaux.

Le type biologique de la plante est dit **hémicryptophyte** car les bourgeons persistent durant la mauvaise saison situés au niveau du sol.

Bilan des flores que nous avons observé :

Flore	Nom	Taille	Type biologique, floraison	Distribution géographique
Flore forestière française : guide écologique illustré. Montagnes (Rameau et al. 1989)	<i>Atropa bella-donna</i> L, Belladone, Belle dame, Bouton noir, Morelle furieuse, Morelle marine, Cerise empoisonnée, Mandragore baccifère, Guigne de côte, Permenton	60-150 cm	Hémicryptophyte, juin à août	Assez commune dans l'Est, disséminée un peu partout, manque sur une grande partie de la région méditerranéenne et des Pyrénées, jusqu'à 1600 m étages collinéen et montagnard. Eurasiatique, subatlantique, subméditerranéenne en Europe.
Flore Chaumont Vexin Thelle	Belladone		Juin à août	Coupes forestières, anciennes carrières, friches, sols rocaillieux calcaires
(Flore du Pays-basque)		5-15 dm		Printemps-été, Ourlets forestiers, friches basiphiles. Localisée, en moyenne montagne pyrénéenne méridionale calcaire, au Pays Basque

Elle prospère dans les climats tempérés humides et dans les climats très arides. Elle préfère surtout les climats semi-arides et pousse très bien lorsque la température varie de 5 à 25°C. C'est une espèce **demi-ombre** ou **héliophile** (espèce ayant besoin de lumière pour se développer) (Rameau et al. 1989). Certains articles disent que c'est une plante qui préfère les sols humides (Encyclopedia of Life) (Figure 20).



**Figure 20** : Ecologie d'*Atropa belladonna*

Source : <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-8493-ecologie> (eFlore- Tela Botanica)

*Atropa belladonna* pousse dans une terre plus ou moins riche en matière organique et modérément sec à humide, c'est une plante **mésophile** vivant avec des températures modérées et un climat ni trop sec ni trop humide. Elle est présente sur les terrains calcaires et argileux, sur les sols riches en bases et en azote dont le pH est basique à légèrement acide. C'est une espèce **nitrophile**, ce qui signifie qu'elle prospère dans les sols riches en azote.

Les concentrations en nitrates du sol influencent la croissance de la plante mais également sur la teneur en alcaloïdes des racines de la belladone (Schermeister et al. 1960).

### I.2.6) Quelques autres espèces

En dehors d'*Atropa belladonna*, il existe une douzaine d'autres espèces du même genre.

Ces dernières se différencient par quelques critères botaniques ainsi que par leur distribution géographique. Les différentes espèces citées sont retrouvées dans ce livre (Buc'hoz 1775).

- *Atropa baetica* ou «belladonna de Andalucia » (Andalusian belladonna) possède des fleurs jaunes alors que celles d'*Atropa belladonna* sont violettes. Les baies sont noires brillantes et de plus petite taille avec moins de graines que la belladone. La différenciation est moins facile lorsque la plante n'est pas en fleur ou en fruit. Dans ce cas il faut observer le feuillage qui est vert-jaunâtre et relativement glabre et la plante est plus petite (125 cm de hauteur) (Wikipedia 2018).



**Figure 21** : Photographie des fleurs et fruits d'*Atropa baetica*

Source : <http://www.almerinatura.com/joyas/atropa-baetica.html> (Ivorra Andrés 2014)

Cette espèce se retrouve en Espagne, cependant elle n'est pas entièrement confinée à la péninsule ibérique de l'Europe mais également dans certaines régions du Maroc et d'Algérie dans les montagnes de l'Atlas en Afrique du Nord.

- *Atropa mandragora*, la Mandragore apparaît dans des publications de Linné en raison de sa ressemblance avec la belladone sous le nom d'*Atropa mandragora* qui deviendra par la suite *Mandragora officinarum* au XIX<sup>ème</sup> et début du XX<sup>ème</sup> siècle. Elle forme une rosette plaquée au sol, avec de longues feuilles ovales, lancéolées, gaufrées et épaisses de couleurs vert grisâtre. Les fleurs sont campanulées violettes pâles, bleues ou verdâtres, en bouquets. Elles sont suivies de baies charnues, d'un jaune-orange, de forme sphérique et d'une racine d'une forme anthropomorphe (Servais et Seba 2018).

- *Atropa physaloides*, le Nicandre Faux coqueret (*Nicandra physalodes*) possède des feuilles alternes, gaufrées, lobées ou profondément dentées. Les fleurs qui éclosent à l'aisselle des feuilles montrent

une corolle en cloche. Les pétales forment une coupe bleutée ou violacée au cœur blanc, maculées de taches plus foncées formant une étoile noire au centre de la fleur. Cette fleur donnera un fruit sec ressemblant à une baie brune globuleuse cachée par un calice étoilé vert-noir persistant rappelant celui des *Physalis*. On la retrouve en Europe centrale et dans la région du Caucase. Elle trouve son origine au Pérou (eFlore- Tela Botanica).

- *Atropa arborescens* (*Acnistus arborescens*), est un grand arbuste ou arbre atteignant dix mètres de hauteur. Les feuilles sont alternes, simples, elliptiques, étroites à longues à la base en forme de v. Les fleurs fleurissent en grappes, avec de larges tubes en forme d'entonnoir et le fruit est couleur orange vif et rond. On le retrouve au sud du Mexique et au nord de l'Amérique du Sud (Portal Nacional De Biodiversidad Costarricense).

- *Atropa frutescens* (*Withania frutescens*) ou Belladone en arbrisseau est un buisson ramifié à fleurs jaunes. Le calice des fleurs femelles est accrescent et englobent le fruit à maturité (FloreAlpes). Les feuilles sont alternes, pétiolées, largement ovales ou presque orbiculaires, entières, obtuses ou arrondies à l'extrémité. On la retrouve en Espagne, au Sud et à l'Est de la péninsule ibérique, dans les Iles Baléares et à l'Ouest de l'Algérie (Kebbas 2016).

### 1.3) La belladone dans son écosystème

#### 1.3.1) Les facteurs environnementaux abiotiques influençant les populations d'*Atropa belladonna*

Une plante ne pousse pas ici ou là, par hasard. Un certain nombre de facteurs qui lui sont propres doivent être réunis pour que ses graines, en dormance dans le sol durant des années, puissent germer. Le climat, l'ensoleillement, la composition du sol, la présence ou l'absence d'eau et de bactéries sont l'exemple de nombreux facteurs à prendre en compte.

En annexe, j'ai effectué un tableau présentant les relevés botaniques comportant *Atropa belladonna* en relation avec son écosystème (cf tableau 1).

- **Calcium**

Ses fonctions principales sont de : participer à la constitution des parois cellulaires des plantes en les rigidifiant, d'activer différentes enzymes dont la nitrate réductase assurant la réduction du nitrate en

ammonium dans les feuilles. Il favorise également la croissance des jeunes racines en synergie avec les autres éléments.

Les effets défavorables d'un excès de calcium sont l'insolubilisation des composés phosphatés apportés au sol et le blocage éventuel d'oligo-élément en particulier le fer. Le calcaire actif est susceptible d'induire une chlorose (décoloration plus ou moins prononcée des feuilles due à un manque de chlorophylle) chez certaines espèces (Roux 1900).

Le calcium peut se trouver stocké sous diverses formes de cristaux d'oxalate de calcium, pouvant jouer un rôle de détoxification. Des recherches sont effectuées afin de déterminer si ce sel de calcium est un produit de réserve ou de déchet pour le végétal, mais les opinions sont diverses. Dans la littérature, il est retrouvé que ces cristaux ont un rôle de protection qui empêcheraient la plante d'être consommée par des herbivores ou des insectes. Pour d'autres ces cristaux joueraient un rôle de soutien mécanique (König 2012).

Une faible teneur en calcaire, et donc en calcium sous forme ionique ( $\text{Ca}^{2+}$ ), n'est pas sans conséquence pour l'équilibre physico-chimique du sol. Nous avons vu précédemment que *Atropa belladonna* affectionne les sols calcaires et argileux. Les argiles et l'humus du sol forment, en présence de ces ions calciums, des agrégats (constituant ce que les agronomes appellent le complexe argilo-humique), capables de retenir à leur surface une plus ou moins grande quantité de cations ( $\text{H}^+$  et des cations nutritifs pour la plante comme  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ). Cette capacité du complexe argilo-humique à retenir des cations s'appelle la capacité d'échange cationique (CEC) qui peut se mesurer en laboratoire. L'intérêt de cette CEC est qu'elle permet un stockage temporaire des cations dans le sol (donc constitue un réservoir nutritif pour la plante) et un échange permanent (en présence d'eau) entre les différents cations, avec un effet important sur le pH. Quand la CEC est essentiellement constituée d'ions  $\text{H}^+$ , le sol a un pH inférieur à 7 (acide). Inversement, quand elle est saturée de cations comme  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , le pH peut être élevé (voisin de 8) le sol est alors alcalin.

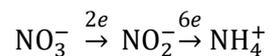
En conclusion, le calcium a un rôle sur le pH du sol, dans la constitution des parois cellulaires et d'activer la nitrate réductase.

- **Azote**

L'azote est un composant essentiel des aminoacides et des protéines. C'est un élément déterminatif du développement végétatif de la plante, il est donc nécessaire qu'il soit présent durant toutes les phases de développement de la plante.

Contrairement aux animaux qui ont besoin d'azote organique dans leur alimentation, les plantes sont capables de se nourrir d'azote minéral. L'azote utilisable se présente : sous forme de gaz ( $N^2$ ) la plus abondante (80% de l'atmosphère terrestre), sous forme oxydée ( $NO_3^-$ ) les nitrates ou sous forme déjà réduite ( $NH_4^+$ ) l'ammonium. L'anion  $NO_3^-$  entre dans la plante en franchissant le plasmalemme contre le gradient de concentration, la concentration à l'intérieur de la cellule est généralement supérieure à celle du milieu extérieur. L'absorption de nitrate est un processus actif dont le coût énergétique est d'1 ATP. Ensuite le nitrate est réduit en ammonium sur place dans les racines ou après transport vers les parties aériennes, dans les feuilles. La réduction des nitrates en ammonium, dans les feuilles ou dans les racines se fait en 2 étapes, la réduction des nitrates en nitrites, puis des nitrites en ammonium, par l'action de 2 enzymes qui sont la nitrate réductase et la nitrite réductase (Deroche 1983).

Formule de la réduction des nitrates :



La réduction des nitrates en ammonium dépend de la photosynthèse pour la fourniture d'énergie. Les relations peuvent être éloignées quand il y a transport de glucides des sources photosynthétiques vers les racines ou bien très proches quand l'assimilation du carbone et de l'azote se passe dans la feuille. Dans ce cas, des navettes transportent les molécules entre les chloroplastes et le cytoplasme, ainsi l'ATP et le NAD(P)H peuvent se former dans les différents compartiments cellulaires. Le coût énergétique de la réduction de nitrate en ammonium est de 12 ATP ou 0,44 g de sucre par g de protéine en tenant compte de la pénétration active au travers du plasmalemme. Les plantes absorbent plus de  $NO_3^-$  pour probablement assurer un équilibre de charge avec la grande quantité de macro-éléments cationiques ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  et  $Mg^{2+}$ ).

L'azote est le facteur de rendement le plus important, car il entre dans la composition des protéines, de la chlorophylle et d'enzymes essentielles à la photosynthèse et à la respiration. Pour illustrer la dépendance de la photosynthèse vis-à-vis de l'assimilation de l'azote, quelques exemples à différents niveaux de complexité peuvent être cités :

- La molécule de chlorophylle qui capte la lumière contient 4 atomes d'azote par molécule. Sa biosynthèse commence par un analogue d'acide aminé le o-aminolévulinate.
- Les membranes chloroplastiques sans lesquelles la séparation des charges ne pourrait pas se faire, sont composées par moitié de protéines et de lipides. Les galactolipides, lipides majeurs et

spécifiques des chloroplastes sont synthétisés par le chloroplaste. Toutes ces biosynthèses sont catalysées par des enzymes, donc des protéines.

- Les molécules synthétisées à l'extérieur et à l'intérieur de l'organite chlorophyllien sont assemblées pour fabriquer les membranes.

- Les enzymes de carboxylation, de même que toutes les enzymes qui catalysent les réactions décrites, sont des protéines, donc des molécules avec azote.

- Les photosynthétats primaires qui sont des acides aminés : aspartate dans le métabolisme c4, glycine et sérine dans la photorespiration, ont besoin de donneur de  $\text{NH}_2$  pour se former.

En conclusion, la photosynthèse a besoin d'azote pour fonctionner comme l'assimilation de l'azote est dépendante de la photosynthèse (Deroche 1983).

Les alcaloïdes sont des dérivés des composés azotés, ils jouent un rôle de défense chez les plantes.

Une étude a démontré que la croissance et la production d'alcaloïdes, en particulier le rapport scopolamine/hyoscyamine, sont influencées par différentes concentrations en nitrate et en ammonium chez *Atropa belladonna* (Bensaddek et al. 2001). En ce qui concerne la croissance des racines, il a été montré que les rendements les plus élevés en poids sec ont été obtenus avec des taux réduits d'ammonium. En effet, quand la concentration en ammonium dans le milieu est faible, la majeure partie de l'ammonium accumulée est métabolisé par les cellules, alors que dans le cas où la concentration en ammonium est trop élevée, seulement une petite partie peut être métabolisée et l'excès a des effets inhibiteurs sur le métabolisme cellulaire. Une autre conséquence de l'accumulation d'ammonium pourrait avoir un effet répressif direct ou indirect sur l'assimilation des nitrates (Crawford 1995).

A propos de l'influence des concentrations de nitrate et d'ammonium sur la teneur en alcaloïdes dans les racines, une réduction de la concentration en nitrate dans le milieu de culture conduit à une augmentation des alcaloïdes contenus dans les racines de la belladone.

Le rapport scopolamine/hyoscyamine a été fortement renforcé par une augmentation des concentrations de nitrate et d'ammonium. Il a été augmenté 2-3 fois lorsque les concentrations de nitrate et d'ammonium ont été augmentées. Ce résultat implique que les concentrations de ces deux nutriments peuvent jouer un rôle important dans la régulation de la biosynthèse de la scopolamine.

Cet article nous montre que le nitrate et l'ammonium ont des effets distincts sur la croissance ou l'accumulation d'alcaloïdes. L'ammonium a eu une forte influence sur la croissance, tandis que le nitrate a eu une influence évidente sur la teneur en alcaloïdes et sur le rapport scopolamine/hyoscyamine.

Nous retiendrons que l'azote entre dans la composition des protéines, de la chlorophylle et d'enzymes essentielles à la photosynthèse et à la respiration. De plus, il intervient dans la croissance et la teneur en alcaloïdes dans les racines d'*Atropa belladonna*, par des variations de concentrations d'ammonium et de nitrate.

#### • Sodium

Très peu d'études sont publiées concernant l'influence du sel sur la croissance d'*Atropa belladonna*. Ce que l'on peut retenir c'est que l'espèce est sensible à la salinité. La salinité (NaCl) inhibe la germination, la croissance des plantules et la teneur en alcaloïdes dans *A. belladonna*.

L'effet défavorable de NaCl a été attribué à des changements osmotiques potentiels. Il en résulte une réduction de la teneur en eau et des effets toxiques spécifiques causés par l'accumulation d'ions sodium et chlorure observés chez *Potamogeton Lucens*, *Suaeda maritima*, *Suaeda monoica* et d'autres plantes (Ali 2000).

Des études récentes suggèrent que les polyamines (putrescine, spermidine et spermine) et leurs enzymes de biosynthèse jouent un rôle régulateur important dans le développement de la plante à savoir la croissance, la différenciation, la senescence et la réponse à différents stress.

L'accumulation de la putrescine suite à un stress, suggère un rôle protecteur (Daoudi et Biondi 1995). Les résultats d'une étude ont conduit à suggérer que NaCl peut supprimer la putrescine et d'autres amines pendant la germination et donc inhiber la croissance des plantules. L'application exogène de putrescine stimule la germination, la croissance des plantules, la teneur en alcaloïdes et en putrescine endogène d'*Atropa belladonna* sous NaCl. De plus, lorsque les graines sont pré-trempées dans  $10^{-2}$  mM de putrescine et traitées avec du NaCl cela réduit efficacement l'accumulation nette de sodium et de chlorure dans différents organes de la plantule. L'augmentation de la teneur en eau et la diminution des ions peut être due au rôle régulateur de la putrescine dans le maintien de la structure et de la fonction d'intégrité des membranes. Il a été supposé que l'augmentation de la putrescine endogène peut jouer un rôle de protection spécifique dans les plantes adaptées à un environnement extrême. Enfin, l'application exogène de putrescine a semblé contrecarrer l'effet du sel et a augmenté la teneur en alcaloïdes dans différents organes de *A. belladonna*.

Un sol riche en sel n'est pas favorable à la croissance, la germination et la teneur en alcaloïdes chez la belladone. Cependant, soumise à un stress salin et l'application de putrescine exogène, cela protège la plante des effets toxiques du sel et augmente sa teneur en alcaloïdes.

#### • Potassium

Le potassium joue essentiellement un rôle majeur dans les processus physiologiques des plantes. Par conséquent, il est nécessaire en grande quantité pour une croissance et une reproduction correcte

chez les plantes. Il est considéré vital après l'azote en ce qui concerne les nutriments nécessaires aux plantes. Les fonctions diverses du potassium sont :

- La régulation de l'ouverture et la fermeture des stomates, régulant ainsi l'absorption du CO<sub>2</sub> améliorant ainsi la photosynthèse.
- Il déclenche l'activation d'enzymes biochimiques importantes pour la génération de l'adénosine triphosphate (ATP). L'ATP fournit de l'énergie pour d'autres processus chimiques et physiologiques tels que l'excrétion des déchets par les plantes.
- Il joue un rôle dans l'osmorégulation de l'eau et d'autres sels dans les tissus et les cellules végétales.
- Le potassium facilite également la synthèse des protéines et de l'amidon dans les plantes et active les enzymes responsables de fonctions spécifiques.

Une étude a montré que le potassium augmente les concentrations en alcaloïdes tropaniques chez *Atropa acuminata* sous des conditions de carences en potassium (Khana et Harborne 1991).

Ces alcaloïdes peuvent être formés à partir de l'arginine et de l'ornithine décarboxylase via la putrescine et que le potassium influence cette production par son effet sur ces enzymes.

Ce minéral participe à la photosynthèse, aux réactions biochimiques, à l'osmorégulation et à la teneur en alcaloïdes dans la plante.

#### • **Température**

Selon une étude sur la germination des graines d'*Atropa belladonna*, les résultats montrent que l'effet de la scarification sur la germination des graines est insignifiant. Une température variable (6 h à 30 °C et 18 h à 15 °C) stimule de manière significative la germination des graines (82,5%) et la période de germination a été raccourcie de 10 jours. L'acide gibbérellique (une phytohormone levant la dormance des graines) a eu l'influence la plus favorable sur la germination à la concentration 1mg/l (Genova et al. 1997).

Le développement d'*Atropa belladonna* est influencé par la température. La température la plus favorable est de 23 °C alors qu'à 20 °C et 26 °C les plantes se sont développées plus lentement dans l'étude (Elzenga et al. 1956). La teneur en alcaloïde a augmenté à toutes les températures au fur et à mesure que les plantes se sont développées, le contenu le plus élevé étant atteint à la température à laquelle le développement était le plus rapide, c'est-à-dire à 23 °C.

La température a donc une influence sur la germination des graines, la croissance et la teneur en alcaloïde dans la plante.

- **pH**

Le sol devrait avoir un pH entre 7,5 et 8,5 pour une meilleure croissance de notre modèle d'étude, c'est-à-dire un pH basique (Hortipedia).

Le pH du sol influence la germination des graines de belladone. Un traitement chimique pour lever la dormance des graines par de l'acide nitrique et des alcalins s'est révélé positif pour la germination (Asha Rani et Prasad 2014).

- **Oxygène**

Une culture de racines simples de belladone a été utilisée pour étudier l'effet de la tension en oxygène sur la croissance et la morphologie des racines. La longueur totale et le nombre total de bouts de racines ont augmenté de manière exponentielle lorsque la tension en oxygène se situait entre 70% et 100% de la saturation en air (Yu et Doran 1994).

- **Lumière**

*Atropa belladonna* pousse le plus abondamment dans les zones ombragées par les arbres. Quand elle est exposée à trop de soleil elle présente souvent un retard de croissance important, cette plante nécessitant une atmosphère humide (Encyclopedia of Life).

- **Dioxyde de carbone**

À mesure que les populations humaines continuent d'augmenter, des augmentations concomitantes de l'énergie et de la nourriture seront nécessaires. En conséquence, la combustion de combustibles fossiles et la déforestation continueront d'être des sources d'origine humaine de dioxyde de carbone atmosphérique (CO<sub>2</sub>). Parce que le dioxyde de carbone absorbe la chaleur sortant de l'atmosphère terrestre, il est largement admis que l'augmentation du CO<sub>2</sub> augmente les températures globales.

La mesure dans laquelle les températures augmentent, et les conséquences biologiques potentielles de l'élévation du niveau de la mer, la propagation du paludisme ont été discutées et débattues largement dans la littérature scientifique et populaire. Malheureusement, compte tenu du réchauffement climatique, il est rarement reconnu que quel que soit l'effet final de la hausse des températures, l'augmentation continue du dioxyde de carbone atmosphérique, de par elle-même, a affecté et continuera d'affecter toute la vie sur la planète. Les métabolites secondaires des plantes sont généralement reconnus comme étant utiles pour la protection des plantes car ils servent comme défense chimique contre les herbivores ou l'invasion par des pathogènes. Toute altération de l'environnement abiotique qui affecte leur production ou leur concentration est susceptible d'avoir des conséquences écologiques ou économiques. Actuellement, il est généralement reconnu que

deux aspects de l'environnement abiotique subissant un changement anthropogénique sont la concentration de dioxyde de carbone atmosphérique et la température de l'air. Dans la littérature des études montrent que des changements induits par le CO<sub>2</sub> dans les composés secondaires restent peu clairs. Cependant, ces données suggèrent que l'augmentation de CO<sub>2</sub> et de la température associée au changement climatique mondial peut avoir des effets significatifs sur la production de composés secondaires comme l'atropine ou la scopolamine (Ziska et al. 2005). Donc, le taux de CO<sub>2</sub> et l'élévation de la température ont un impact sur la production des métabolites secondaires des plantes.

#### • Magnésium

L'effet du sulfate de magnésium sur les racines a été étudié (Hank et al. 2003) pour augmenter la production de biomasse et d'alcaloïdes tropaniques. La biomasse la plus élevée de la production a été observée sur des milieux supplémentés avec 500 mg/l de MgSO<sub>4</sub> avec le clone K9 (poids : 4,18 g, poids corporel de 0,03 g) et sur des milieux additionnés de 125 mg/l de MgSO<sub>4</sub> avec le K8 (poids : 13,63 g; poids : 0,73 g). Le plus désavantageux était l'administration de la plus petite quantité de MgSO<sub>4</sub> c'est-à-dire 0,125 mg/l. En ce qui concerne la production d'alcaloïdes, la teneur maximale en hyoscyamine a été mesurée dans les clones K8 et K9 sur des milieux contenant 125 mg/L de MgSO<sub>4</sub>. La teneur maximale en scopolamine a été mesurée dans les clones K8 et K9 sur des milieux contenant respectivement 1000 mg/l et 125 mg/l de MgSO<sub>4</sub>.

Le macronutriment comme le magnésium a donc une influence sur la croissance et la production d'alcaloïdes dans les cultures in vitro d'*Atropa belladonna*.

#### • Métaux

Nous relevons dans un article, qui avait pour but d'étudier l'effet de l'application foliaire de potassium sur *Atropa belladonna* à raison de 0,1 000 ou 2000 mg L<sup>-1</sup> sous forme de sulfate de potassium avec ou sans l'un des micronutriments comme le bore, le cobalt et le manganèse et d'observer les effets sur les caractères de croissance et la teneur en alcaloïdes (Mohammad Ali et al. 2011). Les résultats expérimentaux ont montré que l'application de potassium à 2000 mg L<sup>-1</sup> augmentait significativement tous les caractères de croissance de la plante et parmi les micronutriments étudiés, seul le manganèse à 50 mg L<sup>-1</sup> a significativement augmenté la hauteur de la plante, la surface foliaire et le poids sec des parties aériennes. Il a été suggéré que l'application de potassium à 2000 mg L<sup>-1</sup> avec du manganèse à 25 ou 50 mg L<sup>-1</sup> pourrait donner les meilleurs résultats.

Pour la deuxième partie de l'étude, les résultats ont montré que l'addition foliaire de potassium diminuait significativement la concentration de tous les alcaloïdes tropaniques alors que l'application de 25 mg L<sup>-1</sup> de manganèse entraînait une teneur totale en alcaloïdes de 1,52% dans les parties aériennes et les racines de la plante. Les plantes non traitées servant de témoins ont présenté la plus faible teneur en alcaloïdes de 0,96% dans les parties aériennes ainsi que dans les racines.

Le plus haut rendement en alcaloïde 1,80 g de plante <sup>-1</sup> a été trouvé chez *Atropa belladonna* pulvérisée avec du manganèse à une concentration de 25 mg L<sup>-1</sup>. En examinant les interactions des nutriments, l'ajout de 25 et 50 mg L<sup>-1</sup> de manganèse sans potassium a entraîné la plus forte teneur en alcaloïdes totaux (1,68% et 1,69%) dans les parties aériennes et 1,70% et 1,72% dans les racines. Le rendement total en alcaloïdes le plus élevé est de 2,03 g de plante <sup>-1</sup> (somme des parties aériennes et des racines) qui a été observé lorsque du potassium à 1 000 mg L<sup>-1</sup> plus du manganèse à 50 mg L<sup>-1</sup> ont été appliqués (Ali et al. 2013).

L'accumulation d'alcaloïdes chez *Atropa belladonna* semble être régie également par le cobalt et le cuivre (Petrishek et al. 1983).

Dans une autre étude (Stetsenko et al. 2017), l'action combinée du nickel (Ni) et d'une salinité modérée ont diminué l'accumulation de nickel dans les racines et les organes aériens des plantes *Atropa belladonna*. La teneur réduite en Ni s'est manifestée par la stabilisation de l'eau dans les feuilles, une augmentation de la teneur en pigments photosynthétiques et une diminution du stress oxydatif. Le stress oxydatif a été évalué à partir de la teneur en composés organiques présentant un effet anti-stress et une action antioxydante (proline, MDA malondialdéhyde, polyamines libres et atropine). L'absorption réduite de Ni en présence de NaCl pourrait être dû à la compétition entre  $Ni_2^+$  et  $Na^+$  pour les sites de liaison médian l'entrée et le transport de ces ions. L'adaptation des plantes à la combinaison de ces deux facteurs était accompagnée de la diminution de la teneur dans les feuilles des composés, comme la proline, le MDA, les polyamines libres et l'atropine. Ce qui indique le soulagement du stress oxydatif par rapport à la réponse de la plante à l'application individuelle de Ni.

Concernant les différents métaux, le manganèse influence la croissance de la plante. La teneur en alcaloïdes semble être impactée par le manganèse mais aussi le cobalt et le cuivre. L'excès de Ni pour une plante entraîne de multiples effets toxiques, tels que l'inhibition de la photosynthèse, la diminution de la transpiration, la perturbation de la nutrition minérale des plantes et des conséquences sur les troubles de la croissance et de la morphogénèse. Pour remédier à ceci une étude a prouvé qu'un milieu enrichi en NaCl atténue l'accumulation de Ni chez la belladone et la protège donc des effets toxiques.

En conclusion, plusieurs facteurs environnementaux abiotiques influencent le développement d'*Atropa belladonna*. Ils sont impliqués dans la croissance, la morphogénèse et la teneur en métabolites secondaires comme l'atropine, la scopolamine et l'hyoscyamine.

Soumise à un stress environnemental la plante a développé des moyens pour s'adapter à son milieu comme la production de polyamines.

### 1.3.2) Les facteurs biotiques influençant les populations d'*Atropa belladonna*

#### • Champignons

Dans un premier temps, nous allons étudier l'impact des champignons sur la belladone.

Un microorganisme bactérien ou fongique qui colonise les organes internes des plantes, mais qui n'a pas d'effet pathogène sur son ou ses hôtes est appelé un microorganisme endophyte.

Dans leur association symbiotique, la plante hôte protège et nourrit l'endophyte qui en retour, produit des métabolites bioactifs pour renforcer la croissance et la compétitivité de l'hôte et le protège des herbivores et des phytopathogènes. Par exemple, on retrouve chez notre plante hôte *Atropa belladonna* un Ascomycète, nommé *Mycelia sterilia* qui produit des composés bioactifs comme la preussomerin G-H ayant comme activité : antibactérienne, antifongique et inhibiteur de la FPTase (Gunatilaka 2006).

La publication d'une étude a montré que l'inoculation de *Piriformospora indica*, un autre champignon endophyte, augmentait significativement les paramètres de croissance, les alcaloïdes totaux et les quantités d'hyoscyamine et de scopolamine mesurées par analyse HPLC dans les parties aériennes des plantules. Une augmentation de l'expression génique des deux enzymes incluant la putrescine N-méthyltransférase (pmt) et l'hyoscyamine 6- $\beta$ -hydroxylase (h6h) est relevée dans les racines des plantules traitées. Cette étude montre une approche efficace pour la production commerciale d'hyoscyamine et de scopolamine par inoculation de *P. indica* sur *Atropa belladonna* (Noora et al. 2017).

L'interaction champignons, plantes et herbivores est mise en évidence dans un article qui a étudié l'effet des champignons mycorhiziens arbusculaires (AMF) sur la défense chimique de deux espèces de *Solanum* envers les insectes herbivores (Solanaceae) (Minton et al. 2016). Cette étude montre les impacts de la colonisation de champignons mycorhiziens à arbuscules (AMF) sur la résistance constitutive et induite chez deux espèces, *Solanum ptycanthum* et *Solanum dulcamara*. L'acide jasmonique (JA) est une hormone essentielle du système immunitaire des plantes. Lorsqu'une plante

est attaquée par un insecte herbivore, l'acide jasmonique est produit, signalant aux cellules de commencer la production de composés défensifs comme la polyphénol oxydase. Ce composé est une enzyme qui a des effets inhibiteurs sur les insectes herbivores. Les résultats révèlent que la présence de AMF a influencé les défenses chimiques chez *Solanum dulcamara*, notamment avec l'application de l'acide jasmonique en augmentant l'activité de la polyphénol oxydase. Chez *Solanum ptycanthum* les défenses chimiques n'ont pas été affectées par l'AMF. La croissance des chenilles n'était pas non plus affectée par l'AMF mais réduite par les traitements à l'acide jasmonique seule, ce qui indique que, bien que l'AMF puisse influencer certaines défenses chimiques chez certaines espèces végétales, cela ne se traduit pas toujours par une résistance aux herbivores. Les résultats soulignent la dépendance contextuelle des interactions champignons-plantes-herbivores et suggèrent que les effets mycorrhiziens sur la défense des plantes peuvent varier selon les caractéristiques des plantes ou les stratégies du cycle de vie.

- **Herbivores**

La dispersion d'*Atropa belladonna* se fait par endozoochorie, une technique qui consiste à se faire manger par un animal. L'astuce consiste à appâter le consommateur avec un fruit prometteur, éventuellement dégageant une odeur attirante et accompagnée d'une saveur agréable.

Une fois avalée, il faut que la graine résiste à la digestion du fruit, et elle voyagera bien au chaud dans le tube digestif avant d'être évacuée par les selles. Les oiseaux sont souvent les vecteurs les plus visés, car ils voyagent souvent plus vite que les animaux terrestres et ont l'avantage d'avalier la nourriture sans mâcher. Beaucoup de graines très dures ont même besoin des sucs digestifs des animaux pour que la dormance des graines soit levée. La toxicité de la plante peut être associée avec une coloration d'avertissement qui peut être constatée chez les baies pourpres aux couleurs vives comme la belladone. Le signal de couleur est ici à double usage. C'est un avertissement pour les prédateurs comme les mammifères qui peuvent être tués par les alcaloïdes richement présent dans la baie. C'est aussi un signal d'alimentation pour les animaux qui peuvent tolérer en toute sécurité la toxine comme les oiseaux, qui peuvent alors distribuer la graine au profit de la plante (Harborne 2014). Des oiseaux, tels que des faisans, ainsi que certains insectes, dont le doryphore, et des mammifères, y compris des moutons, des lapins et des lièvres, ont été observés en train de manger certaines parties de la plante. Alors que le cheval y est particulièrement sensible à partir de 10 grammes, la dose sera mortelle à partir de 125 grammes pour le cheval (Trillaud-Geyl et al. 2016). Les animaux comme le chien et le chat y sont aussi sensibles (Alexander et al. 2008).

Il a été observé que les lapins étaient capables de croquer les feuilles d'*Atropa belladonna* sans en mourir. La plante contient un certain nombre d'alcaloïdes tropaniques, y compris l'atropine et la

scopolamine. Ces alcaloïdes, peuvent causer une variété d'effets désagréables et mortels. Ils se trouvent également être des esters. Des recherches plus approfondies sur les lapins résistants à la belladone ont révélé la présence de concentrations relativement élevées d'atropinestérase dans leur sang. Cette enzyme est capable de briser les esters d'alcaloïdes tropaniques entraînant leur détoxification (Cerate). Nous verrons un peu plus loin, les moyens de détoxification plus en détails par divers animaux.

On prête souvent aux métabolites secondaires des plantes un rôle de défense contre les prédateurs et les pathogènes. Dans l'étude de (Forbey et al. 2009) elle prouve que les animaux peuvent exploiter l'activité biologique des métabolites secondaires pour atténuer les coûts de l'infection par les parasites, améliorer la reproduction, modérer la thermorégulation, éviter la prédation et accroître la vigilance. Par exemple, pour lutter contre l'infection par des parasites, certains animaux appliquent les MS (métabolites secondaires) des plantes et des insectes sur la fourrure ou les plumes comme moyen de défense contre les ectoparasites (Clayton et Vernon 1993). D'autres espèces obtiennent les MS bioactifs des plantes et des animaux dans leur salive en les mâchant puis en se recouvrant de salive leur plumes ou fourrures. Les tanins, les alcaloïdes et les terpènes ont chacun des effets anthelminthiques par différents mécanismes et protègent les animaux des endoparasites (Kayser et al. 2003). Chez les lémuriniens, la consommation de tanins est plus élevée chez les femelles pendant la période comprise entre la grossesse et la naissance, ce qui permet l'augmentation de production de lait, qui peut être bénéfique pour la progéniture (Carrai et al. 2003).

Les MS interviennent aussi dans la thermorégulation, ainsi l'alcaloïde de Wu-Chu-Yu, une plante chinoise, peut minimiser le stress thermique dans des conditions plus chaudes en augmentant la perte de chaleur et en supprimant la production de chaleur par la vasodilatation (Tsai et al. 1995).

On pense que le *Pitohui*, un passereau, séquestre un alcaloïde des coléoptères, l'homobatrachotoxine, qui se retrouve présent dans leurs plumes et peau. Ce qui a permis d'éviter que cet oiseau soit consommé par les indigènes de Nouvelle-Guinée et dissuade probablement aussi d'autres prédateurs (Dumbacher et al. 1992). Enfin, les animaux peuvent améliorer leur vigilance en consommant des MS qui sont des stimulants à travers une plante comme *Tabernanthe iboga* contenant de l'ibogaïne. Ses effets stimulants étant similaires à ceux de la caféine et pouvant augmenter l'endurance (Szumlinski et al. 2001).

#### • Insectes phytophages

La belladone est sensible aux ravageurs ; ces invertébrés appartiennent à différents ordres : lépidoptères, coléoptères, diptères et voici une liste des différents insectes se nourrissant de la

belladone : *Aspila*, *Pyrrharctia isabella*, *Manduca sexta*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Liriomyza bryoniae*, *Epitrix atropae* (Global Biotic Interactions 2018).

De nombreux insectes sont immunisés contre la toxicité de la belladone ; c'est ainsi que *Epitrix atropae* un coléoptère de la famille des chrysomèles qui est un parasite caractéristique de la belladone et notamment les larves du Doryphore (*Leptinotarsa decemlineata*) un autre chrysomélidé qui est le célèbre et très nuisible parasite de la pomme de terre, peuvent se développer en se nourrissant de ses feuilles (Mazza 2008).

Dans une étude récente, (Roussel 2015) *Drosophila suzukii* originaire du Japon est une espèce exotique ayant effectué avec succès un processus d'invasion biologique très récent. Elle est aujourd'hui très bien implantée dans les écosystèmes européens. Cette mouche invasive est capable de se développer sur des hôtes sauvages comme *Atropa belladonna*. Une partie du mémoire s'intéresse à l'étude du développement de *D. suzukii* sur les fruits d'*A. belladonna* en fonction de différents stades de maturité. Dans un premier temps, les résultats montrent un changement biochimique concernant les métabolites secondaires, les fruits verts contenant la plus forte concentration en atropine avec 0,025 % en moyenne tandis que les fruits mûrs ont une concentration en atropine beaucoup plus faible. Dans un second temps, la maturité des fruits d'*Atropa belladonna* a une influence sur la survie et la durée de développement des souches française et japonaise de *Drosophila suzukii* et de *D. melanogaster* (espèce modèle considérée comme un standard de comparaison). La souche française de *Drosophila suzukii* (espèce envahissante) présente de meilleurs taux de survie et des durées de développement plus courtes que la souche japonaise (espèce non envahissante).

Cette meilleure performance pourrait mettre en évidence une éventuelle adaptation de la souche envahissante lui permettant de mieux se développer sur les fruits toxiques de la belladone. Ils constatent aussi que *D. melanogaster* peut consommer des fruits de belladone quel que soit le stade de maturité. En outre, *D. melanogaster* survit et se développe même mieux que la souche *D. suzukii* envahissante alors qu'elle n'a jamais été observée dans la nature sur les fruits non matures. Ceci confirme que *D. melanogaster* est une espèce très généraliste capable d'utiliser un nombre de substrat très diversifié. Elle est connue pour posséder un arsenal de molécules telles que les cytochromes P450 capables de processus de détoxification (Fogleman 2000), ce qui pourrait expliquer son aptitude à se développer sur les fruits de belladone en conditions de laboratoire. Ce que nous pouvons retenir de cette étude c'est qu'il existe 2 hypothèses qui sont : il existerait des mécanismes de détoxification de l'atropine chez *D. suzukii* ou encore, des mécanismes de séquestration de l'atropine.

En effet, dans la famille des Membracides *Alchisme grossa*, un insecte qui se nourrit de *Brugmansia suaveolens* une Solanacée où les femelles adultes pondent leurs œufs et prennent soin de leurs nymphes de leur mue jusqu'au stade adulte. L'étude rapporte que les mâles et les femelles adultes *Alchisme grossa* séquestrent des alcaloïdes tropaniques provenant de la plante hôte. Un rôle écologique est suggéré, la séquestration d'alcaloïdes tropaniques chez cette espèce leur donne un rôle défensif (Pinto et al. 2016).

Chez d'autres espèces comme le papillon *Placidula euryanassa* qui se nourrit de *B. suaveolens* la séquestration d'alcaloïdes tropaniques est proposée comme protection chimique et comme un indice de reconnaissance de la plante hôte (Freitas et al. 1996). Cependant dans le cas d'autres espèces tels que *Miraleria cymothoe* qui se nourrit de la même plante hôte, mais ne séquestre pas d'alcaloïdes, le rôle des composés comme la scopolamine dans la plante a été suggérée comme attractif pour l'alimentation et la ponte (Kitamura et al. 2004).

#### • Insectes pollinisateurs

La plante est protogyne, produit et dissimule du nectar à la base de ses ovaires. Les abeilles et les bourdons sont les principaux pollinisateurs d'*Atropa belladonna*. Les abeilles sont très utiles dans la reproduction de la plante, elles sont attirées par la belle couleur pourpre de la fleur, se posent dessus et ramassent du pollen. Ensuite, l'abeille passe à la fleur suivante, où elle dépose le pollen, qui peut alors se rendre à l'ovule pour la fertilisation.

L'étude de (Detzel et Wink 1993) a testé l'influence de 63 substances allélochimiques alimentaires (alcaloïdes, terpènes et glycosides) sur l'alimentation et le comportement des abeilles *Apis mellifera* en termes de dissuasion et d'attraction. 39 composés sont dissuasifs (principalement des alcaloïdes, des coumarines et des saponines) et 3 composés ont une réponse attractive principalement des terpènes. 17 des 29 composés allélochimiques ont causé leur mortalité à des concentrations comprises entre 0,003 et 0,6%, notamment les alcaloïdes qui sont très toxiques. Dans la belladone la teneur en alcaloïdes dans le nectar et le pollen est significativement plus élevée que les autres espèces dans cette étude. En effet, la teneur en alcaloïdes du pollen et du nectar de notre plante étudiée est respectivement de 900 et 273 µg/g en poids frais alors que pour *Nicotiana tabacum* seulement 22,7 et 0,166 µg/g poids frais est retrouvé. Les abeilles auraient donc développé des mécanismes de défense y compris des systèmes de détoxification enzymatiques qui les protègent des dangers de ces composés. Des composés allélochimiques comme l'atropine et scopolamine sont détoxifiés par des réactions médiées par le cytochrome P450 chez les insectes qui se nourrissent des Solanacées (Schuler 1996).

Par contre, le miel fabriqué par les abeilles serait toxique chez l'homme (Schmidt et Cheng 2017). Un certain nombre de cas d'empoisonnement d'êtres humains après avoir consommé du miel toxique ont été signalés. Ce miel provient d'abeilles ayant récolté du pollen d'espèces toxiques comme les Solanacées (Nuru et Hepburn 2001).

La présence de métabolites secondaires antimicrobiens dans le nectar suggère que les pollinisateurs, qui sont menacés dans le monde entier par une maladie émergente, pourraient bénéficier de la consommation de nectars riches en ces métabolites. Une étude montre que des bourdons parasités utilisent la nicotine, un métabolite secondaire du nectar commun chez les Solanacées et les espèces de *Tilia* pour réduire la charge parasitaire de *Crithidia bombi* (Baracchi et al. 2015).

#### • **Compétition/ Hybridation avec les plantes**

La belladone se rencontre souvent dans des communautés ouvertes dominées par d'autres plantes. Les espèces souvent associées à la plante sont notamment : *Sambucus nigra*, *Urtica dioica*, *Arctium lappa*, *Mercurialis perennis*, *Bryonia dioica*, *Rubus caesius*, *Glechoma hederacea*, *Verbascum thapsus*, *Scrophularia nodosa*, *Ligustrum vulgare* et *Pteridium aquilinum* (Encyclopedia of Life).

Nous pouvons relever que les populations de belladone dans les plantations existantes sont hétérogènes et comprennent, *Atropa acuminata*, *Atropa belladonna* et un hybride de ces deux espèces. Ceux-ci se distinguent morphologiquement. *A. belladonna* mesure 30 à 70 cm de hauteur avec des feuilles ramifiées de 8 à 20 cm de long et des fleurs violettes. *A. acuminata* mesure jusqu'à 2 m de hauteur, est boisé au-dessous, avec des feuilles de 7,5-20 cm de long et des fleurs jaunes sales. L'hybride mesure 40 à 90 cm de hauteur, avec des feuilles de 11 à 22 cm de long et des fleurs jaunes avec des pointes violettes (Kurian et Sankar 2007).

En résumé, la symbiose de notre modèle d'étude et des champignons n'est pas toujours synonyme d'une protection contre les herbivores et les phytophages. Cette symbiose permet en revanche d'augmenter la croissance et la teneur en alcaloïdes totaux de la plante. Malgré sa grande toxicité, les oiseaux permettent la dispersion d'*Atropa belladonna* par endozoochorie. Il a été mis en évidence chez certains animaux comme les lapins, le développement de mécanismes de détoxification. Les herbivores et les insectes s'adaptent aux alcaloïdes toxiques et les utilisent comme moyens de défenses ou sont attirés pour l'alimentation ou la ponte.

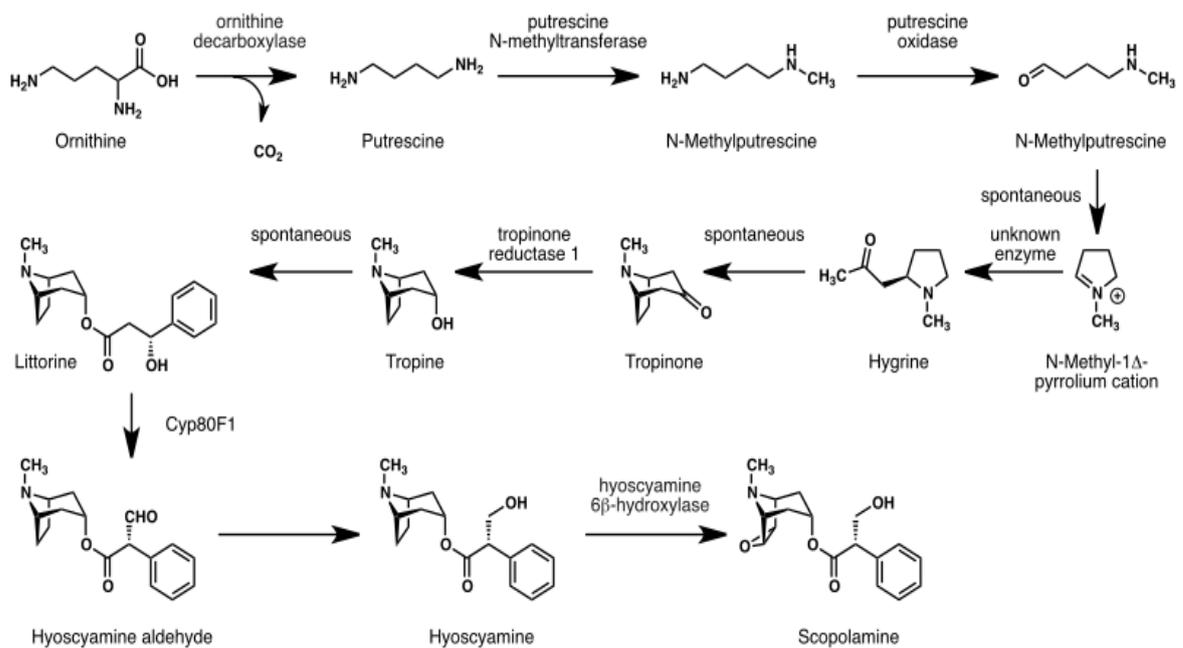
## II) Biochimie de la belladone

### II.1) Description des principaux composants

Les alcaloïdes tropaniques sont fréquemment trouvés dans les Solanacées, principalement la belladone (*Atropa belladonna* L.), le datura officinal (*Datura stramonium* L.) et la jusquiame noire (*Hyoscyamus niger* L.). Les principaux alcaloïdes rencontrés chez la belladone sont l'hyoscyamine et l'atropine ainsi que la scopolamine. On peut noter que l'atropine est un isomère optique de l'hyoscyamine, c'est à dire que ces deux molécules ont la même formule chimique, mais que la position de certains substituants de la molécule a été inversée. L'atropine et l'hyoscyamine ont les mêmes effets pharmacologiques et toxiques, cependant à dose égale, l'hyoscyamine se révèle plus active (Ciccone).

Un alcaloïde est une substance organique, basique, azotée, généralement hétérocyclique, d'origine végétale (rarement animale), douée de propriétés physiologiques remarquables. L'atome d'azote dans les alcaloïdes provient, en général, d'un acide aminé dont la structure carbonée reste souvent intacte dans la structure finale de l'alcaloïde. Il y a donc un classement des alcaloïdes en groupes, selon leur précurseur biosynthétique. Il existe cependant un grand nombre d'alcaloïdes qui n'ont pas forcément un acide aminé comme précurseur (Muniz). Les alcaloïdes tropaniques sont dérivés de l'acide aminé qui est l'ornithine.

Nous allons dans un premier temps décrire les principaux composés chez *Atropa belladonna* ensuite nous analyserons la quantité et la distribution dans les différents organes.



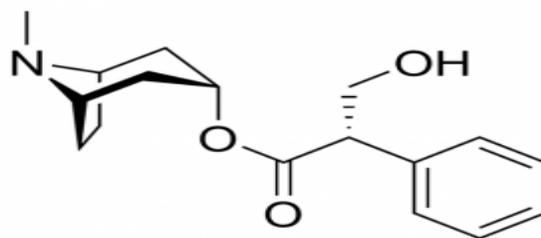
**Figure 22** : Voie de biosynthèse des alcaloïdes tropaniques.

Source : <https://en.wikipedia.org/wiki/Hyoscyamine>

### II.1.1) Hyoscyamine

L'hyoscyamine est un précurseur direct de la biosynthèse de la scopolamine chez les plantes, elle est produite par la même voie métabolique (Figure 22).

La biosynthèse commence avec la décarboxylation de la L-ornithine en putrescine par l'ornithine décarboxylase. La putrescine est méthylée en N-méthylputrescine par la putrescine N-méthyltransférase. Une putrescine oxydase qui reconnaît spécifiquement la putrescine méthylée catalyse la désamination de ce composé en 4-méthylaminobutanal qui subit ensuite une cyclisation spontanée en cation N-méthylpyrrolium. Dans l'étape suivante, le cation pyrrolium se condense avec de l'acide acétoacétique pour donner de l'hygrine. Aucune activité enzymatique catalysant cette réaction n'a pu être démontrée. Ensuite l'hygrine se réarrange en tropinone. Par la suite, la tropinone-réductase I convertit la tropinone en tropine qui se condense avec le phényllactate dérivé de la phénylalanine en littorine. Un cytochrome P450 classé Cyp80F1 oxyde et réarrange la littorine en hyoscyamine aldéhyde, puis une enzyme, une déshydrogénase, réduit alors l'aldéhyde en un alcool primaire formant donc l'hyoscyamine.



**Figure 23** : Molécule représentant l'hyoscyamine  
Source : <https://sites.evergreen.edu/plantchemeco/deadly-nightshade/>

### II.1.2) Atropine

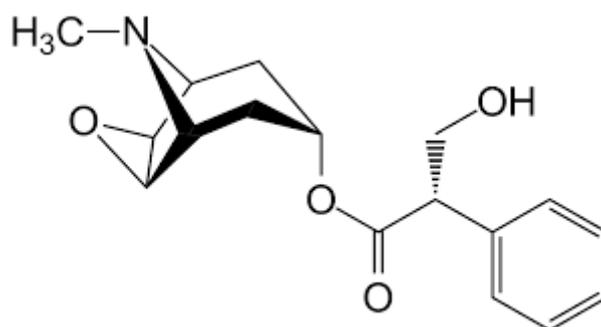
L'histoire de la découverte de l'atropine est un peu compliquée. En 1809, le chimiste français Vauquelin en isola une forme impure à partir de la belladone. En 1822, Rudolph Brandes un pharmacien allemand, nomma cette molécule active atropine. Mais l'atropine pure semble avoir été isolée la première fois par un pharmacien allemand du nom de A. Mein (1790-1850) à partir de racines sèches de belladone en 1831. Cependant, il ne publia ses résultats qu'en 1833 à la demande d'un ami de Geiger. Et cette même année, P.L. Geiger et son étudiant Hesse isolèrent l'atropine des feuilles de l'*Atropa belladonna*. La même année Geiger isola l'hyoscyamine des graines de jusquiame.

En 1864, Lossen montra que l'atropine s'hydrolyse en acide tropique et tropanol. Finalement, en 1897 sa structure chimique fut déterminée correctement par Willstätter.

L'atropine est un mélange racémique de : (S)-hyoscyamine présent naturellement dans les plantes et doué d'une grande activité pharmacologique ainsi que de (R)-hyoscyamine qui apparait durant l'extraction et qui a une moindre activité. Les jeunes organes contiennent de l'S-(–)-hyoscyamine pratiquement pure alors que les organes les plus anciens se caractérisent par la présence de l'isomère R-(+) (Wikipédia 2018a).

### II.1.3) Scopolamine

La scopolamine ou hyoscine est le 6,7- $\beta$ -époxyde de l'hyoscyamine. Elle est formée à partir de l'hyoscyamine au moyen de la 6 $\beta$ -hydroxyhyoscyamine. L'hyoscyamine 6 $\beta$ -hydroxylase (H6H) dioxygénase dépendante du 2-oxo-glutarate, catalyse l'hydroxylation de l'hyoscyamine en 6 $\beta$ -hydroxyhyoscyamine ainsi que l'époxydation de la 6 $\beta$ -hydroxyhyoscyamine en scopolamine (Zhang et al. 2004).



**Figure 24** : Molécule représentant la scopolamine

Source : <https://thrillseekingbehavior.wordpress.com/2013/06/25/scopolamine-upstream-color-and-premature-burial/>

#### II.1.4) Quantité des composants dans les divers organes

On dénombre 13 alcaloïdes tropaniques distincts dans les racines et 7 dans les parties aériennes (Hartmann et al. 1986). La proportion d'alcaloïdes totaux varie, dans la feuille, selon l'époque à laquelle on l'a récolté et selon que la plante est sauvage ou cultivée, cette dernière étant plus riche en alcaloïdes. La concentration en alcaloïdes est comprise entre 0,3 % et 1 % de plante sèche, l'atropine et L-hyoscyamine représentent 90 à 95 % des alcaloïdes totaux et la scopolamine 5 à 10 % (Goullé et al. 2004). Toute la plante est toxique mais plus particulièrement les racines et les fruits. Il existe en outre certains alcaloïdes mineurs dérivés du noyau tropane que sont la tigloyltropéine, l'aposcopolamine, l'apoatropine, l'hydroxy-hyoscyamine et le tigloxytropane ainsi qu'un alcaloïde pyrrolidinique nommé hygrine. Les feuilles de belladone renferment aussi une petite quantité d'une coumarine, le scopolétole.

**Tableau 2** : Teneurs en alcaloïdes totaux dans les divers organes d'*Atropa belladonna*, quelques références bibliographiques.

Source	Molécules	Racine	Feuille	Fruit
(Ciccione)	Alcaloïdes totaux	0,85%	0,50%	0,65%
(Toxiplante)		0,85%	0,50%	0,65%
(Rey-Giraud 2018)		0,7 à 0,9%	0,3 à 0,6%	0,65%

Compound	Retention index	M <sup>+</sup> (m/e)	Alkaloid abundance (%) <sup>2</sup>				MS Ref.	Compound reported to occur in <i>Atropa</i>	
			<i>Intact plant</i>		<i>Root culture</i>				
			Roots	Leaves	Roots	Medium			
1 Hygrine	1057	141	0.4		6.0	10.9	(8)		
2 Hygroline A	1070	143	0.7				(6)		
3 Hygroline B	1085	143	0.1		0.3		(6)		
4 Alkaloid A	1136	139	0.2		0.1				
5 Tropinone	1153	139	0.2	0.2	0.3	0.8	(9)		
6 Tropine <sup>1</sup>	1160	141	(2.6)	(3.0)	(3.1)		(9)	(15)	
7 Pseudotropine <sup>1</sup>	1185	141	(0.8)		(1.9)				
8 3 $\alpha$ -Acetoxytropane	1305	183					tr		
9 Alkaloid C	1565	224	0.1		1.0				
10 Alkaloid D	1575	224	0.1		1.0				
11 Cuscohygrine	1650	224	2.5		31.5	3.1	(10)	(1)(2)	
12 3 $\alpha$ -Tigloyloxytropane	1650	223					tr		
13 3 $\alpha$ -Phenylacetoxytropane	1938	259	2.8	0.3	tr		(7)		
14 Apoaotropine	2030	271	17.9	6.7	1.7		(11)	(1)(2)	
15 Aposcopolamine	2070	285	0.3	0.5	0.6	2.0	(11)		
16 Hyoscyamine	2175	289	68.7	87.6	36.7	33.4	tr	(12)	(1)(2)
17 6-Hydroxyapoaotropine	2205	287	0.3		3.6		(13)		
18 Scopolamine	2292	303	0.8	1.9	2.9	49.3	(12)	(1)(2)	
19 6-Hydroxyhyoscyamine	2336	305	0.5		4.0	0.4	(13)		
20 6-Hydroxyhyoscyamine	2362	305	0.3		4.9		(13)		

<sup>1</sup> Recovery incomplete by standard procedure of alkaloid extraction due to the hydrophilic properties of the compounds (16). Actual concentrations are about 5 to 10-fold higher.

<sup>2</sup> Alkaloid contents: intact plant roots, 7.2 mg/g dry weight; leaves, 4.3 mg/g; cultured roots, 8.1 mg/g; cultures cells, < 0.005 mg/g.

**Figure 25 :** Tableau illustrant les alcaloïdes extraits de la belladone et leurs teneurs dans les divers organes chez une plante intacte, culture de racines et une suspension de culture.

Source : (Hartmann et al. 1986)

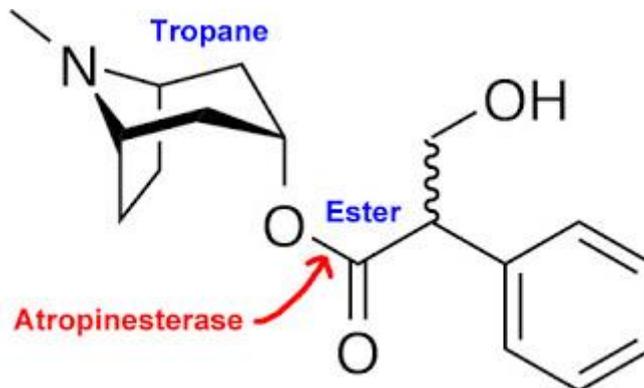
## II.2) Rôles et effets des composants sur les animaux

Les alcaloïdes tropaniques décrits précédemment ont un rôle de défense contre les prédateurs et les agents pathogènes pour la plante. Cependant certains animaux ont développé des mécanismes de détoxification contre ces agents mortels, c'est ce que nous allons décrire dans ces sous parties.

### II.2.1) Atropinestérase

La présence et la purification de l'atropinestérase du sérum de lapins a été mis en évidence en 1941 (Glick et Glaubach 1941). Cette enzyme est capable de briser les esters de l'alcaloïde tropanique, entraînant leur détoxification. Les estérases sont efficaces pour séparer les esters en utilisant une

molécule d'eau pour casser la liaison carbone-oxygène située au cœur d'un ester, ce qui entraîne la production d'un acide et d'un alcool.



**Figure 26** : Séparation de la molécule d'atropine par l'action de l'atropinesterase  
Source : (Cerate)

Dans l'étude (Harrison et al. 2006) ils suggèrent que l'atropinesterase hydrolyse préférentiellement un énantiomère de l'atropine, ayant une préférence pour la forme (-) lévogyre. Il est intéressant de noter que la présence appréciable de cette enzyme ne se trouve que chez les lapins (vs les humains, les porcs, les chèvres et les chiens), et même alors, chez certains d'entre eux et apparemment au hasard. Par exemple, deux études différentes ont indiqué que 59% et 33% des lapins blancs de Nouvelle-Zélande fabriquaient l'enzyme. Par conséquent, dans une même souche, la proportion de lapins capables de faire face à la belladone peut varier considérablement. Il semble que les lapins avec une fourrure noire aient tendance à produire beaucoup d'atropinesterase, ce qui reflète probablement un lien entre les gènes codant ces caractères (Sawin et Glick 1943).

### II.2.2) Cytochrome P 450

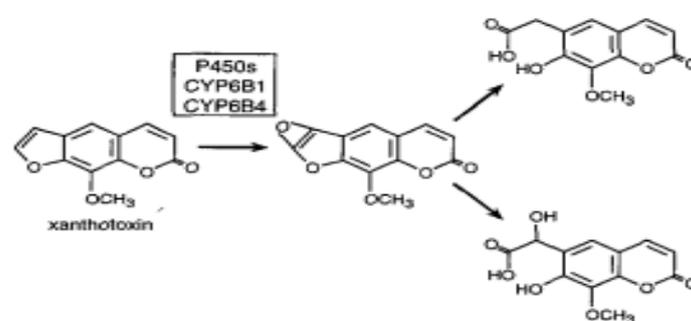
Les cytochromes P 450 (CYP 450) interviennent à de nombreux endroits dans les voies de biosynthèse pour les substances allélochimiques d'origine végétale qui servent diversement comme toxines, répulsifs, ou attractifs, en fonction du composé et de l'insecte examiné.

Les alcaloïdes tropaniques produits par les Solanacées sont détachés par des réactions médiées par le CYP 450 chez les insectes se nourrissant des Solanacées. Des articles sur ce principe de détachement par le CYP 450 par un insecte chez *Atropa belladonna* n'ayant pas été trouvés dans la littérature, nous allons alors nous appuyer sur d'autres études avec divers insectes et plantes.

Dans une première étude, quatre espèces de drosophiles se reproduisent dans les saguaro (*Carnegiea gigantea*) et senita (*Lophocereus schottii*), qui sont des cactus riches en alcaloïdes isoquinoléiques. La carnégine et la gigantine sont métabolisées plus efficacement par 4 espèces de drosophiles que les espèces de drosophiles qui ne sont généralement pas exposées à ces alcaloïdes (par exemple *D. melanogaster*).

Les CYP 450 sont fortement impliqués dans le métabolisme des alcaloïdes chez les espèces de drosophiles cactophiles dans les déserts de Sonora. Cette étude a cherché des preuves de métabolisation des alcaloïdes par le CYP 450 chez une espèce non cactophile, *Drosophila melanogaster*. Les résultats des tests ont montré in vitro que l'espèce est capable de métaboliser les alcaloïdes provenant des cactus quand le CYP 450 est induit par du phénobarbital. (Danielson et al. 1995). Cette étude montre bien l'implication du CYP 450 dans la métabolisation des alcaloïdes.

Dans une seconde étude (Schuler 1996), le Papillon du céleri *Papilio polyxenes*, et des espèces généralistes, telles que *Papilio glaucus* (Papillon glauque), détoxifient les furanocoumarines linéaires (xanthotoxine et bergaptène) et angulaires (angélicine et sphondin) plus efficacement que les espèces confamiliales en dehors de ce genre. La désintoxication de la xanthotoxine semble se produire par une époxydation initiale du furane médiée par le CYP 450. Puis par des hydroxylations ultérieures médiées par le CYP 450 sur le noyau de la coumarine. Les produits hydroxylés résultant de ces réactions sont facilement éliminés de l'insecte, réduisant ainsi l'exposition à ces toxines. Chez l'insecte, l'exposition à ces plantes allélochimiques induit de manière significative l'expression des CYP 450 responsables de la détoxification des furanocoumarines. La régulation de ce système de détoxification des furanocoumarines par le CYP 450 se produit au niveau de la transcription. Les transcrits CYP6B1 et CYP6B4 sont fortement induits en réponse de la présence de xanthotoxine et d'autres furanocoumarines dans le régime de l'insecte.



**Figure 27** : Processus de détoxification par le cytochrome P 450 de la xanthotoxine par époxydation puis hydroxylation chez *Papilio polyxenes*.

Source : Schuler 1996

## II.3) Les utilisations de la belladone

### II.3.1) Les utilisations thérapeutiques

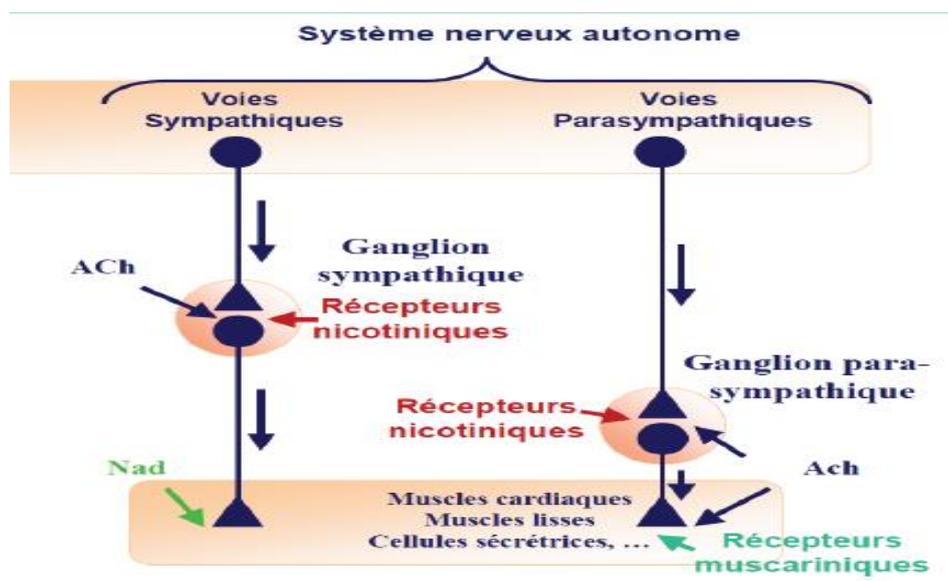
*Atropa belladonna* procure de nombreux avantages aux humains. La scopolamine et l'atropine sont les principaux composants chimiques de la plante. En grande quantité, ils peuvent être nocifs et même mortels pour l'homme. Cependant, en petites quantités contrôlées ces composés peuvent avoir des applications très bénéfiques.

#### Les effets d'*Atropa belladonna* sur le système nerveux central :

L'atropine et la scopolamine, sont connues pour être des antagonistes des récepteurs muscariniques. Ils bloquent l'action de l'acétylcholine, en inhibant le récepteur muscarinique, qui joue un rôle important dans le fonctionnement du cerveau pour l'apprentissage, la mémoire et l'orientation. Ces composés s'opposent à la liaison de l'acétylcholine, par un blocage compétitif et réversible des récepteurs muscariniques centraux. Ce qui provoquera un dysfonctionnement de la mémoire, une désorientation et une hallucination (Rajput 2014).

#### Les effets sur le système nerveux périphérique :

L'atropine joue le rôle d'antagoniste muscarinique et bloque les récepteurs parasymphatiques muscariniques postganglionnaires. Les signes d'effets périphériques manifestés par le bloc parasymphatique incluent une diminution des sécrétions provoquant une sécheresse de la bouche, une rougeur de la peau, une mydriase, des vomissements, une constipation, une rétention urinaire, une fièvre, une tachycardie et de l'hypertension.



**Figure 28** : Schéma des voies sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome.

Pour la voie parasympathique le neurotransmetteur du neurone pré et post-ganglionnaire est l'acétylcholine, tandis que pour la voie sympathique le premier neurone libère l'acétylcholine mais le neurone post-ganglionnaire libère de la noradrénaline. Ce qui diffère également ce sont les récepteurs, au niveau des ganglions végétatifs le récepteur de l'acétylcholine est du type nicotinique pour les 2 voies. Par contre au niveau du tissu cible pour la voie parasympathique le récepteur cholinergique est muscarinique. Pour la voie sympathique le récepteur du tissu cible de la noradrénaline est adrénergique.

Source : <https://docplayer.fr/14718023-Chapitre-iii-la-transmission-cholinergique-la-transmission-cholinergique.html>

Les applications thérapeutiques de l'atropine sont fondées pour la plupart sur ses actions périphériques. Voici des exemples d'applications thérapeutiques et pathologiques grâce aux composés de notre modèle d'étude :

Le **sulfate d'atropine** en injectable est utilisé en cas d'urgence lorsque la fréquence cardiaque est trop lente ou comme antidote en cas d'intoxication par des insecticides organophosphorés et en cas d'empoisonnement par certains champignons. Il peut être utilisé comme prémédication avant une anesthésie générale pour réduire la sécrétion de salive et des sécrétions bronchiques. Il peut également être utilisé en association avec d'autres médicaments pour inverser les effets des relaxants musculaires utilisés lors de chirurgie (ANSM 2014).

Les collyres à base d'atropine servent également à dilater la pupille (mydriatique), en **ophtalmologie** elle est d'un emploi fréquent pour l'examen du fond d'œil, le traitement des kératites et de l'iritis (l'inflammation de l'iris) (Universalis).

Les antagonistes muscariniques sont connus pour être utilisés comme **bronchodilatateurs** dans les traitements de l'**asthme**. Cependant, en raison de leurs effets secondaires, les médicaments anticholinergiques ne constituent pas le traitement de première intention. Les agonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et des corticostéroïdes anti-inflammatoires sont systématiquement administrés chez les patients asthmatiques et atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (Rajput 2014). Atrovent® (ipratropium) est un médicament anticholinergique utilisé dans l'asthme et la BPCO. La médecine traditionnelle a utilisé pendant des siècles des alcaloïdes anticholinergiques naturels tels que l'atropine et la scopolamine. Les anciens Égyptiens atteints d'une maladie des voies respiratoires auraient placé un distillat de henbane *Hyoscyamus* (jusquiame) sur des briques cuites et auraient inhalé la fumée (Moulton et Fryer 2011).

Les effets **antiparkinsoniens** des anticholinergiques ont d'abord été décrits par Ordenstein (1868), élève de Jean-Martin Charcot, qui a découvert l'effet bénéfique des alcaloïdes de belladone sur les tremblements et d'autres symptômes de la maladie de Parkinson. Cette découverte s'est réalisée lors d'une administration fortuite de teintures de belladone et henbane (*Hyoscyamus niger*) données aux patients, pour contrôler la salivation excessive et la bave (Rosenbaum 2006). Les agents antimuscariniques ont toujours leur place dans la thérapie, bien qu'ils ne soient plus le pilier du traitement de nos jours.

La belladone est utilisée pour le traitement du **syndrome du côlon irritable** et l'entérocolite aiguë comme adjuvant chez plusieurs personnes souffrant du syndrome du côlon irritable et d'autres problèmes gastro-intestinaux. Elle peut soulager de manière significative les troubles de l'estomac et réduire les crampes et l'inconfort qui caractérisent le syndrome du côlon irritable. Cette action est due aux propriétés anti-inflammatoires et sédatives de la plante, qui sont bénéfiques mais mortelle en trop grande quantité. Dans une étude, la prise en association de belladone et de phénobarbital pendant un mois montre une tendance à l'amélioration des symptômes du syndrome de l'intestin irritable par rapport au placebo. Cependant, il y a actuellement une insuffisance de preuves pour recommander la belladone en monothérapie pour le traitement du syndrome du côlon irritable (Ulbricht et al. 2005). Le butylscopolamine est un dérivé semi-synthétique de la scopolamine dans la spécialité Scoburen®. C'est un spasmolytique largement utilisé en gynécologie, les douleurs des voies biliaires et le traitement de l'occlusion intestinale (Vidal). D'après une étude, le butylscopolamine réduit efficacement la durée du premier stade du travail et le besoin d'analgésie supplémentaire lors d'un accouchement et n'est pas associé à des effets indésirables chez la mère ou le nouveau-né (Qahtani et Hajeri 2011).

La plante inhibe les sécrétions des glandes salivaires, du système gastro-intestinal ainsi que les glandes sudoripares, ainsi elle est utilisée pour **traiter l'hyperacidité, l'ulcère** et l'inflammation des muqueuses gastro-entériques (Biomaca). Un essai plus ancien et contrôlé d'alcaloïdes isolés de la belladone n'avait pas montré leur efficacité chez les patients atteints d'un ulcère peptique par rapport au placebo (Kaye et al. 1970). Cependant, au moins un essai a montré que 1 mg/jour d'atropine était aussi efficace que la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou le sucralfate (Mózsik et al. 1994).

De nombreux médicaments anticholinergiques sont utilisés pour traiter les symptômes **d'infections virales** des voies respiratoires supérieures. Ils jouent sur la rhinorrhée antérieure associée à la rhinite allergique et non allergique. Le médicament Atrovent® 0,03 % en solution nasale composé de

bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire dérivé de l'atropine qui est utilisé dans les rhinorrhées séromuqueuses et rhinites allergiques.

La scopolamine, l'un des alcaloïdes d'*Atropa belladonna*, est utilisé comme **antiémétique**. Indiqué en prévention des symptômes du mal des transports et traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires (Vidal 2018). Il est représenté par le dispositif transdermique Scopoderm®.

L'utilisation de la belladone pour contrôler les manifestations en rapport avec une **hyperactivité vésicale** a été proposée dès 1936 par Langworthy. Sept molécules anticholinergiques sont commercialisées dans le monde pour traiter l'hyperactivité vésicale (oxybutinine, toltérodine, propivéline, chlorure de tropium, darifénacine, solifénacine et fésotérodine).

Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, les connaissances de la physiologie et de la pathologie infantile vont évoluer grâce à l'observation clinique. La thérapeutique était encore réduite à l'utilisation de quelques drogues et aux rudiments de la phytothérapie. On utilise dans l'**énurésie** « pipi au lit » la belladone dans toutes ses formes, per os, suppositoires ou emplâtres (Scholtus 2001).

L'atropine est utilisée comme **antidote** dans les cas d'intoxication aux **organophosphorés neurotoxiques de guerre** et **pesticides**. Ce sont tous des inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase, ce qui est la base de la plupart des effets toxiques, d'autres estérases (butyrylcholinestérase...) et d'autres enzymes aux rôles mal connus. L'antidote, le sulfate d'atropine en solution injectable, agit sur le syndrome muscarinique de l'intoxication c'est-à-dire l'hypersialorrhée, l'hypersécrétion bronchique, le bronchospasme, la bradycardie, les troubles digestifs et le myosis (Afssaps 2010). La spécialité Ineurope® contenant 3 molécules (sulfate d'atropine, chlorhydrate d'avizafone et méthylsulfate de pralidoxime) est le traitement d'urgence, sur le terrain des intoxications par les organophosphorés avec suspicion d'utilisation d'agents neurotoxiques tels que le sarin, le VX, le soman et le tabun.

D'autres préparations pharmaceutiques contenant de la belladone (substance brute ou composants actifs purifiés) trouvées sur le marché non Français comprennent (Abayomi 2010) :

- Buscopan (hyoscine-N-butyl bromide) de Pfizer
- Neutradonna (alcaloïdes de la belladone et autres composants) de Nicholas
- Donnatal (Sulfate d'hyoscyamine, sulfate d'atropine, hydrobromure d'hyoscine et phénobarbital) de Pharco, indiqué dans le syndrome du côlon irritable et de l'entérocolite aiguë. En 1976, Donnatal était l'un des 25 médicaments les plus prescrits aux États-Unis. Il a depuis été remplacé par des

antagonistes H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons, qui sont plus efficaces et qui n'entraînent pas les nombreux effets indésirables du phénobarbital (Wikipédia 2018).

- Belladenal (alcaloïdes totaux de la feuille de belladone et phénobarbital) de Sandoz

### II.3.2) L'utilisation homéopathique

La souche Belladonna est fréquemment utilisée en homéopathie. C'est un remède que l'on prépare à partir d'une souche végétale *Atropa belladonna* réputée pour ses propriétés médicinales. C'est une plante qui renferme en effet de nombreuses vertus malgré une grande toxicité. En conséquence, une fois que la teinture mère nécessaire à la préparation du remède est obtenue, celle-ci est diluée à plusieurs reprises afin que la substance finale soit bien évidemment exempte de toute toxicité. Néanmoins grâce au processus de dynamisation, les vertus curatives du médicament demeurent intactes, lui assurant ainsi une efficacité thérapeutique optimale.

- **Formes disponibles** : granules, doses globules, pommade, poudre orale et solutions buvables en gouttes et en ampoules. Les laboratoires proposent ce remède avec des dilutions variant de 2 CH à 30 CH et de 4 DH à 60 DH (Doctissimo 2018).

- **Indications pour Belladonna** : (passeport santé)

- Fièvres brutales avec sensation de chaleur et moiteur du visage abondantes
- Convulsions fébriles de l'enfant
- Angines rouges, gorge sèche, grande difficultés pour avaler
- Toutes les affections fébriles avec chaleur battante, moiteur, hyperesthésie (cystite, angine, laryngite, pharyngite, otite)
- Hypertension artérielle avec congestion et battement des artères
- Maux de tête congestifs et battants
- Conjonctivites par sécheresse oculaire et photophobie (lentilles de contact)
- Les bouffées de chaleur avec rougeurs du visage, palpitations et sueurs
- Brûlure du 1er degré
- Insolation, érythème solaire

- Prévention des effets négatifs de la radiothérapie

- Hoquet spasmodique avec perte de l'appétit et spasmes de l'estomac

L'utilisation de Belladonna dans ces indications est recommandée par la présence seule ou associée (Pharmacien Giphar) :

- de signes de l'inflammation : rougeur, chaleur, douleur au toucher et œdème

- de signes de sécheresse des muqueuses : bouche sèche, conjonctive sèche, nez sec

- de signes de congestion : visage rouge, vertiges, palpitations, sueurs, mal de tête

- de troubles du comportement : hypersensibilité à la lumière ou au froid, fièvre avec délire, hallucination, convulsions, alternance d'états agités et abattus

• **Les symptômes caractéristiques pour un usage homéopathique de Belladonna :**

- Fièvre élevée, soif mais ne peut boire que de petites gorgées (les muqueuses sont sèches mais elles sont extrêmement douloureuses à la moindre sollicitation, alors il y a une peur de boire, ce qui donne soit une absence de soif par crainte de la douleur ou une prise d'eau par petite gorgée pour minimiser l'inconfort, et cette eau ne doit être ni chaude ni trop froide)

- Peau moite et muqueuses sèches

- Impression de gorge serrée, déglutition difficile

- Visage rouge, brûlant, luisant mais les extrémités sont froides

- Survenue des symptômes de façon soudaine et violente

- Pupilles dilatées (mydriase) qui explique la crainte de la lumière

- Spasmes intestinaux déclenchés ou entretenus par la moindre stimulation : toucher, éternuement, froid

- Règles importantes, rouge vif, sang chaud, avec des gros caillots et douleurs spasmodiques

- Bouche, gorge, œil secs

- Sursaute et pousse des cris en dormant

- Palpitations violentes et au moindre effort, afflux de sang à la tête, battement des carotides

- Peau sèche et brûlante, éruptions de type scarlatiniforme

• **Les modalités ou circonstances d'aggravation et d'amélioration :**

Aggravation : la lumière, le bruit, les secousses, être allongé et le froid

Amélioration : le repos à demi assis

• **Voici une liste de quelques exemples de médicaments homéopathiques contenant plusieurs souches y compris Belladonna :**

- Coryzalia<sup>®</sup> comprimé orodispersible, utilisé dans les rhumes et rhinites
- Drosétux<sup>®</sup> sirop, utilisé dans les toux sèches, d'irritation et dans les toux non productives gênantes
- Sédatif PC<sup>®</sup> granules, dans les états anxieux et émotifs et les troubles mineurs du sommeil
- Homéogène<sup>®</sup> 9 comprimé, dans le traitement des maux de gorge et des enrouements
- Pâtes Baudry<sup>®</sup> pâte à sucer, utilisé comme adjuvant dans le traitement de la toux
- Homéovox<sup>®</sup> comprimé enrobé, utilisé dans l'extinction de voix, enrouement, fatigue des cordes vocales

La composition chimique anticholinergique de la belladone permet son usage dans plusieurs pathologies comme vu précédemment. Avec le temps, l'utilisation de la plante pure s'est perdue, mais de nombreux médicaments obtenus par synthèse sont encore utilisés aujourd'hui. Cependant, les médicaments anticholinergiques possèdent de nombreux effets indésirables centraux et périphériques. De par leurs effets secondaires importants, les médicaments à fort pouvoir anticholinergique sont très peu utilisés en gériatrie. Les médecins doivent bien connaître les médicaments atropiniques et leurs effets néfastes notamment sur la cognition et utiliser, à chaque fois que cela est possible, des molécules alternatives. Ces médicaments, lorsqu'ils sont nécessaires, doivent être utilisés avec beaucoup de prudence chez la population âgée, et en respectant les règles de bon usage. Le bilan de médication partagé réalisé en pharmacie depuis la parution au journal officiel le 16 mars 2018 (USPO Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine), permet aux pharmaciens d'évaluer d'éventuels effets indésirables, la bonne tolérance du traitement et évaluer les effets bénéfiques/risques d'un médicament et de lutter contre la iatrogénie.

Par contre, aux Etats-Unis, on peut acheter des produits à base de belladone au comptoir de la pharmacie ou du magasin d'aliments naturels. Un grand fabricant américain de produits homéopathiques vend même des comprimés et des gels de dentition contenant de la belladone. La FDA (Food and Drug Administration) a averti les consommateurs en 2016 que les comprimés de dentition homéopathiques contenant de la belladone posent un risque inutile pour les nourrissons et les enfants. Les événements indésirables signalés ont été analysés par l'agence concernant les comprimés et gels de dentition homéopathiques, y compris les convulsions chez les nourrissons et les enfants à qui ces produits ont été administrés. Depuis, la FDA a effectué des tests sur des comprimés de dentition homéopathiques étiquetés comme contenant de la belladone et d'autres

ingrédients commercialisés par CVS et Hyland's Inc. Ils ont révélé que les niveaux d'atropine et de scopolamine dépassaient de loin les quantités indiquées sur les étiquettes des produits (U.S Food & Drug Administration).

### III) Intoxication à la belladone et risques sanitaires

Les intoxications par les végétaux représentent 5 % des cas d'intoxications recensés par les centres anti-poisons français. La fructification, pour la belladone, a lieu de août à septembre. L'ingestion de 10 baies serait toxique pour un adulte alors qu'elle l'est de 2 à 3 baies pour un enfant (Berdai et al. 2012). Le risque d'intoxication chez les enfants est important en raison des possibilités de confusion avec d'autres baies comme le cassis et les myrtilles. Les baies contiennent une pulpe très juteuse à saveur sucrée. Des cas d'intoxications sont retrouvés chez les adultes aussi, par consommation directe ou bien après préparation d'une tarte de baies de belladone confondu avec des myrtilles (Carcassès). Il est également retrouvé chez l'adulte des cas d'ingestion volontaire à des fins toxicomaniaques ou suicidaires. Une publication décrit, au nord de la Crète entre 1936 et 1956, des enfants et adolescents qui ingéraient délibérément des baies de belladone pour essayer leurs effets hallucinogènes (Lacković 2017). Toutes les parties de la plante contiennent des alcaloïdes, mais le contenu le plus élevé se trouve dans les fruits mûrs et les racines.

#### III.1) Symptômes après ingestion

L'apparition de la symptomatologie varie d'un individu à l'autre et se présente habituellement 1 à 2h après l'ingestion, le pic plasmatique se situant à 2h. Un cas a été signalé, où les symptômes sont survenus plus de 5h après l'ingestion de baies. Il a été supposé que, les baies ayant été avalées sans les croquer, cela avait pu retarder la diffusion des alcaloïdes (Laffargue et al. 2011). L'élimination de la toxine ingérée se fait habituellement 72 à 96h après l'ingestion mais certains symptômes (troubles de la vision, troubles mictionnels) peuvent persister pendant une dizaine de jours (Bocchi et al. 2015).

L'ingestion accidentelle de baies d'*Atropa belladonna* peut induire un toxidrome anti-cholinergique. Cependant, toutes les caractéristiques du toxidrome anti-cholinergique ne sont pas nécessairement présentes dans certains cas d'intoxication dues à certaines plantes ayant une forme hybride. Toutes les découvertes de toxidrome anticholinergique peuvent être rencontrées dans l'intoxication par *Atropa belladonna*. Les manifestations cliniques sont causées par des effets sur le système nerveux central, sur le système nerveux périphérique ou sur les deux. Le syndrome anticholinergique est une

constellation de signes et de symptômes pouvant être présents en tout ou partie chez le patient empoisonné.

Les **effets centraux** sont liés à la dose et à l'agent. Les patients atteints du syndrome central anticholinergique peuvent présenter : ataxie, désorientation, perte de mémoire à court terme, confusion mentale, hallucinations, psychose, délire agité, convulsions, coma, insuffisance respiratoire ou collapsus cardiovasculaire. Les patients peuvent se présenter au service des urgences avec une image psychotique

Les **effets périphériques** communs aux agents anticholinergiques sont : la mydriase avec cycloplégie, les muqueuses sèches, l'hyperréflexie, la rougeur de la peau, la diminution des bruits intestinaux ou iléus, la rétention urinaire, la constipation, la tachycardie et l'hypertension ou l'hypotension.

Il est important de mentionner que dans **les troubles sévères**, avec troubles neurologiques importants, on note souvent l'absence de tachycardie. Une étude de 49 cas pédiatriques retrouve 93% de tachycardie dans les intoxications modérées contre seulement 33% dans les formes sévères (Caksen et al. 2003). Les auteurs supposent que l'hypertension intracrânienne induite par l'intoxication est responsable d'une bradycardie. D'une manière générale, une absence de tachycardie, un discours incohérent, une léthargie ou un coma sont des signes de gravité. Un cas d'hématome sous-dural a été signalé. Il a été traité par chirurgie et la guérison fut complète (Cikla et al. 2011).

Les substances ayant une propriété anticholinergique inhibent de manière compétitive la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques se trouvant au niveau des terminaisons nerveuses centrales et périphériques. Les manifestations cliniques périphériques et centrales de l'intoxication anticholinergique sont mémorables par l'expression classique *dry as a bone, hot as a hare, red as a beet and mad as a hatter* (« sec comme un os, chaud comme un lapin, rouge comme une betterave et fou à lier ») (Bocchi et al. 2015).

### III.2) Diagnostic différentiel

Face à une intoxication anticholinergique, le diagnostic différentiel est large. Ce dernier inclut toute plante ou substance contenant de l'atropine qui sont au nombre de plus de 600 (UpToDate). Les médicaments les plus souvent impliqués sont les antihistaminiques, les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques et les spasmolytiques. Les antiparkinsoniens et les médicaments utilisés dans le domaine de l'ophtalmologie peuvent aussi avoir des propriétés anticholinergiques. En ce qui concerne les plantes, plus fréquemment la *Datura stramonium* (« Jimson Weed ») et l'*Hyoscyamus*

*niger* («Henbane») peuvent être responsables d'une intoxication anticholinergique (Berdai et al. 2012).



**Figure 29** : Photographie de la fleur et du fruit de *Datura stramonium*  
Source : [http://erick.dronnet.pagesperso-orange.fr/datura\\_stramonium.htm](http://erick.dronnet.pagesperso-orange.fr/datura_stramonium.htm)



**Figure 30** : Photographie des fruits de *Hyoscyamus niger*  
Source : <https://gobotany.newenglandwild.org/species/hyoscyamus/niger/>

Cependant, lorsque le poison a été ingéré par l'intermédiaire d'un animal, le diagnostic peut être difficile et source de confusion, comme dans le cas de viande de bovins et de lapins ayant pâture de la belladone ou quelques intoxications avec du miel ont été rapportées (Berdai et al. 2012).

### III.3) Les traitements

#### III.3.1) Le traitement symptomatique

La prise en charge peut être très variable selon les conditions d'intoxication (délai, quantité, vomissements, symptômes). Ainsi la décontamination digestive devra être discutée, le lavage gastrique devant être précoce (absorption très rapide) voire complété par du charbon activé si ingestion récente (< 1h) (Dauvin 2009).

Le traitement de l'intoxication par *Atropa belladonna* est conservateur. Une surveillance étroite dans un environnement calme et obscur est recommandée. Le traitement conservateur est basé sur le maintien de la perméabilité des voies aériennes et sur le soutien respiratoire et circulatoire. La

surveillance se fera dans une chambre équipée d'un monitoring et d'une assistance ventilatoire. Prévoir des ECG répétés. Respecter la mydriase qui permet de suivre le degré d'intoxication.

Le traitement est d'abord symptomatique : (Dauvin 2009)

- réhydratation
- agitation : sédatifs légers peu déprimeurs. Dans plusieurs études l'agitation est contrôlée par l'usage de benzodiazépines (Berdai et al. 2012), (Bocchi et al. 2015)
- délire : barbituriques ou butyrophénone
- convulsions : diazépam ou barbituriques
- hyperthermie : vessie de glace, enveloppement frais

Dans les intoxications plus sévères :

- tachycardie avec retentissement vasculaire : bêta bloquants
- assistance ventilatoire si besoin

### III.3.2) Antidote



**Figure 31** : Image d'une ampoule injectable de Physostigmine

Source : <http://www.eyecareandcure.com/ECC-Products/O-P-Q-R/Physostigmine-Salicylate-1-mg-ml-10-pkg>

La **physostigmine (Anticholium®)** inhibiteur réversible des cholinestérases, autrefois proposée comme antidote, est disponible actuellement en France sous ATU nominative (Autorisation Temporaire d'Utilisation) en raison de ses trop nombreux effets secondaires (ANSM). Sa structure amine tertiaire lui permettait de passer la barrière hématoencéphalique et d'agir à la fois sur les symptômes anticholinergiques centraux et périphériques. La physostigmine agit en inhibant la dégradation de l'acétylcholine ce qui permet l'augmentation de la concentration d'acétylcholine afin de surmonter l'inhibition compétitive de l'atropine avec le récepteur muscarinique.

**Les indications** sont : intoxication au Datura, Belladone, intoxication atropinique modérée ou sévère (FC (Fréquence cardiaque) > 130, délire, hallucinations importantes, fièvre, syndrome anticholinergique périphérique marqué) (OMÉDIT Centre 2009).

**La posologie** : (OMÉDIT Centre 2009), (Centre antipoisons)

- Chez l'adulte > 17 ans : 1 mg en IV lente sur 3 à 5 minutes afin de prévenir des éventuels effets indésirables (bradycardie, détresse respiratoire, convulsions)

- Chez l'enfant < 17 ans : 0,5 mg en IV lente

L'administration est à renouveler au bout de 5 minutes si non amélioration des symptômes. Une nouvelle dose peut être réalisée 4 heures après la première injection en cas de récurrence des symptômes.

L'utilisation de la physostigmine est toutefois limitée de trois manières. Premièrement, il s'agit d'un médicament rare, ce qui signifie qu'il n'est pas toujours immédiatement disponible. Deuxièmement, sa durée d'action est courte 20 min par rapport à l'atropine (demi-vie d'élimination 2 h) (ANSM 2017). Troisièmement, il est contre-indiqué en cas d'ingestion concomitante d'antidépresseurs tricycliques en raison d'une augmentation du taux d'arythmie et de convulsions. La toxicité associée à la physostigmine sont les crises convulsives et arythmies cardiaques, qui surviennent lorsqu'elle est utilisée en l'absence de symptômes anticholinergiques. Les autres contre-indications retrouvées sont de ne pas administrer de physostigmine en présence de bradycardie importante ou d'allongement du complexe QRS afin d'éviter le risque d'arythmies fatales, s'il y a des traitements par  $\beta$ -bloquants, asthme ou obstacle mécanique des voies aériennes ou digestives (Chadwick et al. 2015). Par conséquent, avant d'utiliser la physostigmine, il est important de connaître l'étiologie de l'intoxication.

En dépit de complications potentielles, la physostigmine peut être bénéfique en cas de surdosage en anticholinergique pur avec des symptômes graves. Dans une étude la physostigmine a contrôlé l'agitation et le délire inversé chez 96% et 87% des patients, respectivement, tandis que les benzodiazépines ont contrôlé l'agitation chez 24% des patients mais étaient inefficaces pour inverser le délire. Les résultats suggèrent que la physostigmine est plus efficace et plus sûre que les benzodiazépines pour le traitement de l'agitation anticholinergique et du délire (Burns et al. 2000). Le potentiel d'effets indésirables n'est pas négligeable et cet antidote doit être utilisé avec prudence chez tous les patients dont l'ingestion est inconnue ou ceux qui présentent des troubles de la conduction cardiaque.

Certains auteurs proposent, à défaut, l'utilisation de la néostigmine (**Prostigmine®**) qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, permettant de contrecarrer les effets périphériques de l'intoxication (Caksen et al. 2003).

### III.4) Démarche à suivre en officine en cas d'intoxication

Nous allons désormais aborder ce que le pharmacien d'officine peut faire en cas de demande après une suspicion d'intoxication.

Cette démarche doit s'effectuer en tant que prévention secondaire, pour éviter l'aggravation de l'accident, et en prévention tertiaire en assurant secours, soins et actes afin d'en minimiser les conséquences.

#### III.4.1) Pourquoi en officine ?

Face à une intoxication, le recours à l'officine peut être relié à plusieurs points :

- La présence sur le territoire de plus de 21 611 pharmacies en métropole au 1<sup>er</sup> novembre 2018, relié à la répartition harmonieuse des officines sur l'ensemble du territoire, ce qui permet un accès simple et rapide à une pharmacie (Ordre national des pharmaciens 2018).
- La visibilité, souvent plus importante qu'un cabinet médical, qui permet d'attirer les personnes en quête de renseignements. Ce facteur est renforcé par un accès direct au personnel, sans rendez-vous, ni secrétariat.
- Un rôle de premier recours, perçu par 56% des français en 2009 (Visioncritical 2009)
- Au cours de son cursus, le pharmacien d'officine a reçu une formation en botanique et plus particulièrement sur les plantes toxiques.

### III.4.2) Éléments d'informations à recueillir

Le recueil d'éléments de plante doit se faire dans un souci d'hygiène et de protection du personnel contre un contact direct.

On doit s'informer ensuite sur : (Bocchi et al. 2015), (Plantes toxiques notion essentielles 2005)

#### • Qui ?

- âge
- sexe
- poids
- antécédents
- grossesse

#### • Quoi ?

- Identité du végétal (plante sauvage, plante horticole, nom exact si celui-ci est connu) ?

Si la victime ou la personne ayant constaté l'intoxication n'est pas en mesure de nommer avec certitude le végétal, il faut tenter de se procurer un fragment de celui-ci de manière à pouvoir envisager la diagnose botanique avec l'aide d'un botaniste compétent, le centre antipoison possédant des planches de plantes.

Ceci est possible lorsque l'on dispose encore de la plante entière en cause ou au moins de fragments végétaux de nature à permettre l'identification (fleurs, fruits en général).

Le cas échéant, l'identification devra être réalisée sur des fragments plus ou moins dégradés recueillis dans les vomissures (ou présents dans le liquide rejeté suite à un lavage d'estomac à l'hôpital) ou les déjections.

- Si le nom indiqué pour la plante est erroné ou s'il existe plusieurs noms pour une plante ou inversement plusieurs plantes de toxicité variable pour un même nom, il faut impérativement s'assurer de la nature du toxique potentiel en présentant des illustrations ou en la faisant décrire.

- Quelle partie de plante est impliquée dans l'intoxication (racine, tige, feuille, fleur, baie, fruit, latex, résine) ?

En effet, tous les organes d'une même plante ne présentent pas nécessairement la même toxicité.

#### • Où ?

Où l'incident s'est-il produit ?

#### • Quand ?

- Quel est le temps écoulé depuis l'ingestion ?

-L' évolution d'une intoxication par ingestion traitée dans l'heure est généralement favorable.

- En l'absence de symptôme, une intoxication potentielle constatée plus de deux heures après l'ingestion est également de bon pronostic. Néanmoins, il faut contacter le centre antipoison pour exclure tout risque d'effet retardé qui pourrait être induit par l'un des principes toxiques.

- **Combien ?**

- Quelle est la quantité réellement ingérée ?

- **Comment ?**

- Intoxication par voie orale : Ingestion par confusion alimentaire ou délibérée ? plante crue ou cuite ? sucée, mâchonnée, mastiquée, ou avalée ? le mâchonnement et la mastication favorisent la libération des principes toxiques et aggravent l'intoxication.

- Intoxication par voie cutanée : contact unique ou multiple (fleuriste, jardiniers...) ?

- Intoxication par voie oculaire.

### **III.4.3) Mesures à prendre face à une intoxication**

Dans les circonstances suivantes, l'orientation vers le SAMU (15), les pompiers (18), un service d'urgence ou un médecin est impératif.

Lors d'une ingestion, cette orientation doit avoir lieu en présence de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée...), neurologiques, cardiovasculaire ou d'un syndrome atropinique.

En cas de contact oculaire, après un nettoyage à l'eau tiède pendant 15 minutes afin d'éliminer le maximum d'éléments toxiques, la consultation ophtalmologique est nécessaire.

En cas de contact cutané, après un nettoyage à l'eau et au savon pendant 15 minutes, on doit réorienter dans le cas d'un enfant ou si des signes de surinfection (érythème, induration, chaleur, augmentation de la douleur, présence de pus) sont présents.

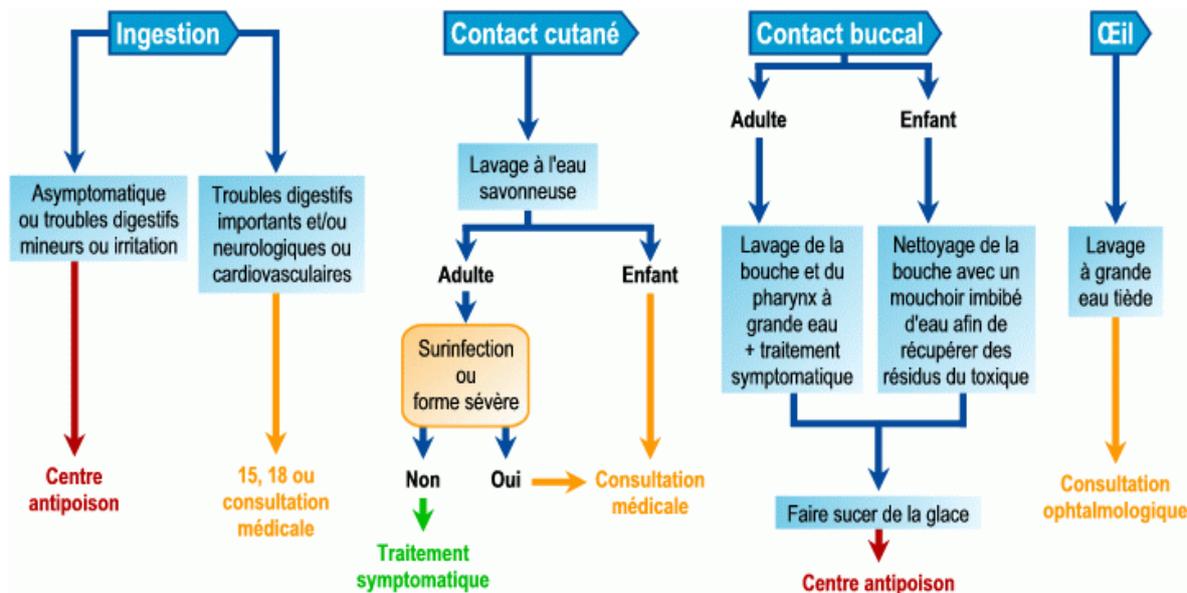
Enfin dans un contexte de suicide, une prise en charge médicale est également nécessaire.

L'absence de symptômes plus de 2 heures après l'ingestion d'une partie de la plante (baies, feuilles, tige, fleur...) est de bon pronostic (FloreTox). Hormis une surveillance renforcée dans le cas d'un enfant, il n'y a pas d'action particulière à réaliser.

Si le contact est plus récent, il est alors nécessaire d'identifier la plante et de consulter le centre antipoison.

Lors d'une ingestion si les symptômes sont limités à une irritation bucco-pharyngée, le premier geste doit consister à un nettoyage de la région concernée :

- à grande eau dans le cas d'un adulte
  - avec un mouchoir imbibé d'eau pour un enfant, ce qui permet en plus de récupérer d'éventuels fragments végétaux présent dans la cavité buccale.
- Ensuite, on doit consulter un centre antipoison, le samu, les pompiers ou un médecin.



**Figure 32** : Schéma représentant les différentes mesures à prendre face à une intoxication  
 Source : <http://floranet.pagesperso-orange.fr/gene/tox/tox2.htm#Conduite>

#### III.4.4) Les actions de préventions

Le but des actions de préventions primaires sont d'éviter que l'accident ne survienne. Pour le pharmacien d'officine, il s'agira d'exercer une action de conseil, d'information et d'éducation à la sécurité sanitaire. Sur certains sites de conseils pour la cueillette de plante sauvage, les pharmaciens sont cités parmi les personnes qui sont susceptibles d'aider à l'identification. Cette reconnaissance est similaire à celle des champignons, les mêmes règles de prudence doivent s'appliquer : au moindre doute, il semble évident que le pharmacien doit prendre la responsabilité de déconseiller la consommation.

On peut indiquer aux patients quelques précautions en vue d'éviter les intoxications : (Gouvernement Princier principauté de Monaco) (Le Loiret conseil général)

- Se renseigner avant de choisir des plantes et d'en orner votre intérieur, la terrasse ou les parterres
- Ne pas manger de plantes inconnues

- Ne jamais supposer que toutes les parties d'une plante sont comestibles parce que les fruits ou les racines le sont, ou parce que des animaux les consomment
- Les toxines végétales ne sont pas systématiquement détruites par la cuisson
- Ne pas mettre de fleurs inconnues dans votre chambre
- Faites attention lorsque vous vous asseyez par terre car certaines plantes peuvent créer des réactions cutanées importantes
- Pendant les travaux de jardinage, utiliser des gants et éviter de toucher vos yeux ou d'autres personnes
- Évitez les pharmacopées locales à base de végétaux ainsi que l'automédication hasardeuse
- Mettre les plantes hors de portée des enfants et dans le jardin clôturer les plants les plus dangereux
- Apprendre aux enfants qu'il leur est interdit de manger une plante sans l'avis d'un adulte
- Apprendre à reconnaître les plantes toxiques et mettre en garde les enfants sur leur utilisation dans le jeu (faire du thé avec des feuilles, jouer à la dînette)
- Laver bien les mains aux enfants qui auraient touché une plante
- Lors de l'achat d'une plante, il est utile de conserver son nom écrit sur une étiquette placée sur le pot. Dans le jardin, faites un inventaire reprenant les noms des plantes présentes. En cas d'accident, vous disposerez rapidement des informations utiles.

## Conclusion

La belladone, appelée *Atropa belladonna*, est une plante herbacée vivace par un rhizome épais et charnu. Elle est reconnaissable par une odeur fétide se dégageant des feuilles ovales, vertes foncées acuminées, finement pubescentes et pourvues de nervures. Elle possède une fleur en cloche de couleur brun-violacé veinée sous un calice pubescent. Le fruit est une baie globuleuse violet-noir à maturité, de la grandeur d'une cerise elle est source d'importantes possibilités de confusion avec d'autres baies.

On la trouve surtout dans les régions médio-européennes et alpines, mais aussi en Asie occidentale et en Afrique du Nord. C'est une plante cultivée en Angleterre, en France puis en Amérique du Nord. En France, elle est très largement disséminée mais plus fréquente vers l'Est. Elle privilégie les terrains calcaires et nitrophiles influençant sa croissance et sa teneur en alcaloïdes.

Elle est soumise à différents facteurs environnementaux abiotiques qui influencent sa croissance et la teneur en alcaloïdes. Elle est particulièrement influencée par le calcium, l'azote, le potassium ainsi que différents métaux (manganèse, cobalt, cuivre et nickel). Concernant les facteurs biotiques, de nombreux champignons et insectes colonisent la plante et ont une influence positive sur celle-ci. Les herbivores permettent la dispersion de la plante par endozoochorie, et malgré la toxicité des alcaloïdes tropaniques des lapins sont capables, par des moyens de détoxification, de manger des feuilles de belladone sans mourir.

La belladone est constituée d'alcaloïdes tropaniques, dont l'hyoscyamine, l'atropine et la scopolamine présents dans toute la plante. L'atropine et L-hyoscyamine représentent 90-95% des alcaloïdes totaux et la scopolamine 5 à 10%. L'atropinestérase est une enzyme capable d'hydrolyser les esters de l'atropine fabriquée par le lapin lui permettant de se protéger de sa toxicité. Les insectes tirent avantage d'un mécanisme de défense similaire par détoxification enzymatiques par le cytochrome P 450, les protégeant des dangers de ces composés.

L'atropine présente de nombreuses applications thérapeutiques par ses effets anticholinergiques. Elle est utilisée : en injection aux urgences, en ophtalmologie, dans l'asthme, la maladie de Parkinson, le syndrome du côlon irritable, l'hyperacidité, l'ulcère, la rhinorrhée, comme antiémétique, l'hyperactivité vésicale, l'énurésie et comme antidote en cas d'intoxication aux organophosphorés. Notre modèle d'étude est apprécié pour un usage homéopathique sous diverses formes et nombreuses indications.

La plante peut se révéler très toxique, le risque d'intoxication étant plus important chez les enfants en raison des possibilités de confusions avec le cassis et la myrtille. Cependant, elle touche aussi bien les adultes par confusion, ingestion volontaire à des fins toxicomaniaques ou suicidaires. En cas d'ingestion le patient présente un syndrome anticholinergique dont il est important de reconnaître et de connaître les symptômes.

La prise en charge est variable selon les conditions d'intoxication et le traitement est essentiellement symptomatique. La physostigmine est un antidote proposé en cas d'intoxication atropinique, cependant il faut prendre en compte sa disponibilité car il est sous ATU, en raison de ses effets secondaires importants, sa demi-vie courte et de ses contre-indications. A défaut, l'utilisation de la néostigmine est possible mais ne permet que de contre carrer les effets périphériques.

De par sa formation et sa disponibilité immédiate le pharmacien possède un rôle important en cas d'intoxication par la belladone. Son action première est d'effectuer un interrogatoire complet et précis, puis de connaître les différentes mesures à prendre face à une intoxication et enfin de mettre en place des actions de préventions pour éviter que cela ne se produise.

En conclusion, la belladone, *Atropa belladonna*, est une plante qu'il est important de connaître pour sa toxicité mais aussi pour ses composés comme l'atropine dont l'utilisation thérapeutique est très variée. Pourtant les médicaments ayant une activité anticholinergique sont aujourd'hui utilisés avec modération. En effet, les médicaments anticholinergiques possèdent de nombreux effets indésirables et contre-indications qu'il est important de connaître en pharmacie.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abayomi S. Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Nouvelle édition. KARTHALA Editions; 2010.
- Afssaps. Fiche Piratox n°4 : « Organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides ». 30 nov 2010;18.
- Alexander J, Benford D, Cockburn A, Cravedi J-P, Dogliotti E. Tropane alkaloids (from *Datura* sp.) as undesirable substances in animal feed. *Eur Food Saf Auth EFSA*. 9 avr 2008;1-55.
- Ali RM. Role of putrescine in salt tolerance of *Atropa belladonna* plant. *Plant Sci*. 1 mars 2000;152:173-9.
- Ali SOM, Rezazadeh S, Al-Hiti SMJ, Ghasimi W. Effect of potassium with or without micronutrients on plant growth and alkaloid content in deadly nightshade (*Atropa bella donna* L.): Part 2: Alkaloid content (hyoscyamine, scopolamine and atropine). *Z Arznei- Gewurzpflanzen*. 1 sept 2013;18:144-9.
- ANAB. Belladone, Bouton-noir, Morelle furieuse... [Internet]. ANAB Association Nature Alsace Bossue. 2017 [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <http://naturealsacebossue.over-blog.com/2017/12/belladone-bouton-noir-morelle-furieuse.html>
- ANSM. Atropine sulfate aguetant 0,5 mg/5 mL, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. 2014 [cité 6 oct 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0248348.htm>
- ANSM. ANTICHOLIUM 2 mg/5 ml, solution injectable - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/ANTICHOLIUM-2-mg-5-ml-solution-injectable>
- ANSM. Référentiel des ATU nominatives [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/(offset)/3)
- Asha Rani N, Prasad M. In-vitro Studies on the Germination of *Atropa belladonna* seeds under Different Conditions. oct 2014;3. Disponible sur: <https://www.ijsr.net/archive/v3i10/T0NUMTQxODQ=.pdf>
- Baracchi D, Brown MJF, Chittka L. Behavioural evidence for self-medication in bumblebees? *F1000Research* [Internet]. 29 oct 2015 [cité 29 août 2018];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4406194/>
- Bensaddek L, Gillet F, Saucedo JEN, Flinaux M-A. The effect of nitrate and ammonium concentrations on growth and alkaloid accumulation of *Atropa belladonna* hairy roots. *J Biotechnol*. 23 janv 2001;85(1):35-40.
- Berdai MA, Labib S, Chetouani K, Harandou M. *Atropa Belladonna* intoxication: a case report. *Pan Afr Med J* [Internet]. 17 avr 2012 [cité 1 nov 2018];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361210/>

- Bernard P. LA BELLADONE (solanacées) - FLORE DE SENLISSE [Internet]. 2010 [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <http://floredeesenlisse.hautetfort.com/archive/2010/09/20/la-belladone-solanacees1.html>
- Biomaca. La belladone [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.biomaca.fr/belladone.php>
- Bocchi F, Laube M, Parret T. Intoxication à l'Atropa belladonna. 2015;607-10.
- booksofdante40. La belladone, cerise du diable [Internet]. [Books of] Dante. 2013 [cité 21 août 2017]. Disponible sur: <https://booksofdante.wordpress.com/2013/01/11/la-belladone-cerise-du-diable/>
- Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. TEC & DOC. 2010.
- Bresson A. L'économie de la Grèce des cités: Les espaces de l'échange. Armand Colin; 2008.
- Buc'hoz P-J. Histoire universelle du règne végétal ou nouveau dictionnaire physique et économique de toutes les plantes qui croissent sur la surface du globe. Brunet; 1775.
- Burns MJ, Linden CH, Gaudins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med*. avr 2000;35(4):374-81.
- Caffier D. Solanum dulcamara | DORIS [Internet]. 2011 [cité 28 août 2017]. Disponible sur: <http://doris.ffessm.fr/Especies/Morelle-douce-amere3>
- Caksen H, Odabaş D, Akbayram S, Cesur Y, Arslan S, Uner A, et al. Deadly nightshade (Atropa belladonna) intoxication: an analysis of 49 children. *Hum Exp Toxicol*. déc 2003;22(12):665-8.
- Carcassès G. Nature en ville à Cergy-Pontoise | Solanaceae [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <https://natureenvilleacergyponoise.wordpress.com/tag/solanaceae/>
- Carrai V, Borgognini-Tarli SM, Huffman MA, Bardi M. Increase in tannin consumption by sifaka (*Propithecus verreauxi verreauxi*) females during the birth season: a case for self-medication in prosimians? *Primates J Primatol*. janv 2003;44(1):61-6.
- Centre antipoisons. Syndrome anticholinergique central [Internet]. Centre Antipoisons Belge. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/intoxications-aigu-s-et-antidote-1>
- Cerate R. Rabbit roulette: Atropinesterase and the ability to handle deadly nightshade [Internet]. [cité 21 août 2018]. Disponible sur: <http://www.rosincerate.com/2015/05/rabbit-roulette-atropinesterase-and.html>
- Chadwick A, Ash A, Day J, Borthwick M. Accidental overdose in the deep shade of night : a warning on the assumed safety of 'natural substances [Internet]. 2015 [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <http://casereports.bmj.com/content/2015/bcr-2015-209333.long>
- Chaumeton FP. Flore médicale. C.L.F. Panckoucke; 1814.
- Ciccione B. Belladone [Internet]. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <http://bruno.ciccione.pagesperso-orange.fr/belladone.htm>

- Cikla U, Turkmen S, Karaca Y, Ayaz FA, Ayaz AF, Turedi S, et al. An *Atropa belladonna* L. poisoning with acute subdural hematoma. *Hum Exp Toxicol*. déc 2011;30(12):1998-2001.
- Clayton DH, Vernon JG. Common Grackle Anting with Lime Fruit and Its Effect on Ectoparasites. *Auk*. 1993;110(4 (October-December)):951-2.
- Cleversley K. *Atropa belladonna* - Belladonna [Internet]. *Entheology.com*. 2002 [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <http://entheology.com/plants/atropa-belladonna-belladonna/>
- Crawford NM. Nitrate: nutrient and signal for plant growth. *Plant Cell*. juill 1995;7(7):859-68.
- Danielson PB, Letman JA, Fogleman JC. Alkaloid metabolism by cytochrome P-450 enzymes in *Drosophila melanogaster*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. avr 1995;110(4):683-8.
- Daoudi E-H, Biondi S. Métabolisme et rôle des polyamines dans le développement de la plante [Internet]. 1995. (*Acta botanica Gallica*). Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/12538078.1995.10515711>
- Dauvin E. Intoxication par les plantes. Site internet d'aide à la reconnaissance de la plante et à la prise en charge de l'intoxiqué. 25 nov 2009;152.
- Deroche M-E. Relations entre la photosynthèse et l'assimilation de l'azote. *Bull Société Bot Fr Actual Bot*. 1 janv 1983;130(1):85-98.
- Detzel A, Wink M. Attraction, deterrence or intoxication of bees (*Apis mellifera*) by plant allelochemicals. *Chemoecology*. 3 janv 1993;4:8-18.
- Dumbacher JP, Beehler BM, Spande TF, Garraffo HM, Daly JW. Homobatrachotoxin in the genus *Pitohui*: chemical defense in birds? *Science*. 30 oct 1992;258(5083):799-801.
- Dupont F, Guignard J-L. *Botanique - les familles de plantes*. 16<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson; 2015.
- eFlore- Tela Botanica. *Atropa belladonna* [Internet]. [cité 7 août 2018a]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
- eFlore- Tela Botanica. *Nicandra physalodes* [Internet]. [cité 10 janv 2019b]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
- Elzenga G, Smeets J, De Bruyn JW. Influence of the temperature on growth and alkaloid content of first-year *Atropa belladonna* L. [Internet]. 1956 [cité 14 août 2018]. (*Euphytica*; vol. 5). Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/225263899\\_Influence\\_of\\_the\\_temperature\\_on\\_growth\\_and\\_alkaloid\\_content\\_of\\_first-year\\_Atropa\\_belladonna\\_L](https://www.researchgate.net/publication/225263899_Influence_of_the_temperature_on_growth_and_alkaloid_content_of_first-year_Atropa_belladonna_L)
- EMA The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee for veterinary medicinal products *Atropa belladonna*. déc 1998;3.
- Encyclopedia of Life. *Atropa belladonna* [Internet]. Disponible sur: <http://eol.org/pages/581107/details>
- Flesch F. Intoxications d'origine végétale. *EMC-Médecine*. 2005;2(5):532-546.

- Flore du Pays-basque. Plantes [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <http://floredupaysbasque.com/pages/plante-3564.html>
- FloreAlpes. *Withania frutescens* [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.florealpes.com/fiche\\_withaniafrutescens.php](https://www.florealpes.com/fiche_withaniafrutescens.php)
- FloreTox. Muguet [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.floretox.fr/Muguet.htm>
- Fogleman JC. Response of *Drosophila melanogaster* to selection for P450-mediated resistance to isoquinoline alkaloids. *Chem Biol Interact.* 1 mars 2000;125(2):93-105.
- Follavoine. Flore photographique régionale - Typesbio [Internet]. 2004 [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: [http://follavoine.chez-alice.fr/f2\\_an\\_glos\\_typesbio.htm](http://follavoine.chez-alice.fr/f2_an_glos_typesbio.htm)
- Forbey JS, Harvey AL, Huffman MA, Provenza FD, Sullivan R, Tasdemir D. Exploitation of secondary metabolites by animals: A response to homeostatic challenges. *Integr Comp Biol.* 1 sept 2009;49(3):314-28.
- Freitas A, Trigo J, S. Brown K, Witte L, Hartmann T, Barata L. Tropane and pyrrolizidine alkaloids in the ithomiines *Placidula euryanassa* and *Miraleria cymothoe* (Lepidoptera: Nymphalidae). *Chemoecology.* 1 juin 1996;7:61-7.
- Gaillard Y, Cheze M, Pépin G. Intoxications humaines par les végétaux supérieurs : revue de la littérature. *Ann Biol Clin (Paris).* 16 nov 2001;59(6):764-5.
- GBIF Global Biodiversity Information Facility. *Atropa belladonna* L. [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <https://www.gbif.org/species/3802655>
- Genova E, Komitska G, Beeva Y. Study on the germination of *Atropa bella-donna* L. seeds. 14 juill 1997;61-6.
- Glick D, Glaubach S. THE OCCURRENCE AND DISTRIBUTION OF ATROPINESTERASE, AND THE SPECIFICITY OF TROPINESTERASES. *J Gen Physiol.* 20 nov 1941;25(2):197-205.
- Global Biotic Interactions. Global Biotic Interactions [Internet]. 2018 [cité 22 août 2018]. Disponible sur: <https://www.globalbioticinteractions.org/?interactionType=eatenBy&sourceTaxon=Atropa%20belladonna>
- Goullé J-P, Pépin G, Dumestre-Toulet V, Lacroix C. Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes : belladone, datura, jusquiame, mandragore. *Ann Toxicol Anal.* 2004;16(1):22-35.
- Gouvernement Princier principauté de Monaco. Intoxications par plantes / Intoxications / Sécurité domestique / Sécurité et prévention / Service Public Particuliers- Monaco [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <https://service-public-particuliers.gouv.mc/Securite-et-prevention/Securite-domestique/Intoxications/Intoxications-par-plantes>
- Grieve M. A Modern Herbal | Nightshade, Deadly [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <https://botanical.com/botanical/mgmh/n/nighde05.html>
- Guillot G, Jean-Emmanuel R. Guide des fruits sauvages. Fruits charnus: Fruits charnus. Éditions Belin; 2014.

- Guillot G, Roché J-E. Guide des fruits sauvages. Fruits charnus. Humensis; 2014.
- Gunatilaka AAL. Natural Products from Plant-associated Microorganisms: Distribution, Structural Diversity, Bioactivity, and Implications of Their Occurrence. *J Nat Prod.* mars 2006;69(3):509-26.
- Hank H, Laslo I, Balvanyos I, Kursinszki I, Kovacs G, Szöke E, et al. EFFECT OF MAGNESIUM ON THE GROWTH AND ALKALOID PRODUCTION OF HAIRY ROOT CULTURES [Internet]. 2003 [cité 16 août 2018]. Disponible sur: [http://www.actahort.org/books/597/597\\_39.htm](http://www.actahort.org/books/597/597_39.htm)
- Harborne JB. Introduction to Ecological Biochemistry. Academic Press; 2014.
- Harrison P, Tattersall J, Gosden E. The presence of atropinesterase activity in animal plasma. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006;373(3):230-6.
- Hartmann T, Witte L, Oprach F, Toppel G. Reinvestigation of the Alkaloid Composition of *Atropa belladonna* Plants, Root Cultures, and Cell Suspension Cultures. *Planta Med.* oct 1986;(5):390-5.
- Heindl S, Binder C, Desel H, Matthies U, Lojewski I, Bandelow B, et al. [Etiology of initially unexplained confusion of excitability in deadly nightshade poisoning with suicidal intent. Symptoms, differential diagnosis, toxicology and physostigmine therapy of anticholinergic syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 10 nov 2000;125(45):1361-5.
- Hortipedia. *Atropa belladonna* [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: [http://fr.hortipedia.com/wiki/Atropa\\_belladonna](http://fr.hortipedia.com/wiki/Atropa_belladonna)
- Ivorra Andrés. *Atropa baetica* [Internet]. 2014 [cité 8 août 2018]. Disponible sur: <http://www.almerinatura.com/joyas/atropa-baetica.html>
- Kaye MD, Rhodes J, Beck P, Sweetnam PM, Davies GT, Evans KT. A controlled trial of glycopyrronium and l-hyoscyamine in the long-term treatment of duodenal ulcer. *Gut.* juill 1970;11(7):559-66.
- Kayser O, Kiderlen AF, Croft SL. Natural products as antiparasitic drugs. *Parasitol Res.* juin 2003;90 Suppl 2:S55-62.
- Kebbas Y. Impact de l'exposition sur la croissance de *Withania frutescens* (solanacées) dans le Nord-ouest algérien. 2 juin 2016;169.
- Khana MB, Harborne JB. Potassium deficiency increases tropane alkaloid synthesis in *Atropa acuminata* via arginine and ornithine decarboxylase levels. *Phytochemistry.* 1 janv 1991;30(11):3559-63.
- Kitamura Y, Tominaga Y, Ikenaga T. Winter Cherry Bugs Feed on Plant Tropane Alkaloids and De-epoxidize Scopolamine to Atropine. *J Chem Ecol.* 1 oct 2004;30(10):2085-90.
- König C. Les cristaux intracellulaires des plantes [Internet]. Futura-Sciences. 2012 [cité 9 août 2018]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/dossiers/botanique-anatomie-vegetale-microscope-781/page/15/>
- Kurian A, Sankar MA. Medicinal Plants. New India Publishing; 2007.

- Lacković Z. « Bunanje »: XX Century Abuse of *Atropa Belladonna* Halucinogenic Berries in Continental Croatia. *Psychiatr Danub.* sept 2017;29(3):379-82.
- Laffargue F, Oudot C, Constanty A, Bedu A, Ketterer-Martinon S. Un cas d'intoxication aiguë par la belladone (*Atropa belladonna*) chez une enfant de 2 ans. [/data/revues/0929693X/v18i2/S0929693X10005099/](#) [Internet]. 3 févr 2011 [cité 1 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/280552>
- Le Driant F. FLOREALPES : *Atropa belladonna* / Belladone / Solanaceae / Fiche détaillée Fleurs des Hautes-Alpes [Internet]. 2015 [cité 28 août 2017]. Disponible sur: [http://www.florealpes.com/fiche\\_belladone.php](http://www.florealpes.com/fiche_belladone.php)
- Le Loiret conseil général. Les plantes d'appartement ou d'extérieur les plus toxiques. :7.
- Massoni J. Phylogénie, datation moléculaire, et évolution florale des Magnoliidae (Angiospermae) [Internet]. Université Paris-Sud; 2014 [cité 16 août 2017]. Disponible sur: [https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/1044699/filename/VD2\\_MASSONI\\_JULIEN\\_11042014\\_Synthese\\_en\\_francais\\_Annexes.pdf](https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/1044699/filename/VD2_MASSONI_JULIEN_11042014_Synthese_en_francais_Annexes.pdf)
- Mazza G. *Atropa belladonna* [Internet]. Monaco Nature Encyclopedia. 2008 [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.monaconatureencyclopedia.com/atropa-belladonna/?lang=fr>
- Minton MM, Barber NA, Gordon LL. Effects of arbuscular mycorrhizal fungi on herbivory defense in two *Solanum* (Solanaceae) species [Internet]. 2016 [cité 21 août 2018]. Disponible sur: <http://www.ingentaconnect.com/content/botbel/plecevo/2016/00000149/00000002/art00003>
- Mohammad Ali SO, El-Hiti SMJ, Rezazadeh S, Yekta M. Effect of potassium with or without micronutrients on plant growth and alkaloids content in deadly nightshade (*Atropa belladonna* L). Part 1. Plant growth and biomass. *Z Arznei- Gewurzpflanzen.* 1 juin 2011;16:70-4.
- Moulton BC, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists, from folklore to pharmacology; finding drugs that actually work in asthma and COPD. *Br J Pharmacol.* mai 2011;163(1):44-52.
- Mózsik G, Hunyady B, Garamszegi M, Németh A, Pakodi F, Vincze A. Dynamism of cytoprotective and antisecretory drugs in patients with unhealed gastric and duodenal ulcers. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994;9 Suppl 1:S88-92.
- Muniz MN. Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs: la (+)-anatoxine-a et la (+/-)-camptothécine. :195.
- Noora H, Shahabivand S, Karimi F, Aghaee A, Asghar Aliloo A. Piriformospora indica affects growth, tropane alkaloids production and gene expression in *Atropa belladonna* L. plantlets. *Janv 2017* [cité 17 août 2018]; Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/315938956\\_Piriformospora\\_indica\\_affects\\_growth\\_tropane\\_alkaloids\\_production\\_and\\_gene\\_expression\\_in\\_Atropa\\_belladonna\\_L\\_plantlets](https://www.researchgate.net/publication/315938956_Piriformospora_indica_affects_growth_tropane_alkaloids_production_and_gene_expression_in_Atropa_belladonna_L_plantlets)
- Nuru A, Hepburn H. POLLEN GRAINS OF SOME POISONOUS BEE PLANTS OF ETHIOPIA [Internet]. ResearchGate. 2001 [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/266867414\\_POLLEN\\_GRAINS\\_OF\\_SOME\\_POISONOUS\\_BEE\\_PLANTS\\_OF\\_ETHIOPIA](https://www.researchgate.net/publication/266867414_POLLEN_GRAINS_OF_SOME_POISONOUS_BEE_PLANTS_OF_ETHIOPIA)
- OMÉDIT Centre. Guide des antidotes d'urgence. 2009;18.

- Ordre national des pharmaciens. Nombre d'officines [Internet]. 2018 [cité 17 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Pharmacie/Cartes-regionales-Officine/Nombre-d-officines>
- Packer M, Brandt JD. Ophthalmology's botanical heritage. *Surv Ophthalmol*. 1 mars 1992;36(5):357-65.
- passeport santé. Belladonna - Utilisation et bienfaits (Belladonna 9CH, Belladonna 5CH) [Internet]. [cité 25 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/MedicamentsHomeopathiques/Fiche.aspx?doc=medicament-homeopathique-belladonna>
- Passiflore2. belladone fleurs très toxique - Photo de Herbarium - Passiflore [Internet]. 2011 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: [http://passiflore2.canalblog.com/albums/herbier/photos/66847621-belladone\\_fleurs.html](http://passiflore2.canalblog.com/albums/herbier/photos/66847621-belladone_fleurs.html)
- Petrishek IA, Lovkova MI, Grinkevich NI, Orlova LP, Poludennyĭ LV. [Effect of cobalt and copper on alkaloid accumulation in *Atropa belladonna* L]. *Izv Akad Nauk SSSR Biol*. déc 1983;(6):879-87.
- Pharmacien Giphar. BELLADONNA [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 25 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.pharmacienghiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-homeopathie/belladonna>
- Pinto C, Salinas S, Flores-Prado L, Echeverría J, Niemeyer H. Sequestration of tropane alkaloids from *Brugmansia suaveolens* (Solanaceae) by the treehopper *Alchisme grossa* (Hemiptera: Membracidae). *Biochem Syst Ecol*. 30 juin 2016;66:161-5.
- Piroux A. Evolution des classifications botaniques: utilitaires, morphologiques, phylogéniques. [Internet]. DESS Ingénierie documentaire, Lyon; 2002 [cité 15 août 2017]. Disponible sur: <http://enssibal.enssib.fr/bibliotheque/documents/dessid/rrbpiroux.pdf?q=bibliotheque/documents/dessid/rrbpiroux.pdf>
- Plantes toxiques notion essentielles. Conduite à tenir en cas d'intoxication, les questions à poser avant d'appeler les secours. 23 sept 2005 [cité 17 nov 2018]; Disponible sur: [floronet.pagesperso-orange.fr/gene/tox/tox2.htm#Conduite](http://floronet.pagesperso-orange.fr/gene/tox/tox2.htm#Conduite)
- Portal Nacional De Biodiversidad Costarricense. *Acnistus arborescens* (L.) Schltldl. [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <http://ecobiosis.museocostarica.go.cr/especies/ficha/1/12200>
- Qahtani NHA, Hajeri FA. The effect of hyoscine butylbromide in shortening the first stage of labor: A double blind, randomized, controlled, clinical trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:495-500.
- Rajput H. Effects of *Atropa belladonna* as an Anti-Cholinergic. *Nat Prod Chem Res* [Internet]. 2014 [cité 6 oct 2018];1(1). Disponible sur: <http://www.esciencecentral.org/journals/effects-of-atropa-belladonna-as-an-anti-cholinergic-2329-6836.1000104.php?aid=11306>
- Rameau J-C, Mansion D, Dumé G. Flore forestière française: Plaines et collines. Forêt privée française; 1989.
- Rey-Giraud G. Contribution à l'étude chimique et toxicologique de solanacées responsables d'appels au centre antipoison et de toxicovigilance de Toulouse. 15 juin 2018;241.

- Rosenbaum RB. Understanding Parkinson's Disease: A Personal and Professional View. Greenwood Publishing Group; 2006.
- Roussel A. *Atropa belladonna*, une nouvelle plante hôte sauvage pour la mouche invasive *Drosophila suzukii*. 16 sept 2015;65.
- Roux C. Végétation défectueuse et chlorose des plantes silicoles en sols calcaires. Publ Société Linn Lyon. 1900;46(1):87-98.
- Royal Botanic Gardens kew. State of the World's Plants report launched: From sweet potatoes to orchids | Kew [Internet]. 2016 [cité 15 août 2017]. Disponible sur: <https://www.kew.org/about-our-organisation/press-media/press-releases/state-of-the-worlds-plants-report-launched-from>
- Sauquet H, Plantefol L. BOTANIQUE (HISTOIRE DE LA), Les origines de la botanique - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/botanique-histoire-de-la/1-les-origines-de-la-botanique/>
- Sawin PB, Glick D. Atropinesterase, a Genetically Determined Enzyme in the Rabbit. Proc Natl Acad Sci. 1 févr 1943;29(2):55-9.
- Schermeister LJ, Crane FA, Voigt RF. Growth and Differentiation of *Atropa belladonna* L. as Affected by Different Sources of Nitrogen - ScienceDirect [Internet]. 1960 [cité 8 août 2018]. (Journal of the American Pharmaceutical Association; vol. 49). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095955315363629>
- Schmidt BM, Cheng DMK. Ethnobotany: A Phytochemical Perspective. John Wiley & Sons; 2017.
- Scholtus V. L'énurésie. 4 juill 2001;63.
- Schuler MA. The role of cytochrome P450 monooxygenases in plant-insect interactions. Plant Physiol. déc 1996;112(4):1411-9.
- Servais P, Seba P. <http://www.tilo-botanica.eu/espece-i-m/mandragora-officinarum.html> [Internet]. 2018 [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.tilo-botanica.eu/espece-i-m/mandragora-officinarum.html>
- Spichiger R-E, Savolainen VV, Figeat-Hug M, Jeanmonod D. Botanique systématique des plantes à fleurs: une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées et tropicales. PPUR presses polytechniques; 2002.
- Stephenson J, Churchill JM. Medical Botany; Or, Illustrations and Descriptions of the Medicinal Plants of the London, Edinburgh, and Dublin Pharmacopoeias: Comprising a Popular and Scientific Account of Poisonous Vegetables that are Indigenous to Great Britain. J. Churchill; 1834.
- Szumliński KK, Maisonneuve IM, Glick SD. Iboga interactions with psychomotor stimulants: panacea in the paradox? Toxicon Off J Int Soc Toxinology. janv 2001;39(1):75-86.
- Tela Botanica. eFlore – Tela Botanica [Internet]. 2019 [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>

- Tircis. Belladone (feuilles) [Internet]. 2012 [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.visoflora.com/photos-nature/photo-belladone-feuilles.html>
- Toxiplante. Atropa belladonna L. [Internet]. [cité 22 sept 2018a]. Disponible sur: <https://www.toxiplante.fr/monographies/belladone.html>
- Toxiplante. Datura stramonium L. [Internet]. [cité 28 mars 2019b]. Disponible sur: <https://www.toxiplante.fr/monographies/datura.html>
- Toxiplante. Physalis alkekengi L. [Internet]. [cité 28 mars 2019c]. Disponible sur: <https://www.toxiplante.fr/monographies/alkekenge.html>
- Trillaud-Geyl C, Barrier Battut I, Marnay L. Les plantes d'Europe nuisibles aux chevaux [Internet]. Les Haras nationaux. 2016 [cité 21 août 2018]. Disponible sur: <http://www.haras-nationaux.fr/information/accueil-equipaedia/alimentation/les-aliments/plantes-nuisibles.html?type=12&L=0>
- Tsai TH, Lee TF, Chen CF, Wang LC. Thermoregulatory effects of alkaloids isolated from Wu-chu-yu in afebrile and febrile rats. *Pharmacol Biochem Behav.* févr 1995;50(2):293-8.
- Tully C. Belladone, morelle endormante – Les Portes du Sidh [Internet]. 2014 [cité 21 août 2017]. Disponible sur: <http://www.le-sidh.org/wicca/pratiques-rituelles-sorcieres/plantes-sorcieres/belladone-morelle-endormante/>
- Ulbricht C, Basch E, Hammerness P, Vora M, Wylie J, Woods J. An Evidence-Based Systematic Review of Belladonna by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother.* 26 mai 2005;4(4):61-90.
- Universalis E. ATROPINE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 6 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/atropine/>
- UpToDate. Anticholinergic poisoning [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/anticholinergic-poisoning>
- Uri Lloyd J, Wickes Felter H. Henriette's Herbal Homepage [Internet]. 1898 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.henriettes-herb.com/eclectic/kings/atropa.html>
- U.S Food & Drug Administration. FDA warns consumers about homeopathic teething products [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm523936.htm>
- USPO Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine. Bilan de médication, parution au Journal Officiel du 16 mars 2018 | USPO [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.uspo.fr/bilan-de-medication-parution-au-journal-officiel-du-16-mars-2018/>
- Vernier F. Histoire de la systématique botanique [Internet]. 2009. Disponible sur: [http://www.floraine.net/fileadmin/floraine/Publications/LASER/Laser\\_4.pdf](http://www.floraine.net/fileadmin/floraine/Publications/LASER/Laser_4.pdf)
- Vidal. SCOPODERM TTS 1 mg/72 h disp transderm - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2018 [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: [http://evidal.vidal.fr/medicament/scopoderm\\_tts\\_1\\_mg\\_72\\_h\\_disp\\_transderm-14853.html](http://evidal.vidal.fr/medicament/scopoderm_tts_1_mg_72_h_disp_transderm-14853.html)

- Vidal. SCOBUREN 20 mg/ml sol inj en ampoule - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 11 oct 2018].  
Disponible sur:  
[http://evidal.vidal.fr/medicament/scoburen\\_20\\_mg\\_ml\\_sol\\_inj\\_en\\_ampoule-14852.html](http://evidal.vidal.fr/medicament/scoburen_20_mg_ml_sol_inj_en_ampoule-14852.html)
- Visioncritical. Image et attachement des Français à la profession de pharmacien. 10 nov 2009;22.
- Wikipedia. Belladone. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 21 août 2017]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Belladone&oldid=138566296>
- Wikipédia. Histoire de la botanique. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 15 août 2017]. Disponible sur:  
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histoire\\_de\\_la\\_botanique&oldid=139384086](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histoire_de_la_botanique&oldid=139384086)
- Wikipedia. Atropa baetica. In: Wikipedia [Internet]. 2018. Disponible sur:  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Atropa\\_baetica](https://en.wikipedia.org/wiki/Atropa_baetica)
- Wikipédia. Atropine. In: Wikipédia [Internet]. 2018a [cité 13 sept 2018]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Atropine&oldid=150226265>
- Wikipédia. Donnatal. In: Wikipedia [Internet]. 2018b [cité 25 oct 2018]. Disponible sur:  
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Donnatal&oldid=861779238>
- Yu S, Doran PM. Oxygen requirements and mass transfer in hairy-root culture. *Biotechnol Bioeng.* 1 oct 1994;44(8):880-7.
- Zhang L, Ding R, Chai Y, Bonfill M, Moyano E, Oksman-Caldentey K-M, et al. Engineering tropane biosynthetic pathway in *Hyoscyamus niger* hairy root cultures. *Proc Natl Acad Sci.* 27 avr 2004;101(17):6786-91.
- Ziska LH, Emche SD, Johnson EL, George K, Reed DR, Sicher RC. Alterations in the production and concentration of selected alkaloids as a function of rising atmospheric carbon dioxide and air temperature: implications for ethno-pharmacology. *Glob Change Biol.* 1 oct 2005;11(10):1798-807.
- Zylberberg S. Les trois Parques ou les Moires [Internet]. JeRetiens - Comprendre, apprendre, réviser. 2014 [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <https://jeretiens.net/les-trois-parques-ou-les-moires/>

## ANNEXES

**Tableau 1** : Tableau représentant les relevés botaniques comportant *Atropa* avec le nom des auteurs et les mots clef qui ont un impact sur son écosystème.

<b>Nom de l'article comportant <i>Atropa</i></b>	<b>Noms des auteurs</b>	<b>Ce qui influence son écosystème</b>
The effect of nitrate and ammonium concentrations on growth and alkaloid accumulation of <i>Atropa belladonna</i> hairy roots	Bensaddek L, Gillet F, Saucedo JEN, Fliniaux M-A	Nitrate, ammonium
Potassium deficiency increases tropane alkaloid synthesis in <i>Atropa acuminata</i> via arginine and ornithine decarboxylase levels	Khana MB, Harborne JB	Potassium
Influence of the temperature on growth and alkaloid content of first-year <i>Atropa belladonna</i> L.	Elzenga G, Smeets J, De Bruyn J	Temperature
Study on the germination of <i>Atropa belladonna</i> L. seeds	Genova E, Komitska G, Beeva Y.	Temperature, acide gibbérellique
In-vitro Studies on the Germination of <i>Atropa belladonna</i> seeds under Different Conditions	Asha Rani N, Prasad M	pH
Role of putrescine in salt tolerance of <i>Atropa belladonna</i> plant	Ali RM	Salt, putrescine
Effect of Magnesium on the Growth and Alkaloid Production of Hairy Root Cultures	Hank H, Laslo I, Balvanyos I, Kursinszki I, Kovacs G, Szöke E	Magnesium
Effect of potassium with or without micronutrients on plant growth and alkaloids content in deadly nightshade ( <i>Atropa bella-donna</i> L). Part 1. Plant growth and biomass	Mohammad Ali SO, El-Hiti SMJ, Rezazadeh S, Yekta M	Potassium, micronutrient
Effect of potassium with or without micronutrients on plant growth and alkaloid content in deadly nightshade ( <i>Atropa bella donna</i> L.): Part 2: Alkaloid content (hyoscyamine, scopolamine and atropine)	Ali SOM, Rezazadeh S, Al-Hiti SMJ, Ghasimi W	Potassium, micronutrient
Effect of cobalt and copper on alkaloid accumulation in <i>Atropa belladonna</i> L	Petrishek IA, Lovkova MI, Grinkevich NI, Orlova LP, Poludennyĭ LV	Cobalt and copper
Salinity Attenuates Nickel-Accumulating Capacity of <i>Atropa belladonna</i> L. Plants	Stetsenko LA, Kozhevnikova AD, Kartashov AV	Salinity, nickel
<i>Atropa belladonna</i> , une nouvelle plante hôte sauvage pour la mouche invasive <i>Drosophila suzukii</i>	Roussel Agathe	<i>Drosophila suzukii</i> , fruit

ARQUINET MANON

**ÉCOLOGIE, UTILISATIONS ET RISQUES SANITAIRES ASSOCIÉS À LA  
BELLADONE : *Atropa belladonna* L.**

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE UNIVERSITÉ DE PICARDIE  
JULES VERNE

2019

**Mots clés :** *Atropa belladonna*, belladone, solanacées, alcaloïdes tropaniques, écologie, hyoscyamine, atropine, scopolamine, cytochrome P 450, utilisation belladone, homéopathie, intoxication, traitement, anticholinergiques, antidote, mesures à prendre face à une intoxication

**Résumé :** La belladone, *Atropa belladonna*, est une plante herbacée vivace de la famille des Solanacées. Elle se retrouve rarement en France et se situe en majorité vers l'Est du pays. De nombreux facteurs environnementaux abiotiques et biotiques influencent les populations de cette espèce. Ils ont surtout un impact sur la croissance, la teneur en alcaloïdes et la dispersion de la plante. Malgré sa toxicité, certains animaux comme le lapin et les insectes ont développé des mécanismes de détoxification contre les composés toxiques. La belladone est constituée d'alcaloïdes tropaniques, dont l'hyoscyamine, l'atropine et la scopolamine. À partir de ces composés plusieurs applications thérapeutiques ont été relevées. Notre modèle d'étude est aussi apprécié pour un usage homéopathique. Il est important pour le pharmacien de connaître les symptômes d'une intoxication par *Atropa belladonna* et les mesures à prendre face à une intoxication.

**JURY :**

Président :

Mme Sylvie Baltora

Membres :

Mme Théodora Popovici

M Olivier Chabrierie

Mme Constance Lechevalier