

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

**THESE 2018 TOU3 2027**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

Gentiane REY-GIRAUD

**CONTRIBUTION A L'ETUDE CHIMIQUE ET TOXICOLOGIQUE DE  
SOLANACEES RESPONSABLES D'APPELS AU CENTRE ANTIPOISON ET  
DE TOXICOVIGILANCE DE TOULOUSE**

Le 15 juin 2018

Directeur de thèse : EL BABILI Fatiha  
Co-directeur de thèse : AMOUROUX Noël

**JURY**

Président : Mme. BAZIARD Geneviève  
1<sup>er</sup> assesseur : Mme. EL BABILI Fatiha  
2<sup>ème</sup> assesseur : M. AMOUROUX Noël  
3<sup>ème</sup> assesseur : M. BENAZET Bernard

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 08 janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| M. BENOIST H.    | Immunologie          |
| M. BERNADOU J.   | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie          |
| M. CHAVANT L.    | Mycologie            |
| M. MOULIS C.     | Pharmacognosie       |
| M. ROUGE P.      | Biologie Cellulaire  |
| M. SIE P.        | Hématologie          |

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

|                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M.          | Immunologie               |
| M. CHATELUT E.         | Pharmacologie             |
| M. FAVRE G.            | Biochimie                 |
| Mme GANDIA P.          | Pharmacologie             |
| M. PARINI A.           | Physiologie               |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C.          | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A.         | Pharmacologie             |
| Mme SALLERIN B.        | Pharmacie Clinique        |
| M. VALENTIN A.         | Parasitologie             |

**Universitaires**

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BARRE A.              | Biologie                 |
| Mme BAZIARD G.            | Chimie pharmaceutique    |
| Mme BENDERBOUS S.         | Mathématiques – Biostat. |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique     |
| Mme COUDERC B.            | Biochimie                |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie              |
| Mme SIXOU S.              | Biochimie                |
| M. FABRE N.               | Pharmacognosie           |
| M. GAIRIN J-E.            | Pharmacologie            |
| Mme GIROD-FULLANA S.      | Pharmacie Galénique      |
| Mme MULLER-STAU MONT C.   | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F.             | Chimie analytique        |
| M. SALLES B.              | Toxicologie              |
| M. SEGUI B.               | Biologie Cellulaire      |
| M. SOUCHARD J-P.          | Chimie analytique        |
| Mme TABOULET F.           | Droit Pharmaceutique     |
| M. VERHAEGHE P.           | Chimie Thérapeutique     |

## Maîtres de Conférences des Universités

| Hospitalo-Universitaires |                      | Universitaires              |                           |
|--------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| M. CESTAC P.             | Pharmacie Clinique   | Mme ARELLANO C. (*)         | Chimie Thérapeutique      |
| Mme DE MAS MANSAT V. (*) | Hématologie          | Mme AUTHIER H.              | Parasitologie             |
| Mme JULLARD-CONDAT B.    | Droit Pharmaceutique | M. BERGE M. (*)             | Bactériologie - Virologie |
| M. PUISSET F.            | Pharmacie Clinique   | Mme BON C.                  | Biophysique               |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C.   | Pharmacie Clinique   | M. BOUJILA J. (*)           | Chimie analytique         |
| Mme SERONIE-VIVIEN S.    | Biochimie            | Mme BOUTET E. (*)           | Toxicologie - Sémiologie  |
| Mme THOMAS F. (*)        | Pharmacologie        | M. BROUILLET F.             | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme CABOU C.                | Physiologie               |
|                          |                      | Mme CAZALBOU S. (*)         | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme CHAPUY-REGAUD S.        | Bactériologie - Virologie |
|                          |                      | Mme COLACIOS-VIATGE C.      | Immunologie               |
|                          |                      | Mme COSTE A. (*)            | Parasitologie             |
|                          |                      | M. DELCOURT N.              | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme DERAEEVE C.             | Chimie Thérapeutique      |
|                          |                      | Mme ECHINARD-DOUIN V.       | Physiologie               |
|                          |                      | Mme EL GARAH F.             | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme EL HAGE S.              | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme FALLONE F.              | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme FERNANDEZ-VIDAL A.      | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme HALOVA-LAJOIE B.        | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme JOUANJUS E.             | Pharmacologie             |
|                          |                      | Mme LAJOIE-MAZENC I.        | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme LEFEVRE L.              | Physiologie               |
|                          |                      | Mme LE LAMER A-C.           | Pharmacognosie            |
|                          |                      | M. LEMARIE A.               | Biochimie                 |
|                          |                      | M. MARTI G.                 | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme MIREY G. (*)            | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme MONFERRAN S.            | Biochimie                 |
|                          |                      | M. Olichon A.               | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*) | Chimie Analytique         |
|                          |                      | M. SAINTE-MARIE Y.          | Physiologie               |
|                          |                      | M. STIGLIANI J-L.           | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | M. SUDOR J. (*)             | Chimie Analytique         |
|                          |                      | Mme TERRISSE A-D.           | Hématologie               |
|                          |                      | Mme TOURRETTE-DIALO A.      | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme VANSTEELANDT M.         | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme WHITE-KONING M. (*)     | Mathématiques             |

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

| Assistants Hospitalo-Universitaires |                      |
|-------------------------------------|----------------------|
| Mme COOL C.                         | Physiologie          |
| M. MOUMENI A.                       | Biochimie            |
| M. METSU D.                         | Pharmacologie        |
| Mme PALUDETTO M.N.                  | Chimie thérapeutique |
| M. PAGES A.                         | Pharmacie Clinique   |
| M. PERES M.                         | Immunologie          |
| Mme SALABERT A.S                    | Biophysique          |

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Geneviève Baziard, je vous remercie d'avoir accepté de lire mon long travail, de diriger ce jury ainsi que de la curiosité de votre laboratoire concernant les plantes.

A ma directrice de thèse, la docteure Fatiha El Babili, un grand merci pour votre gentillesse, votre écoute, vos idées, votre expérience et votre disponibilité. Vous avez su me remettre sur le bon chemin lorsque je m'égarais dans les méandres de cette thèse et votre aide m'a été très précieuse. La botanique a changé ma vie, merci de m'avoir appris à l'aimer lors des enseignements à la faculté.

Au docteur Noël Amouroux, je vous remercie infiniment de m'avoir si bien accueillie au centre antipoison et d'avoir pris le temps de partager avec moi vos connaissances. Vous êtes un très grand pharmacien et je suis heureuse d'avoir eu la chance de croiser votre chemin.

A Monsieur Bernard Bénazet, mon ancien maître de stage. Je ne vous remercierai jamais assez pour m'avoir enseigné votre belle vision de notre métier et avoir su me guider dans mon exercice débutant. Votre gentillesse, vos compétences et votre empathie me rappellent, chaque jour travaillé, ce qui fait un bon pharmacien et me pousse à être meilleure.

A toute l'équipe de la pharmacie Bénazet, un profond merci pour m'avoir presque tout appris. A Monsieur Damy, pour votre humour et vos connaissances pointues. A Mona (et à ton petit loulou !), pour toutes les formations et conseils que tu m'as données et pour ton amitié et soutien si précieux. A Sarah, nous avons débuté en même temps nos métiers (et nous avons parfois galéré ensemble !), merci pour ton soutien et ta bonne humeur. A nos thés du matin et nos goûters de l'après-midi ainsi que nos repas au Carthel !

A vous, les filles de la Marqueille, Marie, Ambrou, Julie, Mél et Marina, pour votre amitié, votre motivation, nos fous rires ainsi que pour m'avoir parfois rassurée quand je me questionnais.

Aux Pharma Girls, Marlou, Caro, Mélanie, Marina, Irina et Sarah, pour nos longues années d'études où, malgré les difficultés, on s'est toujours entraïdées et bien marrées ! Merci pour votre soutien, nos repas et soirées et pour tout ce qui reste à venir !

A mes (anciens) collocs et vieux amis, Sarah et Vincent, pour m'avoir supportée pendant toutes ces années et soutenue pendant ces études. Merci aussi à toi, Pauline, pour ton amitié (même si un océan nous sépare) et pour nos conversations enthousiastes, parfois absurdes !

A tous mes amis du lycée, Sarah, Vincent, Aurélien, Marina, Magali et Marie ; deux belles années passées ensemble cinq jours sur sept et depuis, que de chemin parcouru ! Je suis la dernière (ou presque, hein Vincent !) à terminer mes études ; la vraie vie commence !

A toi Pauline, mon amie d'enfance. Malgré nos parcours différents, nous n'avons jamais cessé de bien nous entendre et de partager ensemble nos expériences ; j'espère que cela durera encore longtemps !

A Laëti, pour nos bons moments passés au collège, au tir à l'arc, au TGS et lors de multiples soirées, on s'est toujours bien amusées ensemble !

A Lucile et Marie, amies de colo de longue date, pour nos voyages ensemble et nos longues conversations, quand nous commençons à parler, on ne peut plus nous arrêter !

A Romain et Audrey, et à vos quatre adorables petits mioches, pour tout votre soutien, votre présence et votre affection. Vous êtes comme ma famille à présent.

A toi Nounou, j'aurais aimé que tu puisses être présente à ma thèse. Tu ne m'as jamais oubliée pendant toutes ces années, je te remercie du fond du cœur. Je sais que tu étais fière de ce que je suis devenue.

A mes parents, merci infiniment de votre amour et de votre écoute, pendant ces années d'études. J'espère être digne de la manière dont vous m'avez élevée et aimée et que vous êtes fiers de moi et de ce que je deviens. Je vous aime.

A mes frères, pour leur amour et humour et, même si parfois on se dispute ou on s'exaspère, je vous aime de tout mon cœur.

A ma marraine, merci pour tout ce que tu fais pour moi et pour tout ce que tu m'apprends.

A mes cousines, pour tous ces bons moments passés ensemble. Nanou, tu es toujours là, depuis toutes petites (nous passions des heures à jouer aux comptables ou aux animaux de la jungle !), tu me conseilles et me soutiens en toutes circonstances. Pauline, merci pour ton écoute et nos conversations souvent improbables (mais géniales, avouons-le).

A vous trois, à tonton, Pierre, Stéphanie et les petits, pour toutes les merveilleuses soirées que l'on passe ensemble.

A Pépé et Mémé, j'espère que vous êtes fiers de ce que je suis devenue. Vous me manquez toujours autant.

A ma famille, vous êtes beaucoup trop nombreux pour que je puisse tous vous citer, merci pour votre soutien et pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

Enfin, à toi mon cœur, merci pour ton soutien aveugle et sans faille depuis toutes ces années, pour avoir supporté ma mauvaise humeur pendant mes révisions, pour me pousser à m'accomplir, pour être fier de moi, pour nos moments de complicité et pour toute ta tendresse et ton amour. Je t'Aime.

# TABLE DES MATIERES

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| REMERCIEMENTS .....                                                                  | 5  |
| TABLE DES MATIERES .....                                                             | 9  |
| LISTE DES ABREVIATIONS .....                                                         | 12 |
| LISTE DES DOCUMENTS .....                                                            | 13 |
| LISTE DES TABLEAUX .....                                                             | 14 |
| LISTE DES GRAPHIQUES .....                                                           | 15 |
| LISTE DES PHOTOGRAPHIES.....                                                         | 16 |
| LISTE DES ANNEXES .....                                                              | 18 |
| INTRODUCTION .....                                                                   | 19 |
| PARTIE I : SOLANACEES ET INTOXICATIONS – GENERALITES .....                           | 21 |
| 1. LES SOLANACEES DANS L’HISTOIRE .....                                              | 21 |
| 1.1. L’Antiquité .....                                                               | 21 |
| 1.2. Le Moyen-âge .....                                                              | 21 |
| 1.3. Renaissance et époque moderne.....                                              | 22 |
| 1.4. L’époque contemporaine.....                                                     | 23 |
| 2. LES SOLANACEES : PLACE ET COMPOSITION DE LA FAMILLE.....                          | 24 |
| 2.1. Généralités sur les Solanacées.....                                             | 24 |
| 2.2. Place des Solanacées dans le règne végétal .....                                | 24 |
| 2.3. Classification phylogénétique des Solanacées.....                               | 26 |
| 3. LES CENTRES ANTIPOISON .....                                                      | 32 |
| 3.1. Généralités .....                                                               | 32 |
| 3.2. Présentation et rôles de Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) ..... | 33 |
| 3.3. Prise en charge générale d’une intoxication.....                                | 35 |
| 3.3.1 Conduite à tenir avant l’appel.....                                            | 35 |
| 3.3.2. Prise en charge du patient à l’appel.....                                     | 35 |
| 3.3.3. Prise en charge à l’hôpital.....                                              | 36 |
| 3.3.3.1. Décontamination digestive .....                                             | 36 |
| 3.3.3.2. Suivi de l’intoxication et traitement symptomatique.....                    | 37 |
| 3.3.3.3. Les antidotes .....                                                         | 38 |
| 4. LES INTOXICATIONS PAR LES PLANTES .....                                           | 38 |
| 4.1. Généralités .....                                                               | 38 |
| 4.2. Conduite à tenir et prise en charge.....                                        | 40 |
| 4.3.1. Exposition cutanée.....                                                       | 40 |
| 4.3.2. Exposition oculaire.....                                                      | 42 |
| 4.3.3. Exposition buccale .....                                                      | 42 |
| 4.3.4. Exposition orale .....                                                        | 43 |
| PARTIE II : ETUDE CHIMIQUE ET TOXICOLOGIQUE DES SOLANACEES.....                      | 45 |
| 1. ESPECES CHIMIQUES DES SOLANACEES.....                                             | 45 |
| 1.1. Les alcaloïdes.....                                                             | 45 |
| 1.1.1. Alcaloïdes esters de la série tropanique .....                                | 45 |
| 1.1.1.1. Généralités .....                                                           | 45 |
| 1.1.1.2. Atropine / hyoscyamine et scopolamine.....                                  | 46 |
| 1.1.1.2.1. Historique.....                                                           | 46 |

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1.1.2.2. Pharmacodynamie .....                                               | 47 |
| 1.1.1.2.3. Atropine – Hyoscyamine .....                                        | 47 |
| 1.1.1.2.3.1. Présentation de la molécule .....                                 | 47 |
| 1.1.1.2.3.2. Pharmacocinétique de l'atropine .....                             | 48 |
| 1.1.1.2.3.3. Effets indésirables et effets toxiques de l'atropine .....        | 48 |
| 1.1.1.2.3.4. Doses toxiques de l'atropine .....                                | 50 |
| 1.1.1.2.3.5. Utilisations et contre-indications de l'atropine .....            | 51 |
| 1.1.1.2.4. Scopolamine .....                                                   | 52 |
| 1.1.1.2.4.1. Présentation de la molécule .....                                 | 52 |
| 1.1.1.2.4.2. Pharmacocinétique de la scopolamine .....                         | 52 |
| 1.1.1.2.4.3. Effets indésirables et effets toxiques de la scopolamine .....    | 52 |
| 1.1.1.2.4.4. Doses toxiques de la scopolamine .....                            | 53 |
| 1.1.1.2.4.5. Utilisations et contre-indications de la scopolamine .....        | 54 |
| 1.1.1.2.5. Sources de l'atropine/hyoscyamine et de la scopolamine .....        | 55 |
| 1.1.1.2.6. Prise en charge de l'intoxication aux alcaloïdes atropiniques ..... | 55 |
| 1.1.1.3. Autres alcaloïdes dérivés du tropane .....                            | 61 |
| 1.1.1.3.1. Schizanthines .....                                                 | 62 |
| 1.1.1.3.2. Anisodamine et anisodine .....                                      | 62 |
| 1.1.1.3.3. Calystegines .....                                                  | 62 |
| 1.1.1.3.4. Norhyoscyamine et noratropine .....                                 | 63 |
| 1.1.2. Alcaloïdes stéroïdiques ou glycoalcaloïdes .....                        | 63 |
| 1.1.2.1. Généralités .....                                                     | 63 |
| 1.1.2.2. Présentation et rôles pour la plante des glycoalcaloïdes .....        | 64 |
| 1.1.2.3. Détail des différents alcaloïdes stéroïdiques .....                   | 64 |
| 1.1.2.4. Propriétés des glycoalcaloïdes .....                                  | 65 |
| 1.1.2.4.1. Propriétés physiques et chimiques des glycoalcaloïdes .....         | 65 |
| 1.1.2.4.2. Pharmacodynamie des glycoalcaloïdes .....                           | 66 |
| 1.1.2.4.3. Pharmacocinétique des glycoalcaloïdes .....                         | 67 |
| 1.1.2.4.4. Propriétés physiologiques des glycoalcaloïdes .....                 | 67 |
| 1.1.2.4.4.1. Activité anticancéreuse des glycoalcaloïdes .....                 | 68 |
| 1.1.2.4.4.2. Activité antibiotique des glycoalcaloïdes .....                   | 69 |
| 1.1.2.4.4.3. Autres effets des glycoalcaloïdes .....                           | 69 |
| 1.1.2.5. Toxicité des glycoalcaloïdes .....                                    | 69 |
| 1.1.2.5.1. Généralités .....                                                   | 69 |
| 1.1.2.5.2. Effets dose-réponse et doses toxiques .....                         | 70 |
| 1.1.2.5.3. Symptomatologie de l'intoxication aux glycoalcaloïdes .....         | 70 |
| 1.1.2.5.4. Données de tératogénicité et de mutagénicité .....                  | 71 |
| 1.1.2.6. Prise en charge de l'intoxication aux glycoalcaloïdes .....           | 72 |
| 1.1.2.7. Prévention de l'intoxication aux glycoalcaloïdes .....                | 73 |
| 1.1.3. Alcaloïdes dérivés de l'acide nicotinique (issu de la pyridine) .....   | 73 |
| 1.1.3.1. Généralités .....                                                     | 73 |
| 1.1.3.2. La nicotine .....                                                     | 73 |
| 1.1.3.2.1. Historique .....                                                    | 73 |
| 1.1.3.2.2. Présentation de la molécule .....                                   | 74 |
| 1.1.3.2.3. Pharmacodynamie de la nicotine .....                                | 74 |
| 1.1.3.2.4. Pharmacocinétique de la nicotine .....                              | 74 |
| 1.1.3.2.5. Toxicologie de la nicotine .....                                    | 75 |
| 1.1.3.2.5.1. Symptomatologie de l'intoxication aiguë .....                     | 75 |
| 1.1.3.2.5.2. Maladie du tabac vert – Green tobacco sickness .....              | 76 |
| 1.1.3.2.5.3. Exposition chronique .....                                        | 77 |
| 1.1.3.2.5.4. Doses toxiques .....                                              | 77 |
| 1.1.3.2.6. Prise en charge de l'intoxication à la nicotine .....               | 78 |
| 1.1.3.2.7. Utilisations de la nicotine .....                                   | 78 |
| 1.1.3.3. Anabasine .....                                                       | 79 |
| 1.1.3.3.1. Généralités et présentation de la molécule .....                    | 79 |

|                                                                                                          |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1.1.3.3.2. Pharmacologie de l'anabasine.....                                                             | 79         |
| 1.1.3.3.3. Toxicologie de l'anabasine .....                                                              | 80         |
| 1.1.3.3.4. Prise en charge de l'intoxication à l'anabasine .....                                         | 80         |
| 1.1.4. Alcaloïdes de la famille des vanilloïdes .....                                                    | 80         |
| 1.1.4.1. Capsaïcinoïdes et capsinoïdes.....                                                              | 80         |
| 1.1.4.2. Présentation de la capsaïcine.....                                                              | 81         |
| 1.1.4.3. Pharmacodynamie de la capsaïcine .....                                                          | 82         |
| 1.1.4.4. Pharmacocinétique de la capsaïcine .....                                                        | 83         |
| 1.1.4.5. Propriétés et utilisations thérapeutiques de la capsaïcine .....                                | 84         |
| 1.1.4.6. Propriétés thérapeutiques de la capsaïcine en recherche .....                                   | 85         |
| 1.1.4.7. Autres utilisations de la capsaïcine .....                                                      | 85         |
| 1.1.4.8. Effets indésirables de la capsaïcine .....                                                      | 86         |
| 1.2. Caroténoïdes et lycopène .....                                                                      | 87         |
| 1.2.1. Caroténoïdes.....                                                                                 | 87         |
| 1.2.1.1. Généralités .....                                                                               | 87         |
| 1.2.1.2. Structure chimique et fonctions des caroténoïdes .....                                          | 87         |
| 1.2.1.3. Utilisations des caroténoïdes .....                                                             | 88         |
| 1.2.2. Le lycopène .....                                                                                 | 88         |
| 1.2.2.1. Généralités .....                                                                               | 88         |
| 1.2.2.2. Présentation de la molécule .....                                                               | 89         |
| 1.2.2.3. Pharmacologie du lycopène .....                                                                 | 89         |
| 1.2.2.4. Propriétés du lycopène .....                                                                    | 90         |
| 1.3. Autres composés chimiques des Solanacées .....                                                      | 91         |
| 1.3.1. Withastéroïdes.....                                                                               | 91         |
| 1.3.1.1. Généralités .....                                                                               | 91         |
| 1.3.1.2. Présentation des molécules .....                                                                | 91         |
| 1.3.1.3. Pharmacologie des withastéroïdes .....                                                          | 91         |
| 1.3.1.4. Toxicologie des withastéroïdes .....                                                            | 92         |
| 1.3.1.5. Utilisation des withastéroïdes.....                                                             | 92         |
| 1.3.2. La vitamine D et ses dérivés.....                                                                 | 92         |
| 1.3.2.1. Généralités .....                                                                               | 92         |
| 1.3.2.2. Pharmacologie des vitamines D .....                                                             | 92         |
| 1.3.2.3. Toxicologie de la vitamine D et de ses dérivés.....                                             | 93         |
| 1.3.2.4. Utilisations de la vitamine D et de ses dérivés .....                                           | 93         |
| 2. STATISTIQUES GENERALES DES INTOXICATIONS AUX SOLANACEES AU CAPTV DE TOULOUSE ENTRE 2012 ET 2016 ..... | 94         |
| 2.1. Préambule .....                                                                                     | 94         |
| 2.2. Répartition des espèces dans les intoxications et évolution entre 2012 et 2016 .....                | 94         |
| 2.3. Intoxications chez les enfants.....                                                                 | 96         |
| 2.4. Répartition mensuelle et journalière des cas d'intoxications .....                                  | 98         |
| 2.5. Profil des appelants .....                                                                          | 99         |
| 2.6. Lieux d'intoxications .....                                                                         | 100        |
| 2.7. Méthodes d'identification de la plante en cause.....                                                | 101        |
| 2.8. Gravité et prise en charge des intoxications.....                                                   | 101        |
| <b>PARTIE III : ETUDES EXPERIMENTALES ET METHODOLOGIE .....</b>                                          | <b>105</b> |
| 1. ENQUETE STATISTIQUE AU CENTRE ANTIPOISON DE TOULOUSE .....                                            | 105        |
| 1.1. Elaboration d'un fichier Excel .....                                                                | 105        |
| 1.2. Récolte des données et utilisation du SICAP .....                                                   | 105        |
| 1.3. Exploitation des données et éditions de graphiques .....                                            | 106        |
| 2. TESTS D'HISTO-LOCALISATION DES ALCALOÏDES .....                                                       | 106        |
| 2.1. Récolte des échantillons .....                                                                      | 107        |
| 2.2. Protocoles d'histo-localisation.....                                                                | 107        |
| 2.3. Etude des coupes et prise de clichés.....                                                           | 108        |

|                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.4. Remaniement des clichés .....                                   | 108        |
| <b>PARTIE IV : FICHES TOXICOLOGIQUES ET FICHES SYNTHETIQUES.....</b> | <b>109</b> |
| 1. PREAMBULE.....                                                    | 109        |
| 2. FICHE TOXICOLOGIQUE – <i>DATURA STRAMONIUM</i> .....              | 110        |
| 3. FICHE TOXICOLOGIQUE – <i>ATROPA BELLADONNA</i> .....              | 129        |
| 4. FICHE TOXICOLOGIQUE – <i>HYOSCYAMUS NIGER</i> .....               | 141        |
| 5. FICHE TOXICOLOGIQUE – <i>NICOTIANA TABACUM</i> .....              | 151        |
| 6. FICHE TOXICOLOGIQUE – <i>SOLANUM DULCAMARA</i> .....              | 164        |
| 7. FICHE TOXICOLOGIQUE – <i>SOLANUM NIGRUM</i> .....                 | 175        |
| 8. FICHE TOXICOLOGIQUE – <i>SOLANUM PSEUDOCAPSICUM</i> .....         | 184        |
| 9. FICHE TOXICOLOGIQUE – <i>SOLANUM TUBEROSUM</i> .....              | 192        |
| 10. FICHE TOXICOLOGIQUE – <i>PHYSALIS ALKEKENGII</i> .....           | 204        |
| 11. FICHES SYNTHETIQUES.....                                         | 211        |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                               | <b>221</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>                                                  | <b>223</b> |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>                              | <b>231</b> |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                                                                   |                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation                       | SAMU : Service d'Aide Médicale d'Urgence            |
| BHE : Barrière Hémato-Encéphalique                                | SC : Sous-Cutané(e)                                 |
| CAPTV : Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance                  | SHU : Scoville Heat Units                           |
| CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée                    | SMUR : Structure Mobile d'Urgence et de Réanimation |
| ECG : ElectroCardioGramme                                         | SNA : Système Nerveux Autonome                      |
| IM : IntraMusculaire                                              | SNC : Système Nerveux Central                       |
| IV : IntraVeineux(se)                                             | SNP : Système Nerveux Périphérique                  |
| MA : Millions d'Années                                            | Sp. : species                                       |
| MDR : Multi Drug Resistance                                       | TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid 1    |
| OMS : Organisation Mondiale de la Santé                           | USA : United States of America                      |
| PUI : Pharmacie à Usage Interne                                   | V <sub>D</sub> : volume de distribution             |
| ROS : Reactive Species of Oxygen = espèces réactives de l'oxygène |                                                     |

## LISTE DES DOCUMENTS

|                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Document 1 : représentation schématique de la position de la famille des Solanacées au sein du règne végétal ([7] [8] [9]) .....                                    | 24  |
| Document 2 : représentation graphique des clades composant la famille des Solanacées et place relative des espèces étudiées dans cette thèse ([3] [4] [5] [6])..... | 28  |
| Document 3 : représentation graphique des clades composant le genre <i>Solanum</i> et place relative des espèces étudiées dans cette thèse ([3] [4] [5] [6]) .....  | 30  |
| Document 4 : répartition des départements selon le CAPTV d'appel .....                                                                                              | 33  |
| Document 5 : détermination de la prise en charge d'une intoxication par le CAPTV.....                                                                               | 36  |
| Document 6 : représentation schématique de la conduite à tenir lors d'un contact cutané avec les plantes ([20] [25]) .....                                          | 41  |
| Document 7 : représentation schématique de la conduite à tenir lors d'un contact oculaire avec des plantes ([20] [25]) .....                                        | 42  |
| Document 8 : représentation schématique de la conduite à tenir lors d'un contact buccal avec les plantes ([20] [25]).....                                           | 42  |
| Document 9 : représentation schématique de la conduite à tenir lors d'une ingestion de plantes ([20] [25]).....                                                     | 43  |
| Document 10 : prise en charge d'une intoxication anticholinergique à l'atropine ou à la scopolamine ([27] [28] [37] [38] [44] [45] [46] [64] [68] [73]) .....       | 56  |
| Document 11 : fiche antidote – la physostigmine ([38] [45] [46] [47] [64] [65] [66] [67] [68] [70] [71] [73]) .....                                                 | 58  |
| Document 12 : structure moléculaire du cholestane .....                                                                                                             | 64  |
| Document 13 : détail des structures des glycoalcaloïdes les plus fréquents en fonction de la plante ([27] [31] [32] [33] [104] [105] [106] [107] [108]) .....       | 65  |
| Document 14 : illustration des différentes étapes de l'hydrolyse de l' $\alpha$ -chaconine et de l' $\alpha$ -solanine [104].....                                   | 67  |
| Document 15 : prise en charge de l'intoxication aux glycoalcaloïdes ([32] [33] [104] [134]).....                                                                    | 72  |
| Document 16 : prise en charge de l'intoxication à la nicotine ([112] [116] [121] [122] [123] [125]) .....                                                           | 78  |
| Document 17 : représentation des différences entre capsäcinoïdes et capsinoïdes .....                                                                               | 81  |
| Document 18 : configuration <i>trans</i> et <i>cis</i> d'une double liaison .....                                                                                   | 82  |
| Document 19 : molécule d'isoprène.....                                                                                                                              | 87  |
| Document 20 : représentation du $\beta$ -carotène.....                                                                                                              | 87  |
| Document 21 : withaferin-A .....                                                                                                                                    | 91  |
| Document 22 : molécule de calcitriol .....                                                                                                                          | 93  |
| Document 23 : coupe transversale d'une feuille de <i>Datura stramonium</i> et montage dans de l'hydrate de chloral (x40) .....                                      | 112 |
| Document 24 : coupe transversale d'une feuille de <i>Datura stramonium</i> dans du carminoveral aluné (x100) .....                                                  | 113 |
| Document 25 : coupe transversale d'une feuille de <i>Datura stramonium</i> dans du carminoveral aluné (x100) .....                                                  | 113 |
| Document 26 : coupe transversale d'une feuille de <i>Datura stramonium</i> (témoin Dragendorff négatif) (x40) .....                                                 | 116 |
| Document 27 : coupe transversale d'une feuille de <i>Datura stramonium</i> et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40) .....                                  | 116 |
| Document 28 : coupe transversale d'une feuille d' <i>Atropa belladonna</i> montée dans de l'hydrate de chloral (x40).....                                           | 131 |
| Document 29 : coupe transversale d'une feuille d' <i>Atropa belladonna</i> révélée au carminoveral aluné (x100) .....                                               | 131 |
| Document 31 : coupe transversale d'une feuille d' <i>Atropa belladonna</i> et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40) .....                                  | 134 |
| Document 30 : coupe transversale d'une feuille d' <i>Atropa belladonna</i> (épiderme inférieur ; témoin Dragendorff négatif) (x400) ....                            | 134 |
| Document 32 : coupe transversale d'une feuille d' <i>Hyoscyamus niger</i> et montage dans de l'hydrate de chloral (x100) .....                                      | 143 |
| Document 33 : coupe transversale d'une feuille d' <i>Hyoscyamus niger</i> (témoin Dragendorff négatif) (x100).....                                                  | 145 |
| Document 34 : coupe transversale d'une feuille d' <i>Hyoscyamus niger</i> et révélation des alcaloïdes par le réactif de Dragendorff (x100).....                    | 146 |

|                                                                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Document 35 : coupe transversale d'une feuille de <i>Nicotiana tabacum</i> dans du carminoverl aluné (x40 ; assemblage de clichés) ..                                   | 152 |
| Document 36 : coupe transversale d'une feuille de <i>Nicotiana tabacum</i> (témoin Dragendorff négatif) (x40) .....                                                     | 154 |
| Document 37 : coupe transversale d'une feuille de <i>Nicotiana tabacum</i> et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40) .....                                      | 155 |
| Document 38 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum dulcamara</i> et montage dans de l'hydrate de chloral (assemblage de clichés ; x100) .....                 | 165 |
| Document 39 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum dulcamara</i> dans du carminoverl aluné - Détail de l'arc libéro-ligneux et d'un poil tecteur (x400) ..... | 166 |
| Document 40 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum dulcamara</i> (témoin Dragendorff négatif) (x40) .....                                                     | 167 |
| Document 41 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum dulcamara</i> et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40) .....                                      | 168 |
| Document 42 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum nigrum</i> dans du carminoverl aluné (x100) .....                                                          | 176 |
| Document 43 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum nigrum</i> et montage dans de l'hydrate de chloral (assemblage de clichés ; x100) .....                    | 177 |
| Document 44 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum nigrum</i> (témoin Dragendorff négatif) (x100) .....                                                       | 178 |
| Document 45 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum nigrum</i> et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (assemblage de clichés ; x100) .....                | 178 |
| Document 46 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum pseudocapsicum</i> et montage dans de l'hydrate de chloral (x100) .....                                    | 185 |
| Document 47 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum pseudocapsicum</i> dans du carminoverl aluné (x100) .....                                                  | 185 |
| Document 48 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum pseudocapsicum</i> et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x100) ..                                   | 186 |
| Document 49 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum pseudocapsicum</i> (témoin Dragendorff négatif ; x40) .....                                                | 186 |
| Document 50 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum tuberosum</i> et montage dans de l'hydrate de chloral (x40) .....                                          | 193 |
| Document 51 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum tuberosum</i> dans du carminoverl aluné (x100) .....                                                       | 194 |
| Document 52 : coupe transversale de tubercule de <i>Solanum tuberosum</i> .....                                                                                         | 194 |
| Document 53 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum tuberosum</i> (témoin Dragendorff négatif) (x40) .....                                                     | 196 |
| Document 54 : coupe transversale d'une feuille de <i>Solanum tuberosum</i> et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40) .....                                      | 197 |
| Document 55 : coupe transversale d'une feuille de <i>Physalis alkekengi</i> et montage dans de l'hydrate de chloral (assemblage de clichés ; x100) .....                | 205 |
| Document 56 : coupe transversale d'une feuille de <i>Physalis alkekengi</i> dans du carminoverl aluné (x100) .....                                                      | 205 |
| Document 57 : coupe transversale d'une feuille de <i>Physalis alkekengi</i> (témoin Dragendorff négatif ; x100) .....                                                   | 206 |
| Document 58 : coupe transversale d'une feuille de <i>Physalis alkekengi</i> et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x100) .....                                    | 207 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : classement des plantes à risques ou sources d'intoxications en France ([20] [28]) .....                          | 39 |
| Tableau 2 : principaux signes cliniques d'un syndrome anticholinergique ([27] [32] [33] [37] [38] [41] [44] [45] [46]) ..... | 49 |
| Tableau 3 : effets de l'atropine en prise aiguë chez l'humain ([27] [33] [37] [45]) .....                                    | 50 |
| Tableau 4 : indications thérapeutiques de l'atropine ([27] [32] [37] [38] [49] [53] [55] [56]) .....                         | 51 |
| Tableau 5 : indications thérapeutiques de la scopolamine ([27] [31] [38] [39] [50] [51] [52] [60] [62] [63]) .....           | 54 |
| Tableau 6 : propriétés de la capsaïcine actuellement en cours d'investigation ([96] [97] [99] [100] [101]) .....             | 85 |
| Tableau 7 : propriétés physiologiques du lycopène ([81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90]) .....                  | 90 |

## LISTE DES GRAPHIQUES

|                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Graphique 1 : nombre de décès par intoxication accidentelle ou exposition à des substances nocives en fonction de la catégorie d'âge des victimes de 2010 à 2013 en France (Données tirées de la WHO Mortality Database en juin 2017) ..... | 32  |
| Graphique 2 : pourcentages des cas d'intoxication aux Solanacées entre 2012 et 2016 .....                                                                                                                                                   | 94  |
| Graphique 3 : nombre d'appels reçus par le centre antipoison de Toulouse concernant différentes intoxications entre 2012 et 2016.....                                                                                                       | 95  |
| Graphique 4 : répartition des cas d'intoxication au sein de la famille des Solanacées de 2012 à 2016 .....                                                                                                                                  | 96  |
| Graphique 5 : répartition des cas d'intoxication aux Solanacées entre 2012 et 2016 en fonction de la catégorie des intoxiqués .....                                                                                                         | 96  |
| Graphique 7 : répartition de l'âge des enfants lors d'intoxications à la famille des Solanacées entre 2012 et 2016 .....                                                                                                                    | 97  |
| Graphique 6 : pourcentages des cas d'intoxication par la famille des Solanacées entre 2012 et 2016 chez les enfants en fonction de leur sexe .....                                                                                          | 97  |
| Graphique 8 : répartition des cas d'intoxication à la famille des Solanacées entre 2012 et 2016 chez les enfants en fonction de leur sexe .....                                                                                             | 97  |
| Graphique 9 : répartition des cas d'intoxication au sein des Solanacées entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année.....                                                                                                             | 98  |
| Graphique 10 : parties de plantes impliquées dans les intoxications aux Solanacées au CAPTV de Toulouse entre 2012 et 2016 .....                                                                                                            | 98  |
| Graphique 11 : répartition des cas d'intoxication à la famille des Solanacées entre 2012 et 2016 en fonction de l'heure de la journée .....                                                                                                 | 99  |
| Graphique 12 : profil des appelants lors d'intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016 .....                                                                                                                                            | 99  |
| Graphique 13 : répartition des différents lieux d'intoxication aux plantes de la famille des Solanacées entre 2012 et 2016 .....                                                                                                            | 100 |
| Graphique 14 : répartition des différentes manières d'identifier une plante lors d'intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016.....                                                                                                     | 101 |
| Graphique 15 : pourcentages de gravité des intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016.....                                                                                                                                             | 102 |
| Graphique 16 : répartition de la gravité des intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016 .....                                                                                                                                          | 102 |
| Graphique 18 : répartition des prises en charge lors d'intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016 .....                                                                                                                                | 103 |
| Graphique 17 : pourcentages des prises en charge lors d'intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016.....                                                                                                                                | 103 |
| Graphique 19 : répartition des cas d'intoxication au Datura ( <i>Datura stramonium</i> ) entre 2012 et 2016 en fonction du sexe et de l'intentionnalité de l'intoxication.....                                                              | 121 |
| Graphique 20 : âge des intoxiqués au Datura ( <i>Datura stramonium</i> ) entre 2012 et 2016, associé à l'intentionnalité de l'intoxication .....                                                                                            | 122 |
| Graphique 21 : répartition des cas d'intoxication au Datura ( <i>Datura stramonium</i> ) entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année .....                                                                                           | 122 |
| Graphique 23 : répartition des cas d'intoxication au Datura ( <i>Datura stramonium</i> ) entre 2012 et 2016 en fonction de l'intentionnalité et de la partie de plante concernée .....                                                      | 123 |
| Graphique 22 : répartition des voies d'exposition au Datura ( <i>Datura stramonium</i> ) en fonction de l'intentionnalité de l'intoxication .....                                                                                           | 123 |
| Graphique 24 : symptômes rencontrés lors des intoxications au Datura ( <i>Datura stramonium</i> ) en voie orale ou inhalée .....                                                                                                            | 124 |
| Graphique 26 : répartition des cas d'intoxication au Datura ( <i>Datura stramonium</i> ) en fonction de leur gravité.....                                                                                                                   | 124 |
| Graphique 25 : prise en charge par le CAP des cas d'intoxication au Datura ( <i>Datura stramonium</i> ) entre 2012 et 2016.....                                                                                                             | 124 |
| Graphique 27 : répartition des prises en charge de l'intoxication au Datura ( <i>Datura stramonium</i> ) entre 2012 et 2016 selon l'intentionnalité de l'intoxication .....                                                                 | 125 |

|                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Graphique 29 : répartition des intoxications par le tabac entre 2012 et 2016 en fonction de ses différentes formes .....                                        | 158 |
| Graphique 28 : âge des enfants lors d'intoxications au tabac entre 2012 et 2016 au CAPTV de Toulouse .....                                                      | 158 |
| Graphique 30 : répartition des intoxications entre 2012 et 2016 au tabac en fonction de leur gravité .....                                                      | 159 |
| Graphique 31 : symptômes rencontrés lors des intoxications au tabac entre 2012 et 2016 .....                                                                    | 159 |
| Graphique 32 : pourcentages des différents types de prise en charge de l'intoxication au tabac .....                                                            | 160 |
| Graphique 33 : prise en charge par le CAP de Toulouse des cas d'intoxication au tabac entre 2012 et 2016 .....                                                  | 160 |
| Graphique 34 : intoxications au tabac chez l'adulte selon l'intentionnalité du geste .....                                                                      | 161 |
| Graphique 35 : âge des enfants lors d'intoxications à la Morelle douce-amère ( <i>Solanum dulcamara</i> ) entre 2012 et 2016.....                               | 170 |
| Graphique 36 : répartition des cas d'intoxication à la Morelle douce-amère ( <i>Solanum dulcamara</i> ) entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année..... | 170 |
| Graphique 37 : nombre de baies de Morelle douce-amère ( <i>Solanum dulcamara</i> ) ingérées lors des intoxications entre 2012 et 2016.....                      | 171 |
| Graphique 38 : pourcentages des prises en charge de l'intoxication à la Douce-amère ( <i>Solanum dulcamara</i> ) entre 2012 et 2016 ..                          | 171 |
| Graphique 39 : prise en charge par le CAP des cas d'intoxication à la Morelle douce-amère ( <i>Solanum dulcamara</i> ) entre 2012 et 2016.....                  | 172 |
| Graphique 40 : âge des enfants lors d'intoxications à la Morelle noire ( <i>Solanum nigrum</i> ) entre 2012 et 2016 .....                                       | 180 |
| Graphique 41 : nombre de baies de Morelle noire ( <i>Solanum nigrum</i> ) ingérées lors des intoxications entre 2012 et 2016 .....                              | 181 |
| Graphique 42 : répartition des cas d'intoxication à la Morelle noire ( <i>Solanum nigrum</i> ) entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année .....         | 181 |
| Graphique 43 : pourcentages des prises en charge de l'intoxication à la Morelle noire ( <i>Solanum nigrum</i> ) entre 2012 et 2016.....                         | 181 |
| Graphique 44 : prise en charge par le CAP des cas d'intoxication à la Morelle noire ( <i>Solanum nigrum</i> ) entre 2012 et 2016.....                           | 182 |
| Graphique 45 : répartition des cas d'intoxication au Pommier d'amour ( <i>Solanum pseudocapsicum</i> ) en fonction des mois de l'année .....                    | 189 |
| Graphique 46 : âge des enfants lors d'intoxications au Pommier d'amour ( <i>Solanum pseudocapsicum</i> ) entre 2012 et 2016.....                                | 189 |
| Graphique 47 : nombre de baies de Pommier d'amour ( <i>Solanum pseudocapsicum</i> ) ingérées lors des intoxications entre 2012 et 2016.....                     | 189 |
| Graphique 48 : symptomatologie rencontrée lors des intoxications au Pommier d'amour ( <i>Solanum pseudocapsicum</i> ) entre 2012 et 2016.....                   | 190 |
| Graphique 49 : pourcentages des prises en charge de l'intoxication au Pommier d'amour ( <i>Solanum pseudocapsicum</i> ) entre 2012 et 2016.....                 | 190 |
| Graphique 50 : prise en charge par le CAP des cas d'intoxication au Pommier d'amour ( <i>Solanum pseudocapsicum</i> ) entre 2012 et 2016.....                   | 191 |
| Graphique 51 : répartition des cas d'intoxication à l'amour en cage ( <i>Physalis alkekengi</i> ) entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année .....      | 207 |

## LISTE DES PHOTOGRAPHIES

*Pour les photographies, lorsque la source n'est pas précisée entre parenthèses ou crochets après le nom, cela signifie qu'elles ont été prises par nos soins.*

|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| Photo 1 : datura (plante entière)..... | 110 |
| Photo 2 : feuille de datura .....      | 111 |

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| Photo 3 : fleur de datura .....                                          | 111 |
| Photo 4 : calice et corolle fermée de datura .....                       | 111 |
| Photo 5 : limbe asymétrique de la feuille de datura.....                 | 111 |
| Photo 6 : capsule épineuse de datura .....                               | 112 |
| Photo 7 : graines de datura .....                                        | 112 |
| Photo 8 : fleurs pendantes de brugmansia.....                            | 127 |
| Photo 9 : <i>Brugmansia aurea</i> .....                                  | 127 |
| Photo 10 : capsules de différents brugmansias [15].....                  | 127 |
| Photo 11 : fleur de <i>Brugmansia aurea</i> .....                        | 127 |
| Photo 12 : feuilles de belladone .....                                   | 129 |
| Photo 13 : jeune plant de belladone .....                                | 129 |
| Photo 14 : fleur de belladone .....                                      | 130 |
| Photo 16 : fruit vert de la belladone.....                               | 130 |
| Photo 15 : fruit mûr de la belladone [136] .....                         | 130 |
| Photo 17 : fruits de la mandragore (Adobe stock).....                    | 139 |
| Photo 18 : mandragore (Adobe stock).....                                 | 139 |
| Photo 19 : feuilles pubescentes et visqueuses de la jusquiame noire..... | 141 |
| Photo 20 : jusquiame noire (Adobe stock) .....                           | 141 |
| Photo 21 : fleur de jusquiame noire .....                                | 142 |
| Photo 22 : sépales accrescents autour du fruit .....                     | 142 |
| Photo 23 : alignement des pyxides sur la tige (Adobe stock) .....        | 142 |
| Photo 24 : graines de jusquiame .....                                    | 142 |
| Photo 25 : jusquiame blanche (Adobe stock) .....                         | 150 |
| Photo 26 : jusquiame d'Egypte (kykeonplants.mysimplestore.com).....      | 150 |
| Photo 27 : plant de tabac .....                                          | 151 |
| Photo 28 : feuilles de tabac .....                                       | 151 |
| Photo 29 : pubescence des feuilles de tabac.....                         | 151 |
| Photo 30 : fleur de tabac (Adobe stock) .....                            | 152 |
| Photo 32 : panicule de capsules .....                                    | 152 |
| Photo 31 : fruit et graines de tabac .....                               | 152 |
| Photo 34: tabac en arbre .....                                           | 163 |
| Photo 33 : fleur de tabac en arbre.....                                  | 163 |
| Photo 35 : morelle douce-amère (plante entière).....                     | 164 |
| Photo 36 : feuille de douce-amère .....                                  | 164 |
| Photo 37 : fleur de la douce-amère .....                                 | 164 |
| Photo 38 : panicule de baies mûres.....                                  | 165 |
| Photo 39 : baie verte de douce-amère .....                               | 165 |
| Photo 40 : baies de lyciet.....                                          | 173 |
| Photo 41 : feuilles et fleur de lyciet .....                             | 173 |
| Photo 42 : lyciet commun (plante entière).....                           | 173 |
| Photo 43 : morelle noire.....                                            | 175 |
| Photo 44 : feuilles de morelle noire .....                               | 175 |

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Photo 45 : fleurs de morelle noire .....                                    | 175 |
| Photo 46 : baies mûres .....                                                | 176 |
| Photo 47 : baies immatures .....                                            | 176 |
| Photo 48 : fruits et fleurs de la morelle velue (Tela Botanica) .....       | 183 |
| Photo 49: feuilles de pommier d'amour .....                                 | 184 |
| Photo 50 : pommier d'amour en pot .....                                     | 184 |
| Photo 51 : fleur de pommier d'amour .....                                   | 184 |
| Photo 52 : baies de pommier d'amour .....                                   | 184 |
| Photo 53 : différents tubercules (Adobe stock) .....                        | 192 |
| Photo 54 : pomme de terre (plante entière) .....                            | 192 |
| Photo 55 : feuilles de pomme de terre .....                                 | 192 |
| Photo 56 : fleur de pomme de terre (variété différente) (Adobe stock) ..... | 193 |
| Photo 57 : fleur de pomme de terre .....                                    | 193 |
| Photo 58 : baie de la pomme de terre (www.jardinier-amateur.fr) .....       | 193 |
| Photo 60 : pied de tomate .....                                             | 201 |
| Photo 59 : fleur de tomate .....                                            | 201 |
| Photo 61 : baie de tomate .....                                             | 202 |
| Photo 62 : baies de tomates (Adobe stock) .....                             | 202 |
| Photo 64 : feuille d'aubergine .....                                        | 202 |
| Photo 63 : plant d'aubergine .....                                          | 202 |
| Photo 66 : baie d'aubergine .....                                           | 203 |
| Photo 65 : fleur d'aubergine .....                                          | 203 |
| Photo 67 : différentes baies d'aubergine (Adobe stock) .....                | 203 |
| Photo 68 : feuilles de Coqueret .....                                       | 204 |
| Photo 69 : <i>Physalis alkekengi</i> (plante entière) .....                 | 204 |
| Photo 70 : calice du coqueret .....                                         | 204 |
| Photo 71 : fleur de coqueret .....                                          | 204 |
| Photo 72 : baie du coqueret .....                                           | 205 |
| Photo 73 : baie du coqueret du Pérou .....                                  | 209 |
| Photo 74 : fleur et fruit de <i>Physalis peruviana</i> (Adobe stock) .....  | 209 |
| Photo 75 : faux coqueret .....                                              | 209 |
| Photo 76 : fleur et fruits du faux coqueret .....                           | 209 |

## LISTE DES ANNEXES

|                                                     |     |
|-----------------------------------------------------|-----|
| ANNEXE 1 - Terminologie illustrée des plantes ..... | 223 |
| ANNEXE 2 .....                                      | 227 |
| ANNEXE 3 .....                                      | 230 |

## INTRODUCTION

Les plantes sont à l'origine de la vie sur Terre et depuis toujours, l'Homme les utilise pour se nourrir, se soigner et se protéger. Leur usage était transmis au fil des générations. L'étude des plantes, dans ses débuts, était basée sur leur utilité mais petit à petit, on essaya de comprendre ce qu'elles contenaient. Plus récemment, la médecine évoluant, les molécules extraites des plantes ont remplacé leur utilisation traditionnelle et la synthèse chimique de principes actifs était la clef de voûte de la recherche.

Aujourd'hui, la médecine par les plantes, « médecine douce », intéresse à nouveau les scientifiques, en recherche de nouvelles molécules et les patients, en quête d'alternatives naturelles. Pour autant, médecine naturelle ne signifie pas médecine sans risque : la phytothérapie possède aussi des interactions, contre-indications et précautions d'emploi. Avec la perte du savoir ancestral des plantes pendant quelques siècles, les intoxications et complications par mauvaises utilisations apparaissent en progression. Connaître plus précisément les plantes est l'un des défis de ce siècle.

La famille des Solanacées est vaste, éparpillée sur tous les continents. Si les Solanacées officinales sont connues depuis plusieurs siècles en Europe, de nombreuses autres espèces de la famille le sont moins mais semblent receler des composés intéressants. Notre travail met en place un état des lieux sur les connaissances chimiques et toxicologiques de la famille des Solanacées. Cette thèse sera articulée en quatre parties.

Dans un premier temps, un résumé de la place de la famille dans l'Histoire et le règne végétal sera fait, accompagné d'une présentation de la famille, des centres antipoison et des types d'intoxications connues concernant les plantes. La deuxième partie sera consacrée à l'étude chimique et toxicologique des Solanacées : présentation de la famille, détail des espèces chimiques et exposition des statistiques d'intoxications collectées au centre antipoison de Toulouse entre 2012 et 2016. La troisième partie rassemble la méthodologie des études expérimentales menées pour cette thèse (histo-localisation des composés et récolte de données au centre antipoison). La dernière partie est consacrée aux fiches

toxicologiques, qui visent à aider les toxicologues lorsqu'ils rencontrent une intoxication par une Solanacée. Les plantes qui possèdent une fiche sont responsables de cas d'intoxication sur la région Occitanie / Pyrénées-Méditerranée, dont s'occupe le centre antipoison de Toulouse.

## PARTIE I : SOLANACEES ET INTOXICATIONS – GENERALITES

### 1. Les Solanacées dans l'Histoire

Les Solanacées constituent une famille large, avec une histoire riche et des composés chimiques intéressants. Il est important de mentionner que les **preuves** les plus anciennes de l'utilisation des plantes (coprolithes) remontent au Paléolithique moyen. [1] [12]

#### 1.1. L'Antiquité

Dans l'Antiquité, la connaissance millénaire des plantes est d'abord une science orale et **empirique**, qui se transmettra ensuite par les écrits. L'histoire de la thérapeutique par les plantes est étroitement liée à la magie, à certaines croyances et/ou pratiques religieuses. Les premières traces de représentation de plantes, utilisées en médecine ou simplement cultivées, sont retrouvées en Egypte (entre 3300 et 330 avant J.-C.). L'utilisation des Solanacées en médecine date de la civilisation grecque et romaine. Théophraste (372-288 avant J.-C.), père de la botanique, étudie et détaille minutieusement plus de 550 plantes dont la mandragore, très présente en Grèce à cette époque. [1] [11] [12] [35] [119]

Cette mandragore, également présente dans l'*Histoire naturelle* de Pline l'Ancien (23-79 après J.C.) et dans *De materia medica* de Dioscoride (1<sup>er</sup> siècle après J.C.), est utilisée comme **narcotique** afin de soulager les patients de la douleur ou pour les anesthésier avant une incision. Il est précisé que les extraits de mandragore peuvent être un poison violent, à manier avec précautions. Dioscoride note une confusion fréquente à l'époque avec la belladone, qu'il recommande de ne pas utiliser du fait d'une toxicité plus prononcée. Ces deux écrits resteront des références dans le monde de la médecine pendant près de quinze siècles. La jusquiame noire est également évoquée dans certains écrits d'autres médecins, qui mettent en avant son action sédatrice pouvant devenir hallucinogène et dangereuse lorsqu'elle est administrée à forte dose. [1] [12] [35] [118] [119]

#### 1.2. Le Moyen-âge

C'est une période sombre dans l'histoire de la médecine et de la botanique. La dissection, interdite par l'Eglise, limite les progrès médicaux et toute discussion des connaissances établies est considérée comme hérétique. La pratique de la médecine en dehors du Clergé est assimilée à la magie ou à la sorcellerie. [1] [12]

Les Solanacées, du fait de leur pouvoir **hypnotique** et **hallucinogène**, ont longtemps fait partie des rituels de sorcières et étaient considérées comme des plantes du diable. La mandragore, dont la racine évoquait une forme humaine, était crainte et devait être récoltée selon des méthodes particulières qui évoluaient au fil du temps (arrachage par un chien affamé, récoltes à certaines périodes ou jours de l'année, tracé de trois cercles autour de la plante avec une épée avant de la déraciner, protection des oreilles contre le « cri mortel » que pouvait produire la racine etc.). Avec la jusquiame et la belladone (additionnées de cyclamen, de menthe et d'aconit), les sorcières faisaient un onguent dont elles s'enduisaient les muqueuses afin d'entrer en transe. [35] [36] [118] [119]

Vers la fin du Moyen-âge, au XIV<sup>e</sup> siècle, l'exercice de la médecine et de la botanique se concentre dans les universités, loin des interdits de l'Eglise. Les Solanacées perdent peu à peu leur image maudite au profit d'une utilisation médicinale. La belladone, la mandragore et la jusquiame pouvaient ainsi être utilisées en médecine, au moyen d'éponges soporifiques pour anesthésier et endormir les patients avant un acte médical. [1] [35] [118] [119]

### 1.3. Renaissance et époque moderne

C'est le siècle des grands **voyages d'exploration** à la découverte des autres continents. De nouvelles plantes sont introduites en Europe et de nouvelles propriétés médicinales émergent. On ramène ainsi de nouvelles Solanacées, dont certaines sont nourricières : la pomme de terre et la tomate issues du Nouveau-Monde et l'aubergine depuis le Moyen-Orient. [1] [12] [111]

Daturas et brugmansias sont découverts en Amérique du Sud et de nombreux botanistes et explorateurs font le récit de leur utilisation locale. Ces deux genres de plantes, aux nombreuses ressemblances, sont des plantes médicinales aux **vertus magiques** pour de nombreuses tribus d'Amérique. Elles les utilisent, parfois depuis des millénaires, pour des **cérémonies rituelles**. Leurs propriétés hallucinogènes permettent d'entrer en contact avec les forces divines et les esprits des ancêtres, et elles sont aussi utilisées pour soigner certaines maladies (douleurs rhumatismales, troubles de l'esprit, fièvre etc.). [11] [15] [34]

A son arrivée en Europe, au XV<sup>e</sup> siècle, le datura ne tarde pas à être utilisé comme ingrédient incontournable des onguents de sorcières et de leurs élixirs d'amour, aux côtés de la belladone, de la jusquiame et de la mandragore. Le tabac est également une Solanacée rapportée du Nouveau-Monde : elle était fumée ou prise par les indigènes et, à son arrivée

en Europe, fut utilisée initialement comme médicament pour ses vertus calmantes et antimigraineuses. [15] [34] [119]

En parallèle, quelques **intoxications** sont également répertoriées par des apothicaires ou des médecins, dont trois cas d'empoisonnement à la belladone où l'auteur préconise le retrait de cette plante des jardins et sept cas pour la jusquiame noire. C'est les premiers pas de la toxicologie. Il est important également de mentionner l'utilisation détournée de certaines Solanacées à des **fin**s mauvaises. La jusquiame et le datura ont, par exemple, été impliqués dans une série d'empoisonnements à la cour du roi Louis XIV. [36] [119] [120]

La dénomination définitive de chaque Solanacée connue au XVIII<sup>e</sup> siècle a été donnée par Linné (1707-1778) qui a établi le **système binomial** en 1753, renommant toutes les espèces connues à l'époque (soit près de 8000 végétaux !). Chaque espèce porte ainsi un nom de genre suivi du nom d'espèce généralement inventé, rappelant la description de la plante ou établissant un lien avec son histoire. [1] [119]

#### 1.4. L'époque contemporaine

Au début de XIX<sup>e</sup> siècle, les médecins délaissent l'utilisation de l'éponge soporifique, trop contraignante et risquée, au profit de gaz récemment découverts, plus maniables et moins toxiques (protoxyde d'azote, chloroforme). Duncan, médecin à Edimbourg, évoque également certains effets cliniques lors de l'usage de la belladone, qui doivent faire limiter la dose administrée au patient. En d'autres termes, ce sont les premières notions de **doses toxiques** qui voient le jour. [118] [119]

Entre le XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècle, les avancées scientifiques se multiplient et de nouvelles molécules sont découvertes, parmi lesquelles les principaux alcaloïdes des Solanacées sont retrouvés. La nicotine est isolée en 1809, l'atropine en 1831 et la scopolamine dans les années 1880. Par la suite, au cours du XX<sup>e</sup> siècle, les progrès de la pharmacologie aidant, leur mécanisme d'action fut élucidé. Les propriétés des Solanacées, au maniement délicat, laissent ainsi place à des médicaments d'utilisation plus simple, dont les principes actifs sont directement tirés des plantes ou bien modifiés par hémi-synthèse. [1] [12] [36] [119]

A partir du XX<sup>e</sup> siècle, de **nombreux cas d'intoxications** aux Solanacées ou à leurs dérivés chimiques sont répertoriés (ils ne sont pas plus présents, c'est surtout que les cas cliniques sont plus couramment conservés), accompagnés de leurs effets et d'estimations des doses toxiques. [119] [120]

## 2. Les Solanacées : place et composition de la famille

### 2.1. Généralités sur les Solanacées

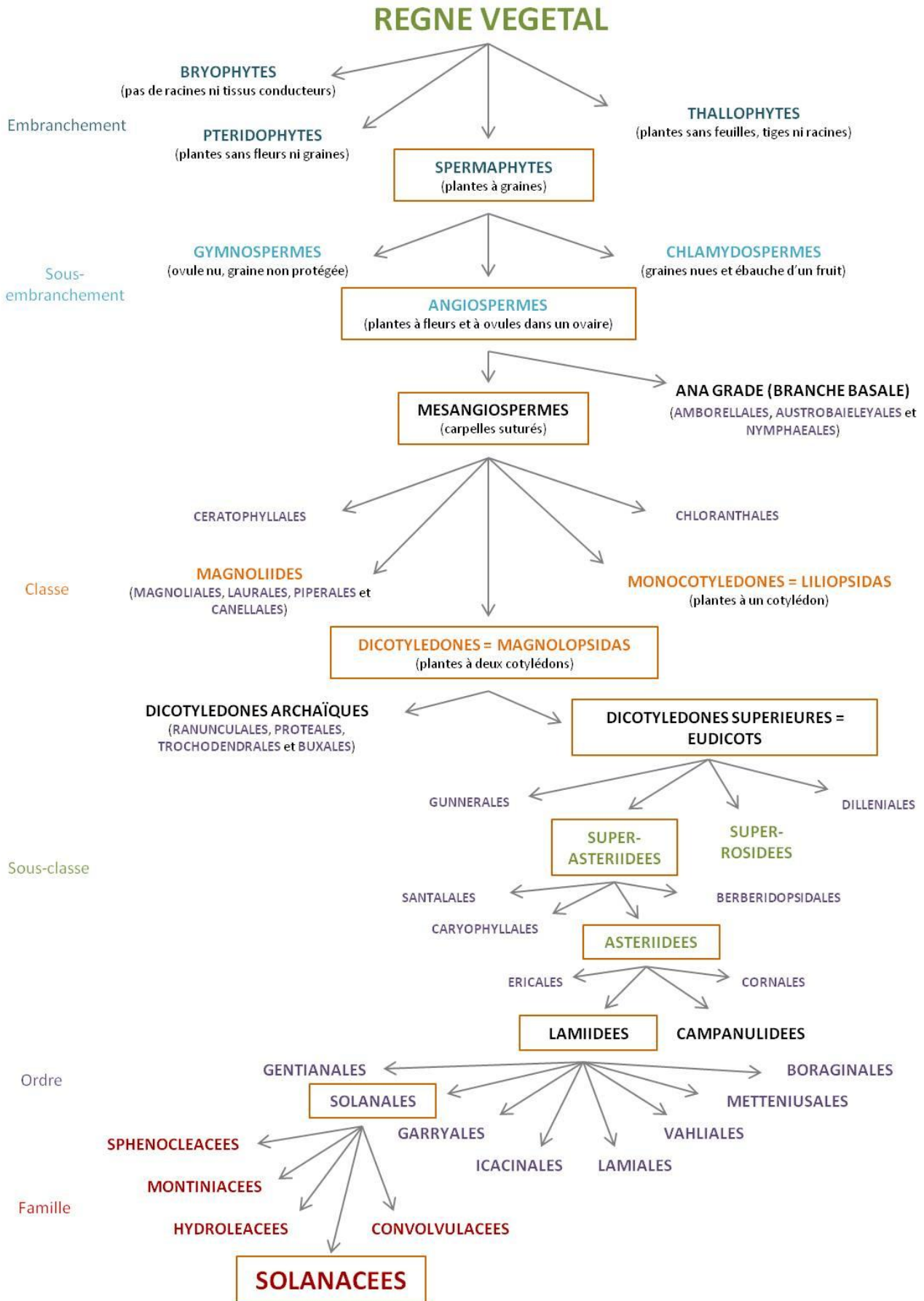
La famille des Solanacées est l'une des plus grandes familles de plantes, avec près d'une centaine de genres comprenant plus de 2 500 espèces. Les membres de la famille sont éparpillés sur tous les continents, aussi bien dans des climats tropicaux que tempérés, la majorité des espèces étant toutefois issue d'Amérique du Sud. C'est une famille cosmopolite, composée d'herbes, buissons et arbustes et qui comprend des plantes médicinales et/ou toxiques (parfois exploitées pour en tirer des principes actifs de médicaments), une drogue légale, de nombreuses espèces alimentaires et ornementales. La diversité de la famille du point de vue chimique est importante et de redoutables poisons en sont issus. Il est même dit que le nom de la famille, *Solanaceae*, dériverait du latin « solamen », signifiant quiétude car les plantes de cette famille pourraient vous endormir momentanément ou à jamais. [27] [31] [33] [111]

### 2.2. Place des Solanacées dans le règne végétal

La systématique végétale évolutive se construit, dans ses grandes lignes, sur la base de deux faits remarquables : **complexification** progressive des végétaux (architecture cellulaire) et évolution de leur **mode de reproduction**. [9] [10]

La classification morphologique n'a plus lieu d'être aujourd'hui. Avec les progrès de biologie moléculaire, elle a été intégralement refaite pour les Angiospermes. Cependant, dans l'évolution phylogénétique, elle transmet des notions d'évolution dans le perfectionnement des organismes vers une meilleure protection de leurs organes de reproduction, de leur système de pollinisation et de dissémination. A partir des Angiospermes, la classification suit celle de l'Angiosperm Phylogeny Group, l'APG IV, et respecte donc au plus près la phylogénie la plus récente et précise à ce jour. Par ailleurs, il n'est développé ici que le « chemin » pour arriver aux Solanacées. Les embranchements, sous-embranchements etc. ne sont détaillés que lorsqu'ils conduisent directement à la famille.

**Document 1 : représentation schématique de la position de la famille des Solanacées au sein du règne végétal ([7] [8] [9])**



Le règne végétal comprend les Thallophytes et les Cormophytes. Les **Thallophytes** sont les plantes les plus simples, sans tiges, racines ni feuilles, composés par les champignons, les algues et les lichens. Les Cormophytes, par opposition, sont des plantes à axe dressé, composées ainsi de trois organes : racines, tige et feuille(s). On y retrouve les Bryophytes (mousses et sphaignes), Ptéridophytes (fougères, prêles et lycopodes) et Spermaphytes. [9]

Les **Angiospermes**, plantes à fleurs dont l'ovule est comprise dans un ovaire, sont composées au total de 416 familles et 64 ordres reconnus de plantes. On retrouve d'abord la branche basale des Angiospermes, les premières apparues sur Terre et qui possèdent des caractères « archaïques » (carpelles libres, tépales, pollen à un seul pore, fleur spiralée). De l'autre côté se trouve les **Mésangiospermes**, plantes plus évoluées et à carpelles soudés. Il y a trois classes : les Magnoliidés, les Monocotylédones (ou Liliopsidas) et les Dicotylédones (ou Magnolopsidas). **Monocotylédones** et **Dicotylédones** se différencient par plusieurs points, dont le plus important est défini dans leur nom : les dicotylédones ont un embryon protégé et nourri par deux feuilles cotylédonaires alors que l'embryon des monocotylédones n'en a qu'une seule. [7] [8] [10]

Les Dicotylédones se divisent en Dicotylédones archaïques et en Dicotylédones supérieures (Eudicots). Dans les **Eudicots**, on trouve le **noyau**, formé de l'ordre des Gunnerales et de l'ordre des Dilléniales, proches phylogénétiquement de deux taxons n'ayant pas de véritable rang : les **Super-Rosidées** et les **Super-Asteriidées**. L'ordre des **Solanales** se situe dans les **Astéridées**, parmi les Gentianales, Garryales, Icacinales, Lamiales, Vahliales, Metteniusales et Boraginales. Dans l'ordre des **Solanales**, on retrouve cinq familles, dont les **Solanacées**. [7] [8] [10] [13]

### 2.3. Classification phylogénétique des Solanacées

Etablir une classification phylogénétique de la famille des Solanacées est un véritable **défi**. Du fait de la localisation géographique essentiellement tropicale de la famille, l'obtention d'échantillons exploitables est complexe et la vaste quantité de genres et d'espèces (98 genres et environ 2716 espèces, dont au moins 1328 dans le seul genre *Solanum*) n'aide en rien. L'histoire de cette classification phylogénétique est typique de celle des grandes familles de plantes : un cœur de genres, sur lesquels s'accordent les chercheurs et d'autres genres, parfois inclus, parfois exclus de la famille par manque de données. Avec

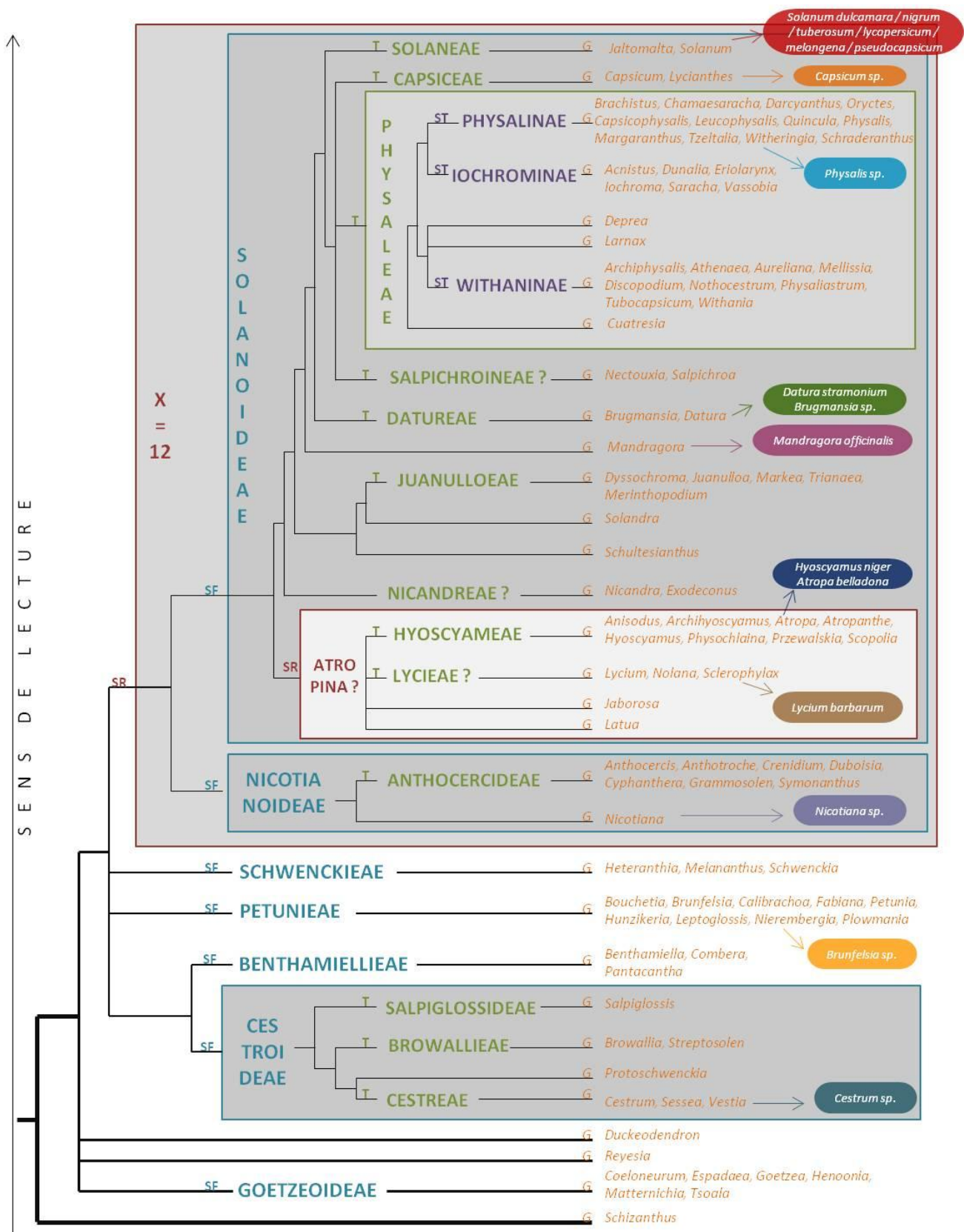
l'avènement des méthodes moléculaires de biologie moderne (données ADN) et le développement du traitement par ordinateur, ces nouvelles données sont déterminantes pour ces genres et espèces dont la place reste floue. [3] [4] [6]

Les arbres phylogénétiques qui suivent (doc 2 et 3) sont issus de plusieurs études. Ces arbres sont à mettre en lien avec l'annexe 2, listant les genres et espèces de la famille des Solanacées, classés en fonction de leurs clades et associés à leur localisation géographique. Ces arbres phylogénétiques sont encore susceptibles d'être **modifiés** dans le futur, par l'avancée de la recherche. Dans ces arbres, les genres sont classés en sous-familles, tribu et sous-tribu. Lorsque les noms des clades sont suivis d'un point d'interrogation, ces noms sont attribués par des publications mais ne sont pas encore officiellement acceptés dans le *Code International de Nomenclature Botanique pour les algues, champignons et plantes*. Le deuxième document détaille les sous-genres et sections du genre géant *Solanum*. [4]

Les Solanacées aurait divergées des Convolvulacées entre -59 et -49 millions d'années (MA). Dans les premiers taxons à la base de l'arbre phylogénétique des Solanacées, se trouvent quatre groupes, dont l'ordre n'est pas très bien défini. *Schizanthus* semble être la branche basale de la famille (divergence : -30 MA). On retrouve ensuite quatre sous-familles (**Schwenckieae**, **Petunieae**, **Benthamiellieae** et **Cestroideae**) liées au reste de la famille alors définie par le clade informel « X = 12 ». Ce clade ne possède pas de dénomination officielle et n'a pas de place formelle. Le nom qu'il porte lui a été attribué en reconnaissance de la base chromosomique des plantes qu'il rassemble. Les deux sous-familles sœurs qui le composent (**Nicotianoideae** et **Solanoideae**) auraient divergé il y a 24 MA. [3] [4] [5] [14]

Il faut noter que la tribu des **Anthocercideae** est endémique de l'Australie et semble issue d'une ancienne colonisation. En revanche, les membres du genre *Nicotiana* présents en Australie sont des groupes semblant issus une colonisation récente : ces deux groupes ne dériveraient donc pas l'un de l'autre. [3] [4] [5]

La tribu des **Datureae** est composée de seulement deux genres présentant de fortes ressemblances, *Datura* et *Brugmansia*. Il y a eu de longs débats sur la création d'un genre à part pour *Brugmansia*. En 1805 déjà, le botaniste C. Persoon notait des différences de structure et de croissance entre les deux genres mais ce n'est qu'en 1973 qu'une étude poussée sur les *Brugmansias* est publiée. Depuis, ce genre est inscrit dans le code de nomenclature botanique. [3] [4] [5] [15]



SF : Sous-famille ; T : Tribu ; ST : Sous-tribu ; SR : Clade sans rang ; G : Genre

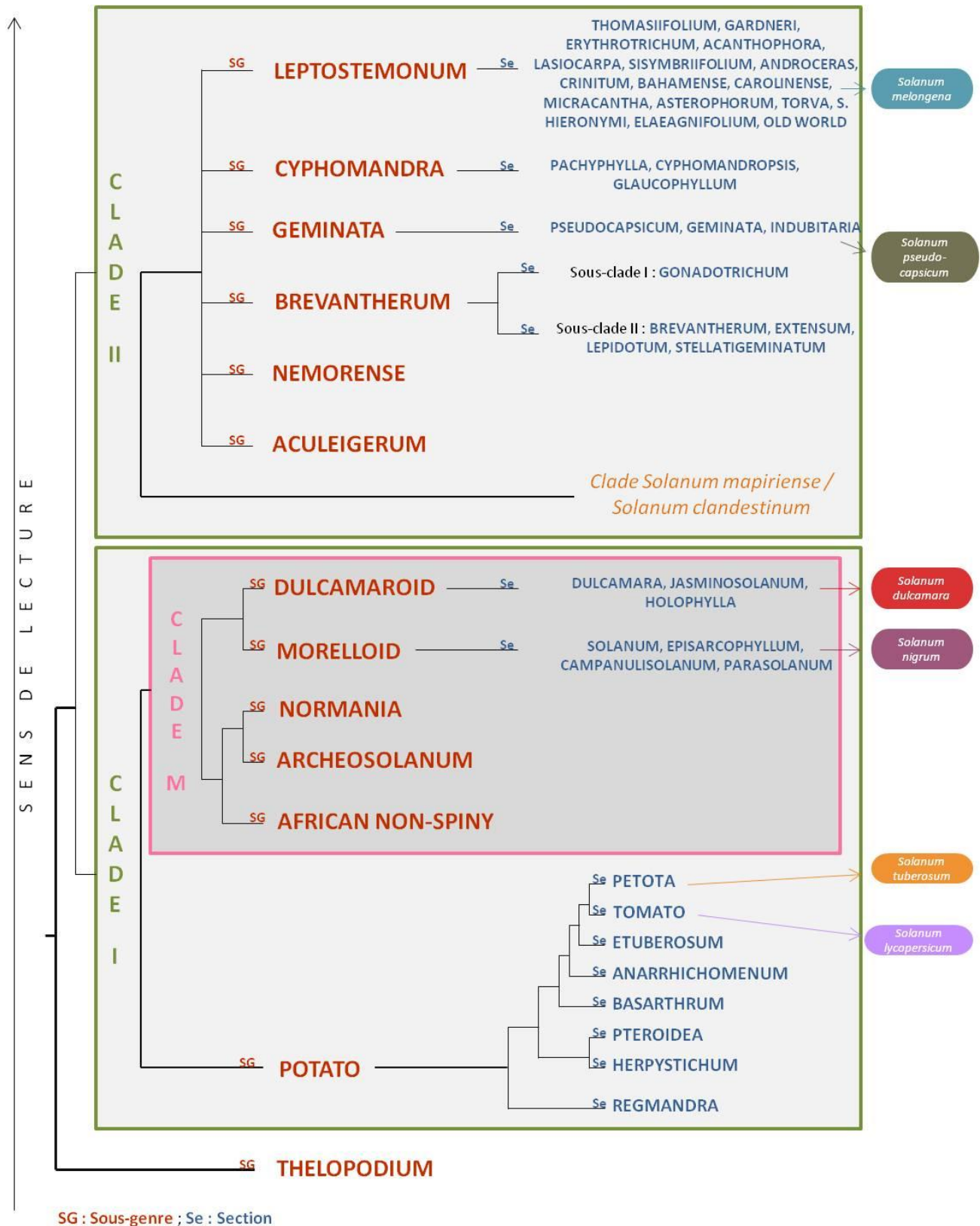
**Document 2 : représentation graphique des clades composant la famille des Solanacées et place relative des espèces étudiées dans cette thèse ([3] [4] [5] [6])**

Les **Solaneae** sont constitués de deux genres proches, *Jaltomata* et *Solanum* (divergence -17 MA). ***Solanum*** est un genre géant, dont le nombre d'espèces reste imprécis (au moins 1 300 espèces) et qui compte parmi les 10 genres botaniques les plus grands. Ce genre est caractérisé par la présence d'anthères conniventes, s'ouvrant par des pores terminaux et des fleurs à corolle rotacée et sans calice spécialisé, c'est-à-dire ne se modifiant pas pour tenir un rôle particulier (protection, attraction des pollinisateurs etc.). En dehors de ces caractéristiques, ce genre présente une grande diversité (division il y a 16 MA), poussant autant dans des zones tempérées que tropicales, donnant des espèces herbacées comme des arbustes. Le document 3 détaille la composition du genre mais ce n'est qu'une des classifications existant pour le genre, complexes et parfois imprécises. [3] [4] [5] [6] [13]

La tribu des **Capsiceae**, sœur de celle des Physaleae et des Salpichroineae, comprend deux genres, *Capsicum* et *Lycianthes* (*Capsicum* semble dériver de *Lycianthes*). Les deux genres contiennent nombre d'espèces comestibles, principalement au niveau des baies (appelées communément poivrons et piments pour le genre *Capsicum*). Dans *Capsicum*, comprenant environ 32 espèces (diversification : -3 MA), certaines possèdent des baies piquantes qui ont été domestiquées pour donner différentes espèces de piments. Dix-huit espèces seraient non-piquantes et seraient issues d'une branche séparée de *Capsicum* qui aurait évolué. La tribu des Physaleae est la plus diversifiée de la famille mais comprend peu d'espèces comparé aux Solaneae ou aux Capsiceae. Les **Physalinae** sont composés d'un grand groupe d'espèces du genre *Physalis* et de petits genres satellites, ne comprenant que quelques espèces seulement, qui gravitent autour. [3] [4] [5] [16]

Concernant la constitution plus précise du genre *Solanum*, la branche basale est faite du sous-genre **Thelopodium**, sœur du reste du clade et composé de trois espèces aux morphologies très proche. On retrouve ensuite deux clades, le **clade I** (525 espèces) et le **clade II** (800 espèces) ayant divergé il y a 14 MA. [3] [4] [5] [6]

Le **clade I** est partagé entre le **clade M** et le sous-genre **Potato** en branche basale. Ce sous-genre comprend huit sections (diversification il y a 8 MA). [3] [4] [5] [6]



**Document 3 : représentation graphique des clades composant le genre *Solanum* et place relative des espèces étudiées dans cette thèse ([3] [4] [5] [6])**

Le **clade II** rassemble six sous-genres ainsi qu'un clade indéterminé, celui de *Solanum mapiriense* et de *Solanum clandestinum*. Ce dernier clade est considéré comme étant la branche basale du clade II. Les sous-genres et sections partagent des liens non résolus, du fait de lignées divergentes isolées, souvent endémiques. Le sous-genre **Leptostemonum** est un grand sous-genre reconnu depuis Linné et comprenant près de 450 espèces, soit plus de la moitié de celles du clade II. Il est surnommé « Spiny Solanum » du fait des épines présentes sur la tige et sur les feuilles des espèces qui le composent. [3] [4] [5] [6]

Cette thèse traitera d'espèces ciblées de la famille des Solanacées. Elles ont été choisies en fonction de leur fréquence d'intoxication, de leur présence sur le territoire français (et en particulier dans le Sud de la France, zone couverte par le Centre Anti-Poison de Toulouse) ou de leur « popularité », c'est-à-dire de leur mention dans la littérature ou dans la culture locale française.

On retrouve dans les espèces impliquées dans les cas d'intoxications au Centre Anti-Poison de Toulouse : *Datura stramonium*, *Atropa belladonna*, *Solanum dulcamara*, *Solanum nigrum*, *Solanum tuberosum*, *Nicotiana tabacum* / *Nicotiana rustica* (dérivés de plante), *Solanum pseudocapsicum* et *Physalis alkekengi*. La littérature cite également d'autres plantes connues pour avoir provoqué par le passé des intoxications, en France ou ailleurs : *Mandragora officinalis*, *Hyoscyamus niger*, *Cestrum sp.*, *Brunfelsia sp.*. La famille des Solanacées présente aussi des plantes célèbres, souvent pour leurs caractéristiques alimentaires ou esthétiques : *Capsicum sp.*, *Brugmansia sp.*, *Solanum melongena*, *Lycium barbarum*, *Solanum lycopersicum*.

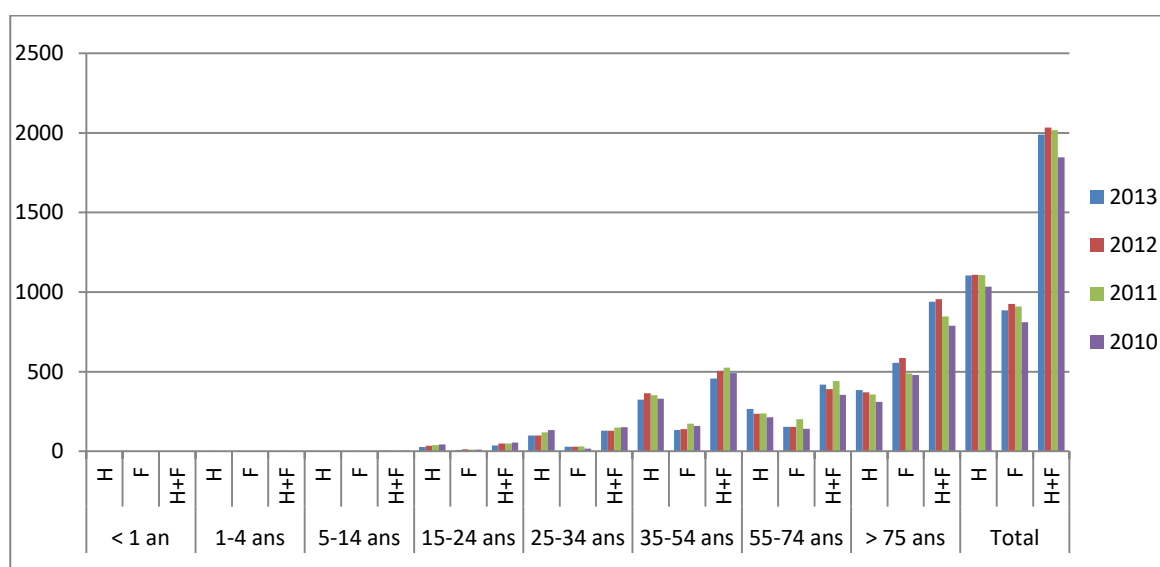
Les espèces présentées ou évoquées dans la thèse sont mentionnées en parallèle de chaque arbre phylogénétique (document 2 et 3), pour visualiser rapidement leur place au sein de la famille.

### 3. Les centres antipoison

#### 3.1. Généralités

Les intoxications constituent un problème mondial de santé publique. Elles peuvent survenir de manière accidentelle ou intentionnelle, dans la vie privée ou professionnelle et entraîner décès, incapacités parfois permanentes, symptômes de gravité variable etc. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'en 2004 et 2012, respectivement 346 000 personnes et 192 000 personnes dans le monde sont décédées d'une intoxication accidentelle et rapporte le suicide de près d'un million de personnes par an. [17] [18] [21]

En France, en 2013, 1989 personnes sont décédées d'une intoxication accidentelle. Le graphique qui suit (graphique 1) provient des données récoltées sur la Mortality Database de l'OMS. De manière générale, le décès par intoxication ou exposition à des substances nocives survient essentiellement chez les adultes (il n'y est pas compté les suicides par ingestion de toxiques, plus présents chez la femme que chez l'homme). Les hommes semblent plus concernés par les intoxications accidentelles que les femmes, sauf au-delà de 75 ans où la tendance s'inverse. Si le nombre de décès à la suite d'intoxications est faible en comparaison du nombre de décès totaux sur l'année 2013 en France (556 031 décès au total soit 0,36% des décès dus aux intoxications accidentelles), ces intoxications pourraient être prévenues et leur prise en charge optimisée. C'est de ces besoins que sont nés les Centres AntiPoison et de Toxicovigilance (CAPTV). [19] [20]

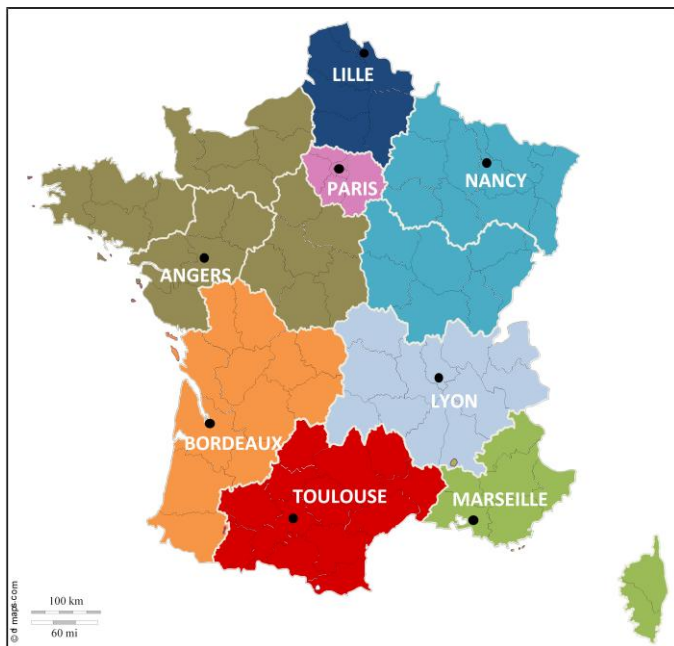


**Graphique 1 : nombre de décès par intoxication accidentelle ou exposition à des substances nocives en fonction de la catégorie d'âge des victimes de 2010 à 2013 en France**  
(Données tirées de la WHO Mortality Database en juin 2017)

### 3.2. Présentation et rôles de Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV)

Selon l'OMS, un centre antipoison est « **un organisme spécialisé qui apporte des conseils et participe à la prévention, au diagnostic et à la prise en charge des intoxications** ». En 2016, seuls 45% des Etats membres de l'OMS ont un centre antipoison, il n'y a que peu de CAPTV en Afrique et au Moyen-Orient. [21] [22]

En France, il y a huit CAPTV sur le territoire métropolitain et les DOM-TOM. La carte qui suit (document 4) illustre la répartition des départements français en fonction du centre de réception des appels. Le CAPTV de Toulouse couvre les 13 départements de la nouvelle région Occitanie Pyrénées-Méditerranée : Ariège (09), Aude (11), Aveyron (12), Gard (30), Haute-Garonne (31), Gers (32), Hérault (34), Lot (46), Lozère (48), Hautes-Pyrénées (65), Pyrénées Orientales (66), Tarn (81) et Tarn-et-Garonne (82). [20] [23]



Les CAPTV sont divisés en deux unités fonctionnelles : celle de la **Réponse Toxicologique à l'Urgence (RTU)**, par le biais du téléphone et celle de la **Toxicovigilance (TV)**, téléphonique mais également par courrier électronique ou papier. En France, les centres antipoison n'ont pas d'unité prenant en charge les intoxiqués. Les patients sont envoyés aux Urgences, qui restent en contact avec le centre antipoison. Ils ont plusieurs missions :

- La réponse téléphonique : les centres sont chargés de l'aide au diagnostic, de la prise en charge thérapeutique et du pronostic de toute intoxication. La régulation téléphonique est faite sous la responsabilité d'un **médecin**, en continu et **tout le monde**

peut appeler. Les CAPTV sont souvent reliés aux Urgences ou au SAMU pour une prise en charge de l'intoxication plus rapide.

- Le suivi médical des patients : c'est une obligation du CAPTV. Après avoir répondu à l'urgence, les régulateurs sont tenus de s'informer de **l'évolution** de l'intoxication (appel au domicile, compte-rendu d'hospitalisation etc.).

- L'activité documentaire spécialisée et d'expertise : les CAPTV ont accès à des bases de données répertoriant les **compositions quantitatives** exactes de chaque produit mis sur le marché (obligation de secret industriel), aux **données toxicologiques** de chaque substance (mises à jour très régulières) ainsi qu'à des revues, publications et livres.

- La Toxicovigilance, l'activité d'alerte et d'évaluation des risques : les CAPTV collectent des données sur les intoxications, permettant **d'enrichir les connaissances** concernant chaque produit et sont chargés du suivi de certaines intoxications (intoxications au plomb, au monoxyde de carbone etc.). Ils peuvent **alerter** les pouvoirs publics sur la dangerosité de produits et proposer des mesures pour en sécuriser l'accès ou l'usage.

- Activité d'information et de formation : les CAPTV peuvent mettre en place des brochures éducatives, diffuser des campagnes de prévention, intervenir dans les écoles, enseigner les bons gestes de la prise en charge d'une intoxication etc. Ils participent à la formation initiale de certains professionnels de santé, notamment médecins et pharmaciens et cette formation peut être approfondie ensuite par un diplôme universitaire de Toxicologie Médicale. [20] [23] [24]

L'équipe exerçant au CAPTV de Toulouse rassemble essentiellement des médecins urgentistes, partageant leur temps entre le centre et les urgences. Il y a également un pharmacien, dont la connaissance approfondie des médicaments, plantes et champignons est un atout à l'équipe. Le pharmacien de Toulouse gère également certains antidotes conservés au CAPTV, qui ne sont parfois pas présents dans les services d'urgence ou dans les véhicules de secours car pouvant nécessiter des conditions particulières de conservation, être particulièrement rares, peu utilisés et/ou onéreux, disposer de protocoles ou conditions d'utilisation particuliers etc.

### 3.3. Prise en charge générale d'une intoxication

#### 3.3.1 Conduite à tenir avant l'appel

Il y a différentes voies d'exposition aux toxiques : le contact cutané et/ou oculaire, l'exposition respiratoire et l'ingestion (association de l'exposition digestive avec un passage sanguin plus ou moins important de la substance). [20] [25]

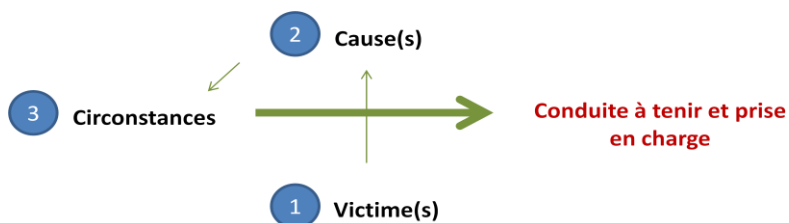
Lors d'un contact cutané ou oculaire, la première chose indispensable à faire est la **décontamination**. Il faut alors suivre la **règle des trois 15** : laver la zone à grandes eaux à une température de 15°C, pendant 15 minutes et à 15 cm de la lésion. Il convient d'enlever d'éventuels vêtements avant la décontamination, sauf s'ils sont collés à la peau. En cas de décontamination oculaire, l'œil contaminé doit être dirigé vers le bas, pour éviter le passage de la substance depuis l'œil atteint à l'œil sain. Il ne faut **jamais** essayer de **neutraliser** la substance, cela provoquerait une deuxième brûlure. [20] [25]

Lors d'une exposition respiratoire, il convient d'aérer, de sortir l'intoxiqué du lieu de contamination et de le mettre au repos. [20] [25]

Lors d'une exposition interne et digestive par ingestion, il ne faut **surtout pas provoquer des vomissements** chez l'intoxiqué. Certaines substances peuvent induire des vomissements par leur causticité ou leur mécanisme d'action mais provoquer intentionnellement un vomissement pourrait induire une inhalation consécutive et, dans le cas de produits caustiques, occasionner de nouveau une brûlure lors du deuxième passage dans l'œsophage. De même, il ne faut rien donner à boire, ni eau ni lait, rien à manger et aucun médicament sans avis du CAPTV. Certains produits pourraient, dans l'estomac, mousser au contact de l'eau, provoquer un dégagement de chaleur, être dilués et/ou mieux absorbés, un pansement digestif pourrait rendre impossible ou fausser les résultats d'une fibroscopie etc. [20] [25]

#### 3.3.2. Prise en charge du patient à l'appel

A partir de l'appel au CAPTV, il y a différentes possibilités de prise en charge : suivi du patient à domicile (intoxication bénigne), orienter le patient vers un médecin généraliste ou spécialiste (intoxication bénigne nécessitant un examen médical), adresser le patient à l'hôpital (intoxication modérée) ou faire venir SMUR ou pompiers pour amener le patient à l'hôpital (urgence vitale). Le régulateur évalue la prise en charge nécessaire, selon le patient, la cause de l'intoxication et ses circonstances de survenue (document 5). [20]



Document 5 : détermination de la prise en charge d'une intoxication par le CAPTV

Généralement, en l'absence de symptômes après une intoxication, lorsque la substance n'est pas dangereuse et que l'exposition a été brève ou n'est pas

certaine, le régulateur préconise un suivi simple à domicile. L'intoxiqué peut rappeler quand il veut, si son état se modifie et le toxicologue peut également recommander au patient de consulter en cas d'apparition de certains signes et donner quelques conseils : régime sans graisses, restriction hydrique, biscuits secs, pansements digestifs etc. [20]

Le régulateur peut également estimer que l'intoxication est légère mais qu'une visite chez un médecin est nécessaire. La plupart du temps, il dirige le patient vers son médecin généraliste mais, en cas de contact oculaire, une consultation ophtalmologique est préconisée pour vérifier la cornée. [20]

Lorsqu'une intoxication est préoccupante, c'est-à-dire que la substance peut être dangereuse, que les signes cliniques sont importants ou que les antécédents du patient peuvent faire craindre des complications, le régulateur recommande une hospitalisation en choisissant le transport en fonction de la gravité ou des possibilités du patient. [20]

### 3.3.3. Prise en charge à l'hôpital

#### 3.3.3.1. Décontamination digestive

Dans le cas d'une substance ingérée, lorsque le délai de prise en charge ne dépasse pas une heure (ou dans le cas de substances possédant un cycle entéro-hépatique), on peut effectuer une **décontamination digestive**, afin de diminuer l'absorption digestive du toxique. Cette décontamination ne peut être effectuée que chez un sujet **conscient** ne risquant pas de présenter des troubles de la conscience. [20] [25]

Précisons que les vomissements provoqués, traditionnellement induits par du sirop d'ipéca, ne sont plus du tout recommandés, même si certains manuels persistent à les préconiser... En effet, les vomissements obtenus avec l'ipéca sont incoercibles et, comme expliqué précédemment, le risque d'inhalation et de lésions supplémentaires ne sont pas négligeables. De plus, l'efficacité des vomissements provoqués est loin d'avoir été démontrée. [20] [23] [25]

La décontamination digestive peut s'effectuer de plusieurs manières :

- Administration de charbon activé : le charbon activé agit en diminuant l'absorption intestinale du toxique, en interrompant le cycle entéro-hépatique et en accélérant son élimination. Il peut être utilisé pour les intoxications datant de **moins d'une heure** et pour les substances **carbo-adsorbables**. La posologie pour les adultes est de **50g** et pour les enfants de **1 g/kg**, administré en une seule prise. La prise peut être renouvelée **toutes les 4 à 6h** et pendant **48h** en cas de cycle entéro-hépatique.

Il n'est pas utilisable lors de vomissements, convulsions, coma ou troubles de la conscience avérés ou prévisibles ; lors d'intoxications par des produits caustiques (lésions non visibles à la fibroscopie par la suite), moussants (risque de mousse et d'inhalation) ou pétroliers, par du lithium ou de l'alcool (non adsorbés par le charbon) ; lorsqu'un antidote est administré par voie orale (il provoquerait une baisse d'efficacité de l'antidote) ; en cas d'intolérance au fructose et syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

L'apparition de selles noires et d'un inconfort digestif sont des effets indésirables fréquents. Son utilisation peut également se compliquer de vomissements parfois associés à une inhalation. Pour éviter au maximum nausées et vomissements, le charbon activé doit être ingéré lentement. [20] [25] [26] [38]

- Lavage gastrique : il doit également être pratiqué dans **l'heure qui suit** l'ingestion et est normalement contre-indiqué dans le cas de patients inconscients (sauf si ceux-ci sont intubés) ou en cas d'ingestion de produits caustiques ou d'hydrocarbures (risque fort d'inhalation). Cela consiste à introduire du sérum physiologique dans l'estomac par une sonde puis de siphonner pour vider l'estomac de son contenu. L'opération peut être répétée plusieurs fois, jusqu'à l'obtention d'un liquide stomacal clair. Le lavage gastrique est utilisé pour limiter l'absorption des substances toxiques. C'est un **acte médical pénible, long et lourd**, recommandé seulement pour les ingestions de substances très toxiques ou à mécanisme lésionnel. [20] [25]

### 3.3.3.2. Suivi de l'intoxication et traitement symptomatique

Divers examens peuvent être menés pour **suivre l'évolution** de l'intoxication : prises de sang, fibroscopie, examen oculaire, analyses d'urines... La plupart du temps, le **traitement** de l'intoxication est **symptomatique** : réhydratation par perfusion, assistance respiratoire, pansements digestifs, bronchodilatateurs, collyres cicatrisants, topiques cutanés... Les constantes sont surveillées et le patient peut éventuellement être gardé en observation

jusqu'à 72h après disparition de ses symptômes car des **lésions retardées** peuvent parfois apparaître (œdème laryngé lésionnel, nécrose hépatique, toxicité sanguine...). [20]

Dans certains cas, le poison est inconnu. Dans ce genre de situation, l'observation du **toxidrome** (ensemble de symptômes et de signes cliniques permettant d'orienter le diagnostic vers une classe particulière de toxiques) est très importante. Il permet aussi de vérifier l'adéquation entre les signes cliniques et le toxique suspecté, d'anticiper certaines complications et d'intensifier la surveillance clinique en cas de nouveaux signes divergents de ceux attendus. [44]

### 3.3.3.3. Les antidotes

Il existe, pour certains poisons, des **antidotes spécifiques**. Ils peuvent être délivrés directement par le CAPTV ou sont déjà présents dans les hôpitaux. A Toulouse, les protocoles d'administration des antidotes sont rédigés par le personnel du CAPTV et mis à la disposition de tous les hôpitaux de la région. Un antidote n'est utilisé que lorsque le **poison** a été **clairement identifié**. Un **réseau des antidotes** a été mis en place à Toulouse par le centre antipoison afin de connaître les stocks et les utilisations de chaque antidote dans la région et permettre, si besoin, de véhiculer des antidotes conservés au CAPTV de Toulouse vers des hôpitaux périphériques. [20]

## 4. Les intoxications par les plantes

### 4.1. Généralités

En France, en moyenne, **4 à 5%** des appels passés aux centres antipoison chaque année concernent des intoxications par les plantes. Au CAPTV de Toulouse, entre 2012 et 2016, les plantes ont représenté en moyenne 5,8% des appels. A l'étranger, en 2014, les plantes ont constitué 2% des appels aux Etats-Unis et 4% des appels en Belgique (les plantes sont comptabilisées ici avec les champignons). [20] [28] [29] [30]

La plupart des intoxiqués par les plantes sont des **enfants**. Entre 2006 et 2008, au CAPTV de Toulouse, 85% des appels concernant les plantes étaient pour des enfants de moins de 10 ans. Plus de la moitié de ces petits intoxiqués (53%) avaient entre 1 et 3 ans. Des résultats similaires ont été montrés en 2005 : entre 1989 et 2003, 90% des cas signalés concernaient des enfants dont 79% avaient moins de 3 ans. En Belgique en 2014, les plantes représentaient 7% des cas d'intoxications toutes causes confondues chez l'enfant et 76% des

appels passés au centre antipoison belge à propos de plantes regardaient des enfants, dont 69% avaient moins de 4 ans. Les intoxications de l'enfant sont souvent **bénignes**, occasionnant au maximum des troubles digestifs : les petits n'absorbent ordinairement qu'une **faible quantité**, par jeu et/ou lorsqu'ils explorent l'environnement. Il est également observé une recrudescence des intoxications vers l'automne, période de **fructification** des plantes, attirant d'avantage par la couleur et la forme de leurs fruits. [20] [28] [30]

Chez l'adulte, les intoxications sont **plus rares** mais souvent **plus graves**. On retrouve des tentatives de suicide par les plantes (toxicité connue de l'intoxiqué) mais aussi confusions entre plantes comestibles et plantes toxiques, mauvais usages, surdosages, interactions, variations de composition (fonction des variétés, des chémotypes, des conditions environnementales...), falsifications ou abus de plantes. [20] [28]

Bien heureusement, **les plantes les plus toxiques ne sont pas les plantes les plus impliquées**. Une étude de 2005 regroupait les plantes de France les plus souvent sources d'intoxications et/ou les plus à risques car toxiques. On peut ainsi définir plusieurs catégories de plantes, regroupées dans le tableau ci-dessous (les Solanacées sont en gras).

| Catégories de plantes                                                               | Toxicité                                                                                                                                       | Exemples de plantes                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Plantes à potentiel très toxique</b>                                             | Pluritoxité avec atteinte de fonctions vitales et de plusieurs systèmes à la fois                                                              | Aconit, <b>datura</b> , <b>belladone</b> , <b>jusquiame</b> , ciguës, laurier-rose, colchique, digitale, if, redoul                          |
| <b>Plantes potentiellement toxiques mais causant surtout des troubles digestifs</b> | Essentiellement digestive (nausées, vomissements, diarrhées) avec des complications possibles (déshydratation intense, hémorragies digestives) | Cytise, gui, laurier-cerise, muguet, ricin                                                                                                   |
| <b>Plantes à potentiel irritant</b>                                                 | Lésions cutané-muqueuses (irritations physiques et/ou chimiques) ou réactions de photosensibilité                                              | Famille des Aracées (arums) et des Apiacées (grande berce, dieffenbachia) essentiellement                                                    |
| <b>Plantes sources de confusion ou de fraudes</b>                                   | Dépendante de la substance (provoquant parfois convulsions, cytolyse hépatique, insuffisance rénale, troubles cardiaques et décès)             | Amandes amères, badiane du japon, coloquintes, muscade, narcisse, vénére                                                                     |
| <b>Plantes peu toxiques mais souvent impliquées</b>                                 | Peu de symptômes, surtout des troubles digestifs mineurs                                                                                       | Beaucoup de plantes ornementales : <i>pyracantha</i> , <i>cotoneaster</i> , <b>pommier d'amour</b> , <i>mahonia</i> , <b><i>physalis</i></b> |

**Tableau 1 : classement des plantes à risques ou sources d'intoxications en France ([20] [28])**

De plus, une étude réalisée entre 2006 et 2008 au CAPTV de Toulouse a déterminé une classification des plantes responsables d'appels. On retrouve par fréquence

décroissante : *arum* (18,1%), **pommier d'amour** (8,1%), *pyracantha* (6%), laurier-cerise (5,4%), *cotoneaster* (5%), houx (4,4%), if (3,1%) et vigne vierge (3,1%). Ainsi, les végétaux les plus incriminés ne sont pas les plus toxiques : il n'y a que l'if qui appartienne aux végétaux à potentiel très toxique. [20] [25] [28]

#### 4.2. Conduite à tenir et prise en charge

Comme évoqué précédemment, les intoxications par les plantes peuvent provoquer différents signes cliniques. Voici quelques schémas concernant la marche à suivre lors d'une intoxication. Ces protocoles sont organisés selon la voie d'exposition au toxique, une même personne peut être concernée par plusieurs de ces schémas, qu'il faudra combiner. [20] [25]

Dans tous les cas, il faut **connaître la plante** avec précision : les noms communs de chaque plante, pouvant changer selon les régions, sont imprécis. La meilleure façon d'identifier une plante est d'obtenir son **nom binomial**. Il est possible de prendre une photo pour l'identification qui sera envoyée au CAPTV qui dispose d'une plateforme récente, « **Phytolist** », qui permet aux toxicologues de communiquer la photographie à des spécialistes (horticulteurs, botanistes) pour qu'ils aident à l'identification. Une plateforme équivalente existe depuis quelques années déjà pour les champignons (« **Mycolist** »). La localisation géographique de la plante, son environnement, la saison etc. peuvent également aider à l'identification. [20] [27] [28]

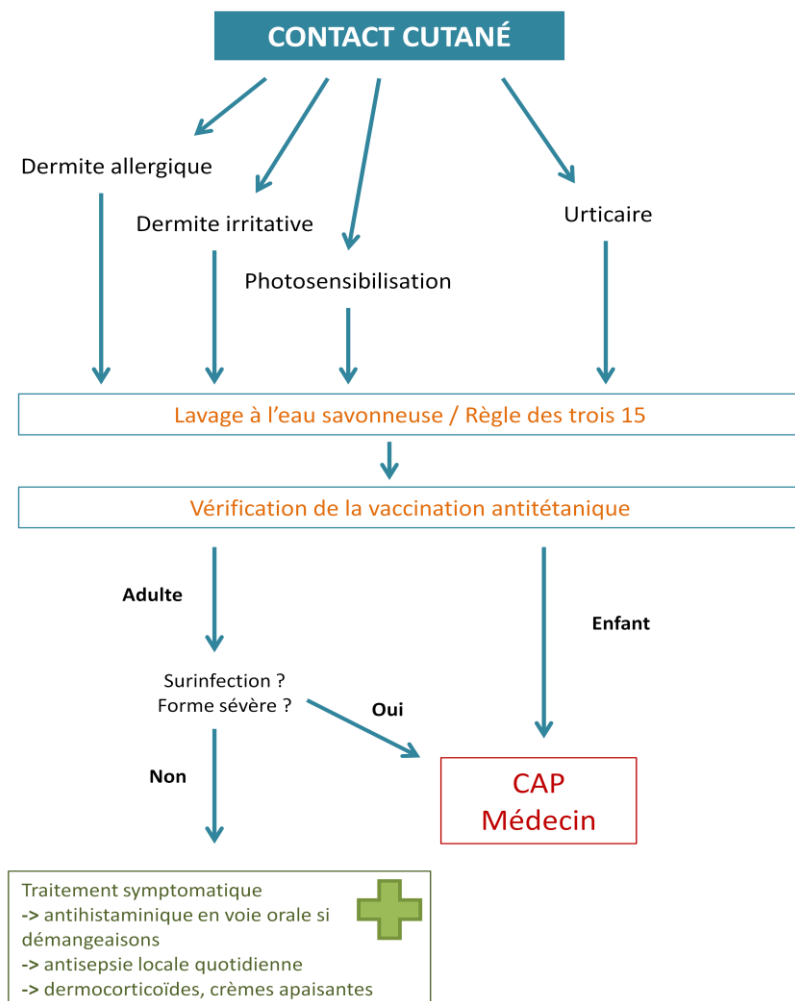
Une fois la plante identifiée, il faudra déterminer la partie de plante concernée par l'intoxication. Les différents organes d'une plante ne contiennent pas tous les mêmes composés, les concentrations peuvent également varier avec les organes et parfois même selon le mode de « préparation » de la plante (cuisson, infusion, décoction etc.). [20] [27]

##### 4.3.1. Exposition cutanée

Dans le cas d'une **exposition cutanée**, la première chose à faire est décontaminer et de vérifier la vaccination antitétanique de l'intoxiqué. [20] [25]

Après un contact cutané, il peut y avoir une **dermite irritative**, causant rougeur et démangeaison. Dans la **dermite allergique**, les signes sont très ressemblants à ceux de la dermite irritative mais l'inflammation s'accompagne souvent de **vésicules**. La dermite allergique est relayée par des **cellules immunitaires sensibilisées** à une substance, ce qui

implique une **intolérance**, qui n'est pas présente chez tout le monde. La réaction allergique ne se fera pas au premier contact mais lors de contacts ultérieurs. [20] [25]



Document 6 : représentation schématique de la conduite à tenir lors d'un contact cutané avec les plantes ([20] [25])

Dans le cadre d'une **photosensibilisation**, la substance en cause rend la peau sensible au soleil et provoque une **brûlure**, identique à un coup de soleil mais à l'intensité **disproportionnée** par rapport à l'exposition solaire. La brûlure suit les zones exposées à la substance de la plante, ce qui la rend caractéristique. [20] [25]

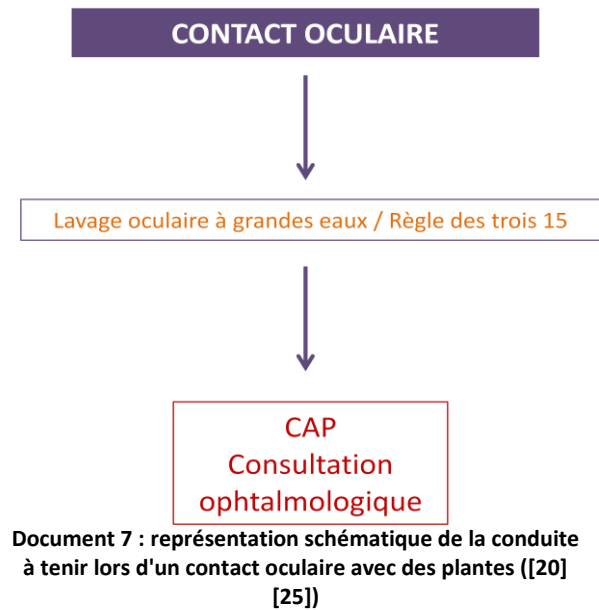
Il peut également apparaître une **urticaire** (toxique ou allergique), qui donne des **plaques** plus ou moins rouges et étendues qui **démangent** énormément. L'urticaire est généralement limitée à la zone de contact mais peut s'étendre. [20] [25]

Dans le cas d'un contact cutané chez l'enfant et donnant des symptômes, il faut contacter le centre antipoison. Pour un adulte, en l'absence de **surinfection** de la zone ou d'une **forme sévère**, l'appel n'est pas forcément nécessaire. Une forme sévère serait par exemple une urticaire s'étendant, une brûlure sur une grande zone ou présentant des cloques mais indolore (brûlure profonde), des signes respiratoires ou de malaise accompagnant une allergie etc. [20] [25]

Dans les formes bénignes, le pharmacien peut conseiller un traitement mais s'il ne soulage pas le patient, que l'affection persiste ou évolue ou si de nouveaux signes cliniques apparaissent, il conviendra d'appeler le CAP. [20] [25]

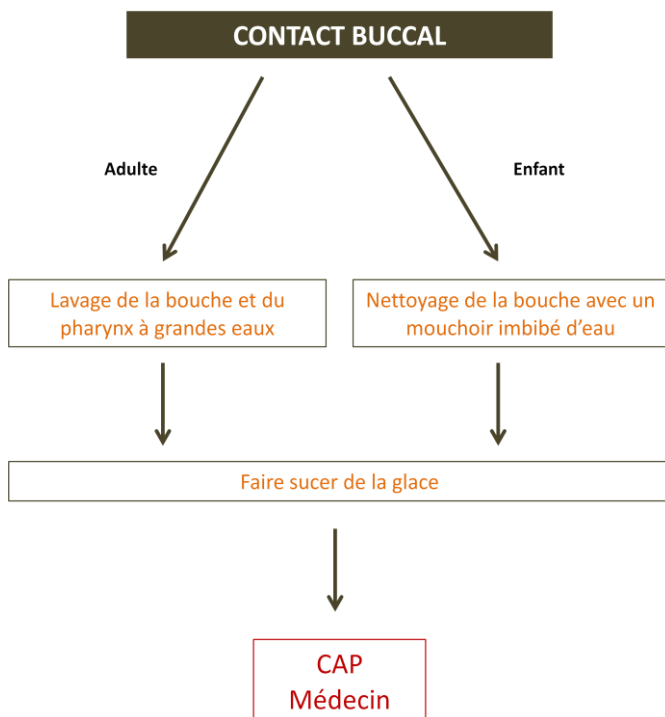
#### 4.3.2. Exposition oculaire

Dans le cas d'un **contact oculaire**, les agents chimiques présents dans la plante peuvent irriter l'œil et creuser la cornée. Il peut aussi y avoir des lésions physiques, par d'éventuelles épines et des troubles de la vision en fonction des substances (par exemple, une mydriase suite à un contact oculaire avec une graine de datura). Un appel au centre antipoison est préconisé, qui oriente le plus souvent vers une consultation ophtalmologique rapide. En effet, il est important de faire vérifier l'intégrité de la cornée, pour constater tout dommage et éviter une évolution des lésions ou des séquelles ultérieures. [20] [25]



#### 4.3.3. Exposition buccale

Certaines plantes ont des effets **irritants** sur les muqueuses, qui peuvent provoquer rougeurs, gonflements, picotements, démangeaisons etc. Après un contact avec certaines plantes, on observe parfois même un enrouement ou une perte momentanée de la voix ! Chez l'adulte, il suffit d'effectuer un **lavage à grandes eaux** de la bouche et du pharynx, en prenant soin de ne pas avaler. Chez l'enfant, le risque de fausse route ou celui d'ingérer l'eau de rinçage est important. Il faut donc **humidifier un linge propre** et nettoyer l'intérieur et l'extérieur de la bouche avec, en enlevant d'éventuel débris au passage. La glace permet d'anesthésier la région buccale (limite les démangeaisons) et



Document 8 : représentation schématique de la conduite à tenir lors d'un contact buccal avec les plantes ([20] [25])

de ralentir les gonflements. [20] [25]

L'appel au CAP est important car certaines plantes peuvent conduire à des œdèmes laryngés, empêchant la respiration et pouvant engager le pronostic vital de l'intoxiqué. [20] [25]

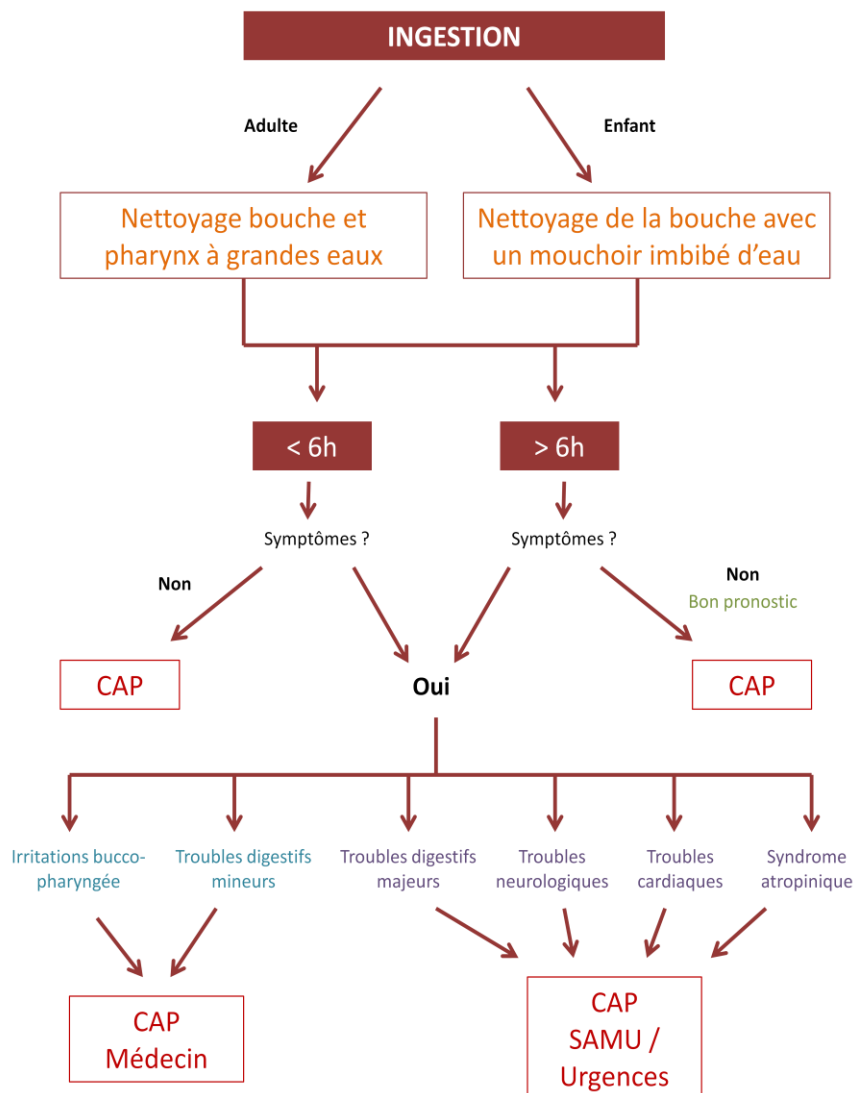
#### 4.3.4. Exposition orale

Dans le cas d'une **ingestion** de plante, il y a une **exposition buccale** (démarche expliquée au paragraphe précédent) associée à une exposition systémique. Il ne faut jamais provoquer de vomissements ni, sans avis, faire boire l'intoxiqué. L'absence de symptomatologie six heures après l'ingestion est *a priori* de bon pronostic. Néanmoins, il

existe des toxiques pouvant altérer des organes dans les jours qui suivent. Il est donc préférable, tout de même, de contacter le centre antipoison pour un avis. [20] [25] [28]

L'absence de signes dans les six heures suivant l'intoxication ne signifie pas qu'il n'y a aucun risque. Le délai d'absorption ou d'action de certains toxiques est parfois long. L'appel au CAP est donc ici aussi recommandé. [20] [25] [28]

En cas de symptômes, il est important de différencier les signes graves de ceux qui le sont



Document 9 : représentation schématique de la conduite à tenir lors d'une ingestion de plantes ([20] [25])

moins : une irritation bucco-pharyngée ou des troubles digestifs mineurs (inconfort digestif, nausées, quelques vomissements ou diarrhées, hypersialorrhée) ne sont pas des urgences.

Dans le cas de **troubles cardiaques** (hypo ou hypertension, palpitations...), **neurologiques** (confusion, hallucinations, troubles de l'équilibre, convulsions, paresthésies, paralysies...), **digestifs majeurs** (vomissements incoercibles, diarrhées profuses, présence de sang, douleurs gastriques intenses...) et/ou d'un **syndrome atropinique**, il est absolument **urgent** de contacter le CAP ou le SAMU pour faire transporter l'intoxiqué à l'hôpital le plus rapidement possible. [20] [25] [28]

Une fois à l'hôpital, les médecins agissent comme pour une intoxication classique (voir partie I.3.3.3.). Il existe quelques **antidotes** pour les intoxications par les plantes. Malheureusement, la plupart des toxiques puissants n'en ont pas. Il existe le **Cyanokit®** (hydroxocobalamine) pour les intoxications aux composés cyanogènes des Rosacées et le **Digifab®** (anticorps antidigitaliques) pour les intoxications par le laurier rose et la digitale. Certains auteurs utilisent également la **physostigmine** (Anticholium®) pour les intoxications aux Solanacées mydriatiques comme le datura, la belladone ou la jusquiame (voir partie II.1.1.1.2.6.). [20] [25] [27] [28]

## PARTIE II : ETUDE CHIMIQUE ET TOXICOLOGIQUE DES SOLANACEES

### 1. Espèces chimiques des Solanacées

La famille des Solanacées est l'une des familles de plantes **les plus riches en espèces dangereuses**, où le métabolisme conduit à une importante variété de molécules toxiques. De plus, deux espèces d'un même genre peuvent produire des substances complètement différentes. Notre présentation des substances et de leur toxicité est loin d'être exhaustive. Certaines espèces de la famille, surtout en Amazonie, n'ont pas été analysées et leur toxicité potentielle n'est pas connue. Les connaissances disponibles sur la famille sont détaillées ci-après. Dans un premier temps seront traités les alcaloïdes puis les caroténoïdes, les withastéroïdes et enfin les dérivés de la vitamine D. [27] [31] [33]

#### 1.1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des **molécules azotées**, le plus souvent **hétérocycliques** (c'est-à-dire que l'atome d'azote est inclus dans un cycle carboné). Leur nom vient à la fois de l'arabe « al qaly » qui signifie « soude » et du grec « eidos » qui signifie « aspect ». En effet, les alcaloïdes sont des molécules qui **se comportent comme des bases** en milieu aqueux. La nomenclature désigne les alcaloïdes avec une terminaison spécifique, « **-ine** » (atropine, nicotine ou caféine). Les alcaloïdes sont le plus souvent des **métabolites** synthétisés par le règne végétal et sont retrouvés dans certains champignons (ergot, amanite muscarine), plantes peu évoluées (if, éphédra), Monocotylédones (colchique, vérâtre, jonquille) et chez de nombreuses Dicotylédones.

Nous aborderons les alcaloïdes issus de l'acide tropique (avec atropine, scopolamine, schizanthines, anisodamine, anisodine, calystegines, norhyoscyamine et noratropine) puis les alcaloïdes stéroïdiques, les alcaloïdes dérivés de l'acide nicotinique (nicotine et anabasine) et enfin les alcaloïdes de la famille des vanilloïdes (capsaïcinoïdes et capsinoïdes).

##### 1.1.1. Alcaloïdes esters de la série tropanique

###### 1.1.1.1. Généralités

Ce sont des alcaloïdes issus de **l'acide tropique**, synthétisé depuis deux acides aminés, l'ornithine et la phénylalanine. La famille des Solanacées est considérée comme le

**principal foyer des alcaloïdes tropaniques**, retrouvés dans de nombreux genres : *Acnistus*, *Anthocercis*, *Atropa*, *Brugmansia*, *Datura*, *Duboisia*, *Hyoscyamus*, *Przewalskia*, *Scopolia*, *Solandra* et bien d'autres. Cependant, ils sont peu utilisés en thérapeutique du fait d'une toxicité marquée sur le système nerveux central. [27] [31] [32] [33] [76]

Cette toxicité sur l'esprit est connue depuis fort longtemps. Comme détaillé plus tôt, la jusquiame était utilisée par les sorcières lors des sabbats et, en Amérique du Sud, *Datura* et *Brugmansia* sont utilisés lors de cérémonies rituelles. On retrouve des traces d'usage de la mandragore dans des textes grecs qui mentionnent des doses précises pour « ne pas tomber dans un sommeil éternel ». [15] [31] [32] [34] [35] [45]

#### 1.1.1.2. Atropine / hyoscyamine et scopolamine

##### 1.1.1.2.1. Historique

Dans les Solanacées « **mydriatiques** » (*Datura*, Belladone et Jusquiame), on retrouve deux principales espèces chimiques : l'**hyoscyamine** (molécule optiquement active dont l'**atropine** est le racémique) et la **scopolamine**. Ces deux espèces varient en quantités et proportions selon la plante, la partie de plante, la période de maturation, le lieu de pousse etc. Ce sont les dérivés les plus connus de l'acide tropique, autant au niveau chimique que pharmacologique. [27] [32] [33] [76]

En 1831, Mein, apothicaire allemand, isole l'**atropine** d'*Atropa belladonna*, mélange racémique de L et D-hyoscyamine. Il détermine que la L-hyoscyamine, en plus d'être la molécule la plus active pharmacologiquement, est celle retrouvée dans la plante fraîche, mais qu'après extraction, elle se racémise rapidement. Toutefois, les propriétés pharmacologiques de la jusquiame (dans laquelle de l'atropine a aussi été isolée) diffèrent des propriétés de l'atropine pure (sédation plus fréquente et marquée). Buchheim, pharmacologiste allemand, suspecte un autre alcaloïde qui serait présent en plus dans la jusquiame et, en 1881, Ladenburg isole l'**hyoscine** et montre que la seule différence avec l'atropine, c'est un atome d'oxygène supplémentaire sur le noyau tropane. A la fin du siècle précédent, Scopoli avait isolé la même molécule de *Scopolia carniolica* et l'avait nommée **scopolamine**. Depuis lors, les sources anglo-saxonnes préfèrent le terme d'« hyoscine » et les sources américaines celui de « scopolamine ». [36]

Cependant, la science ignorait tout de leur mécanisme d'action, jusqu'aux années 1930 lorsque Sir Dale et ses collègues isolent un **neurotransmetteur**, l'**acétylcholine**. Par la

suite, il devint évident que ces alcaloïdes bloquaient l'action de l'acétylcholine. On les identifia donc comme des drogues « anticholinergiques ». [36]

#### 1.1.1.2.2. Pharmacodynamie

Atropine et scopolamine ont des propriétés **anticholinergiques** ou **parasympholytiques**. Les effets parasympholytiques sont plus marqués chez la L-hyoscyamine, ensuite vient l'atropine puis la scopolamine. Ce sont des **antagonistes compétitifs et réversibles** des récepteurs **muscariniques** à l'acétylcholine périphériques et centraux. Il y a cinq sous-types de récepteurs muscariniques, distribués dans tout le corps, de M<sub>1</sub> à M<sub>5</sub>. Il apparaît que les récepteurs muscariniques les plus « antagonisés » par les substances anticholinergiques soient les récepteurs M<sub>1</sub> et M<sub>2</sub>, essentiellement présents au niveau du système nerveux central (SNC) et du cœur. Les alcaloïdes naturels, dont l'atropine et la scopolamine, sont des **amines tertiaires** qui n'interagissent avec les récepteurs **nicotiniques à l'acétylcholine** qu'à très fortes doses. Ainsi, de manière générale, les substances communément appelées **anticholinergiques** sont en réalité des **antimuscariniques**. [27] [32] [33] [37] [38] [46] [47] [48]

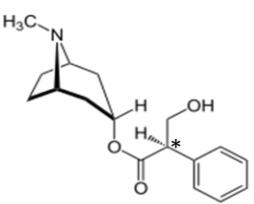
#### 1.1.1.2.3. Atropine – Hyoscyamine

##### 1.1.1.2.3.1. Présentation de la molécule

Carte d'identité réalisée grâce aux références [33] [37] [40] [41] [42] [43]

| ATROPINE - HYOSCYAMINE     |                                                                                             |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom chimique</b> :      | (1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>r</i> )-Tropan-3-yl( <i>R</i> <i>S</i> )-trophate |
| <b>Nom courant</b> :       | Atropine (racémique de L-hyoscyamine et de D-hyoscyamine)                                   |
| <b>Autre nom</b> :         | DL-hyoscyamine                                                                              |
| <b>Formule brute</b> :     | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>                                             |
| <b>Poids moléculaire</b> : | 289,4 Da (g/mol)                                                                            |
| <b>Point de fusion</b> :   | 115,5°C                                                                                     |
| <b>Solubilité</b> :        | alcool > eau, peu dans les huiles grasses                                                   |
| <b>Présentation</b> :      | poudre blanche d'aiguilles soyeuses, inodore, à la saveur amère et désagréable              |
| <b>Origine</b> :           | ester en 3 de l'acide trophique (issu de l'ornithine et de la phénylalanine)                |

**Formule développée :**



#### 1.1.1.2.3.2. Pharmacocinétique de l'atropine

L'atropine et l'hyoscyamine possèdent une **absorption digestive complète** mais **variable** car pouvant être prolongée par la diminution de la motilité intestinale qu'elle occasionne. L'absorption via la **peau** et les **muqueuses** est très **rapide** (il a été vu des effets systémiques chez des patients ayant utilisé de l'atropine en collyre !). [38]

Elles sont rapidement distribuées dans l'organisme, liées à 18% aux protéines plasmatiques et avec un volume de distribution ( $V_D$ ) de 2,3 L/kg. Elles **passent facilement la barrière hémato-encéphalique** (BHE) ainsi que la **barrière placentaire** et sont excrétées dans le lait maternel. [37] [38]

Atropine et hyoscyamine ont une demi-vie courte, comprise entre 2 et 3h chez l'adulte et 7h en moyenne chez l'enfant. Cependant, leurs effets apparaissent rapidement et peuvent mettre plusieurs heures voire jours à disparaître. Leur métabolisation est prise en charge par le foie où 29% sont partiellement hydrolysés en acide tropique et en tropine. Le reste de l'atropine et de l'hyoscyamine est excrété sous forme inchangée dans les urines. Leur clairance rénale est de 660 mL/min et est **dépendante du flux urinaire**. [37] [38]

#### 1.1.1.2.3.3. Effets indésirables et effets toxiques de l'atropine

A doses thérapeutiques, on observe une sècheresse de la bouche, une rétention urinaire et une tendance à la constipation. La L-hyoscyamine a des effets cliniques deux fois plus puissants que l'atropine. Son maniement est donc plus délicat et l'atropine, qui est de surcroît plus stable, lui est donc souvent préférée. [32] [37] [38]

Lors d'un surdosage, les premiers effets toxiques sont périphériques et, à mesure que la dose augmente, des effets centraux apparaissent et sont de plus en plus marqués. On observe alors ce que l'on appelle un **syndrome anticholinergique** ou **atropinique** lié au blocage des récepteurs muscariniques. Il existe une grande hétérogénéité dans l'expression de ce syndrome. En effet, **l'activation basale** du système cholinergique est différente entre chaque individu et varie également au cours de la vie selon l'âge (les enfants et les personnes âgées sont particulièrement sensibles, notamment aux signes centraux) et les maladies du SNC. [32] [37] [38] [45] [46]

Le tableau ci-dessous décrit les principaux signes cliniques en fonction de l'organe concerné. Les signes en gras sont les plus représentatifs. L'intoxication anticholinergique est souvent résumée dans les publications par la phrase « **mad as a hatter, dry as a bone, blind**

as a bat, hot as a hare, and red as a beet », qui peut être traduite par « fou comme un chapelier, sec comme un os, aveugle comme une chauve-souris, chaud comme un lièvre et rouge comme une betterave ». [27] [32] [33] [37] [38] [41] [44] [45] [46] [72]

| ORGANE CIBLE                           | EFFETS CLINIQUES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | A NOTER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Œil                                    | <b>Mydriase passive avec cycloplégie</b> , paralysie de l'accommodation, photophobie, vision floue et plus rarement hypertension oculaire, glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Une anisocorie est possible lors d'un contact oculaire unilatéral                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Glandes                                | <b>Diminution globale des sécrétions</b> : transpiration, salive, sécrétion bronchiques et digestives (vésicule biliaire, estomac, intestin)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Bouche, pharynx et voies respiratoires | <b>Sècheresse buccale</b> (baisse de salivation) associée à une soif intense et à des troubles de la déglutition, dilatation bronchique, tachypnée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | La soif peut provoquer des sensations de brûlures oro-pharyngées                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Tube digestif                          | Nausées, vomissements, <b>inhibition de la motilité gastrique et intestinale</b> (absence de bruits intestinaux, constipation, pseudo-obstruction intestinale par augmentation du temps de transit)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | La réduction de la motilité peut conduire à une augmentation de l'absorption et des effets de l'atropine, avec des pics retardés                                                                                                                                                                                                     |
| Peau                                   | <b>Vasodilatation faciale</b> (flushs, rougeur et chaleur), <b>hyperthermie</b> , sécheresse de la peau et des muqueuses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | L'hyperthermie peut à la fois aggraver et être aggravée par l'agitation du patient et semble corrélée à la sévérité du délire                                                                                                                                                                                                        |
| Voies urinaires                        | <b>Rétention urinaire</b> très fréquente pouvant conduire à un globe vésical                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Le délire atropinique peut être aggravé par la rétention urinaire                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Système cardiovasculaire               | Bradycardie temporaire suivie d'une <b>tachycardie sinusale</b> (suppression de l'activité freinatrice du vague), vasoconstriction de gros vaisseaux et vasodilatation des petits, possibles <b>épisodes hypertensifs</b> avec parfois des arythmies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Le choc cardiogénique a été décrit mais reste extrêmement rare                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Troubles neurologiques centraux        | A doses faibles, action dépressive et sédatrice. Quand les doses augmentent il y a un <b>délire atropinique</b> : <b>confusion</b> , <b>agitation</b> , troubles du sommeil (terreurs nocturnes), <b>hallucinations</b> , discours incohérent et incontrôlé, psychose, délire, insomnie, paranoïa, <b>amnésie antérograde</b> , dysarthrie, <b>troubles de la coordination</b> , mouvements tonico-cloniques (possibilité de rhabdomyolyse), ataxie, <b>convulsions</b> et <b>troubles de la conscience</b> . A de très fortes doses, il peut y avoir un <b>coma</b> puis un décès par dépression cardiorespiratoire | Les troubles neurologiques peuvent être présents lors d'additions d'effets anticholinergiques mais le sont surtout lors de surdosages. Les phases de délire hyperactif peuvent alterner avec des phases plus calmes. De manière générale, plus les signes neurologiques sont précoces, plus l'intoxication est potentiellement grave |

**Tableau 2 : principaux signes cliniques d'un syndrome anticholinergique ([27] [32] [33] [37] [38] [41] [44] [45] [46])**

Comme toute substance agissant sur le cerveau et pouvant provoquer des troubles de la perception, l'atropine est source **d'abus**. Il a été signalé dans la littérature des cas de **dépendance** et de **syndrome de sevrage**. L'atropine est parfois consommée, issue de plantes ou purifiée, seule ou en association et il est arrivé, depuis les années 90, que des drogues diverses soient coupées avec de l'atropine et/ou de la scopolamine. Ainsi, en plus des signes de toxicité des drogues consommées ou lors de l'administration d'antidotes (naloxone pour les opioïdes), émergeait un tableau anticholinergique franc. [38] [45]

#### 1.1.1.2.3.4. Doses toxiques de l'atropine

Il est difficile de trouver, pour une dose précise d'atropine en prise unique, une correspondance avec les signes cliniques. Il existe en effet une **susceptibilité individuelle**, c'est-à-dire que certaines personnes auront une clinique, une évolution et des complications différentes d'autres, pour des doses d'atropine équivalentes. De plus, très peu d'études évaluent la toxicité de l'atropine et ses doses létales. Le tableau 3 qui suit rassemble les données retrouvées dans la littérature concernant cette toxicité. [27] [37] [45] [49]

|        | DOSE D'ATROPINE | SIGNES CLINIQUES                                                                                                         |
|--------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADULTE | 0,5 mg          | Bradycardie, sécheresse de la bouche, diminution de la sudation                                                          |
|        | 1 mg            | Mydriase, tachycardie, soif                                                                                              |
|        | 2-5 mg          | Aggravation des symptômes précédents avec sensation de chaleur, tachycardie, palpitations, troubles visuels              |
|        | 5 mg            | Toxicité nette avec hyperthermie, tachycardie, troubles de la vision, confusion, excitation, difficultés de miction      |
|        | 5-10 mg         | Aggravation avec délire, hallucinations et coma, arrêt cardiorespiratoire                                                |
|        | > 10 mg         | Dose supposée létale (grande variation en fonction de l'auteur) avec faiblesse du pouls, coma et choc cardiorespiratoire |
| ENFANT | 0,1 mg/kg       | Toxicité nette (hyperthermie, tachycardie, trouble de la vision, confusion, excitation...)                               |
|        | 0,2 mg/kg       | Dose supposée létale                                                                                                     |

**Tableau 3 : effets de l'atropine en prise aiguë chez l'humain ([27] [33] [37] [45])**

Il y a beaucoup de cas d'intoxications à l'atropine dans la littérature. Les doses toxiques varient énormément suivant l'expérience de l'auteur. Globalement, des décès sont rapportés au-delà de 10 mg en prise unique mais essentiellement pour des doses comprises

entre 50 mg et 100 mg. Cependant, des rémissions ont pu être observées au-delà d'un gramme d'atropine et, au contraire, des doses inférieures à 10 mg ont parfois été létales chez des personnes sensibles ou des enfants. [27] [37] [45] [49]

#### 1.1.1.2.3.5. Utilisations et contre-indications de l'atropine

L'atropine est utilisée en médecine, contrairement à l'hyoscyamine qui est deux fois plus puissante et instable. Son utilisation est toutefois limitée par les effets indésirables qu'elle occasionne. Elle est retrouvée en **voie injectable** (intraveineux – IV et sous-cutanée – SC) et **oculaire**. Il existe aussi une solution buvable, actuellement sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). L'atropine et l'hyoscyamine sont également à la base de la **chimie de synthèse des anticholinergiques** disponibles en thérapeutique. Les **doses thérapeutiques usuelles** de l'atropine en IV sont de **0,25 à 0,5 mg/prise** chez l'adulte avec un maximum de 2 mg/j. Pour l'enfant, son usage est très rare. [27] [32] [37] [54] [55]

| DOMAINE MEDICAL            | PATHOLOGIE TRAITEE                                                                                                                       |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pré-anesthésie             | Prémédication de l'anesthésie générale (évite l'arrêt cardiaque et diminue les sécrétions salivaires et bronchiques)                     |
| Cardiologie et réanimation | Blocs auriculo-ventriculaires et bradycardie sinusale                                                                                    |
| Ophtalmologie              | Inflammations uvéales, amblyopie, induction d'une cycloplégie pour réfraction et d'une mydriase pour un examen oculaire ou une chirurgie |
| Gastro-entérologie         | Manifestations douloureuses et spasmodiques aiguës gastro-intestinales, coliques hépatiques                                              |
| Urologie                   | Manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires                                                                          |
| Toxicologie                | Intoxications aux pesticides organophosphorés, au gaz de combat, aux champignons muscariniques ou à des substances cholinergiques        |

**Tableau 4 : indications thérapeutiques de l'atropine ([27] [32] [37] [38] [49] [53] [55] [56])**

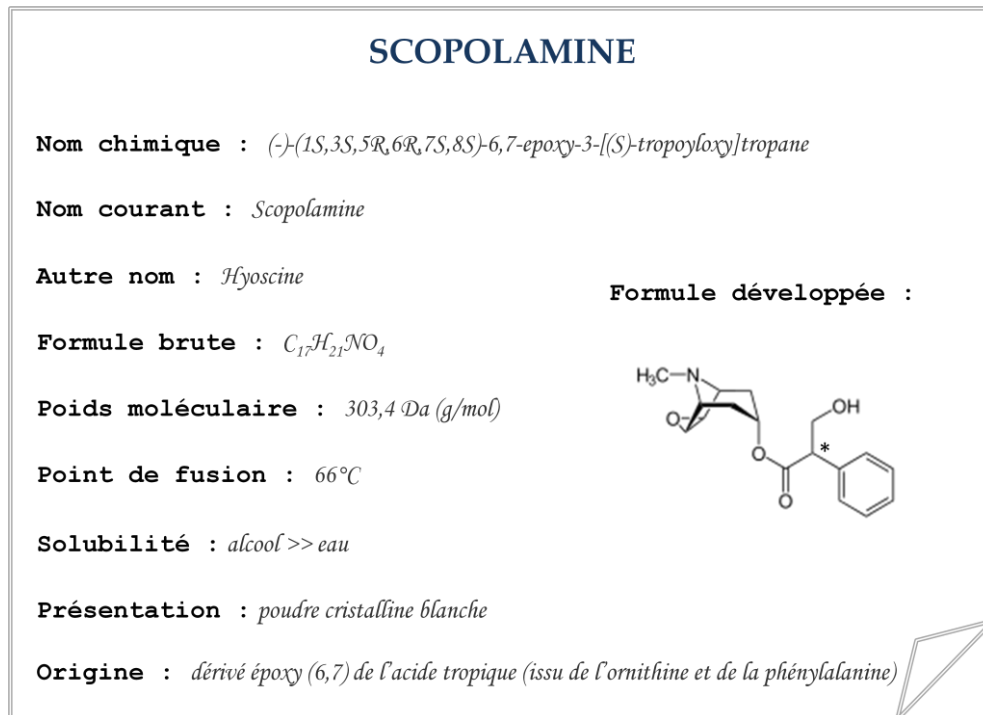
Les anticholinergiques dérivés de l'atropine sont utilisés surtout en neurologie dans le traitement de la maladie de Parkinson, dans les syndromes pseudo-parkinsoniens induits par les neuroleptiques, en urologie dans l'incontinence urinaire par instabilité vésicale, en ophtalmologie et en pneumologie (dilatation des bronches). [32] [38]

Les principales contre-indications de l'atropine sont liées à ses effets secondaires : troubles urétroprostatiques (aggravation de la rétention urinaire), risques de glaucome par fermeture de l'angle et l'atonie intestinale (occlusion possible). [32] [55] [56]

#### 1.1.1.2.4. Scopolamine

##### 1.1.1.2.4.1. Présentation de la molécule

Carte d'identité réalisée grâce aux références [33] [37] [40] [41] [42] [43]



##### 1.1.1.2.4.2. Pharmacocinétique de la scopolamine

La scopolamine est **rapidement** absorbée par **voie orale**. En théorie, comme pour l'atropine, la diminution de la motilité intestinale qu'elle occasionne prolongerait son absorption digestive. Le passage via les **muqueuses** est également **rapide** et la scopolamine est capable de **traverser la barrière hémato-encéphalique**, la **barrière placentaire** et est retrouvée dans le **lait maternel**. [39] [50] [51] [52]

Elle semble être liée aux protéines plasmatiques de manière réversible mais très peu de données sont disponibles. Sa demi-vie plasmatique serait courte, de l'ordre d'une heure et demie environ. Elle serait **métabolisée** presque entièrement par le **foie** par conjugaison. Les métabolites et la scopolamine restante (moins de 10%) sont **excrétés** dans les **urines** avec une demi-vie moyenne d'élimination de 9h pour la forme inchangée. [39] [50] [51] [52]

##### 1.1.1.2.4.3. Effets indésirables et effets toxiques de la scopolamine

La scopolamine possède un **profil de toxicité anticholinergique périphérique** presque **identique** à l'**atropine**, avec une activité parasympatholytique moins marquée,

surtout au niveau cardiaque (elle est plutôt bradycardisante). En revanche, son action sur la **diminution des sécrétions salivaires et bronchiques** est plus importante. [27] [32] [33] [39]

Sa **toxicité** sur le **système nerveux central** est **nette** et diffère de celle de l'atropine. La scopolamine est **sédative, hypnotique** et **amnésiante**. A faibles doses, elle diminue la motricité de l'organisme. A fortes doses, elle serait incapacitante, entraînant des troubles d'élocution et de locomotion associés à une atteinte des facultés intellectuelles et pouvant conduire au **coma**. Certains auteurs décrivent une stimulation centrale à fortes doses, avec, désorientation, agitation, **hallucinations** et **délire**. Ces différences cliniques pourraient s'expliquer par le fait que la scopolamine existe dans la nature sous forme isomère L et se racémise facilement lors de l'extraction. La forme L serait plutôt sédative pour le SNC alors que la forme D provoquerait hallucinations et convulsions. [27] [32] [33] [36] [39]

De plus, la scopolamine potentialiserait l'activité centrale des neuroleptiques et des antiparkinsoniens et accentuerait la dépression provoquée par des dépresseurs centraux (alcool, benzodiazépines etc.). [27] [32] [33] [39] [41]

Comme l'atropine, la scopolamine a pu être utilisée à des **fin toxicomaniaques ou criminelles**. Dans les années 90, dans les villes de l'est des Etats-Unis, de l'héroïne coupée avec de la scopolamine circulait et aurait causé plusieurs hospitalisations. Récemment à Paris, c'était de la cocaïne coupée qui aurait entraîné en quelques jours une dizaine d'hospitalisations dont certains avec un pronostic vital engagé. [38] [41] [45] [57]

En Colombie, dans les années 90, des dizaines de personnes ont été drogués à la scopolamine. Sous l'emprise de la substance, ils obéissaient à chaque parole de leurs agresseurs et ont été dépouillés, abusés... En 2015, à Paris, deux personnes plongeaient des patients dans un état de soumission en leur faisant inspirer un mélange complexe où de la scopolamine avait été mise en évidence. [58] [59]

#### *1.1.1.2.4.4. Doses toxiques de la scopolamine*

Les données concernant les doses toxiques et létales de la scopolamine sont quasi-inexistantes et sa toxicité est extrêmement **variable** et **imprévisible**. Il semblerait que les personnes âgées soient plus enclines aux effets toxiques, essentiellement du fait d'une **élimination ralentie** de la substance et peut être d'une **différence d'activation** du système

cholinergique. De plus, il semblerait exister un **délai** entre la **concentration sanguine maximale** de scopolamine et les **effets neurologiques** les plus **intenses**. [46] [60] [61]

La toxicité de la scopolamine serait nette et hypothétiquement létale aux environs de **4 mg** chez **l'adulte** et de **0,1 mg/kg** chez **l'enfant** en prise unique. Cependant, quelques gouttes d'une solution oculaire dosée à 0,25% (doses thérapeutiques) auraient causé un syndrome anticholinergique chez quelques patients voire même une psychose chez l'un d'entre eux (pour une dose totale de 0,45 mg de scopolamine). Des patchs de scopolamine auraient entraîné des troubles neurologiques et une mydriase bilatérale chez un patient alors qu'ils étaient utilisés conformément aux recommandations. Une association de scopolamine (4 mg) et d'antihistaminiques aurait mis en jeu le pronostic vital de patients. Mais à l'inverse, certains cas d'intoxications avec 10 mg de scopolamine auraient provoqués des troubles persistants pendant plusieurs mois sans occasionner de décès. [27] [60]

#### 1.1.1.2.4.5. Utilisations et contre-indications de la scopolamine

| DOMAINE MEDICAL    | PATHOLOGIE TRAITEE                                                                                                        | POSOLOGIE ET ADMINISTRATION                                      | A NOTER                                                                                                        |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastro-entérologie | Prévention du mal des transports                                                                                          | Patch à appliquer derrière l'oreille, 6 à 12h avant le départ    | Uniquement chez l'adulte                                                                                       |
|                    | Manifestations douloureuses spasmodiques aiguës liées à des troubles fonctionnels des voies biliaires et du tube digestif | Maximum 40 mg/j ; plusieurs voies d'injection possible           | Utilisée sous forme de butylbromure (ne passe pas la BHE)                                                      |
| Gynécologie        | Manifestations douloureuses spasmodiques aiguës de la sphère gynécologique                                                | Maximum 40 mg/j ; plusieurs voies d'injection possible           | Utilisée sous forme de butylbromure                                                                            |
| Soins palliatifs   | Râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par un excès de sécrétions salivaires               | Patchs ou ampoules injectables en SC ; dose maximale de 2,4 mg/j | Effet sur les sécrétions bronchiques moins marqué mais pouvant rendre l'expectoration laborieuse (↑ viscosité) |
|                    | Occlusion intestinale                                                                                                     | Perfusion continue ; maximum 80 mg/j                             | Utilisée sous forme de butylbromure                                                                            |
| Recherche médicale | Travaux sur l'amnésie, les processus mnésiques et cognitifs                                                               | -                                                                | Induction de modèles animaux de pathologies neurodégénératives                                                 |

**Tableau 5 : indications thérapeutiques de la scopolamine ([27] [31] [38] [39] [50] [51] [52] [60] [62] [63])**

Certains dérivés de la scopolamine ont été utilisés dans la maladie de Parkinson ou dans le syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques mais ont été supprimés. On retrouve d'autres dérivés qui sont utilisés comme bronchodilatateurs. [27] [32]

Les contre-indications de la scopolamine sont presque identiques à celles de l'atropine : rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques et glaucome par fermeture de l'angle. **L'absorption simultanée d'alcool est déconseillée** par l'augmentation du risque de somnolence et de dépression centrale. [32] [50] [51] [52] [63]

#### 1.1.1.2.5. Sources de l'atropine/hyoscyamine et de la scopolamine

L'hyoscyamine et la scopolamine sont **extraites** depuis certains genres ou espèces de la famille des Solanacées. Elles constituent pour l'instant la **principale voie d'obtention** des alcaloïdes et de leurs dérivés car des voies de synthèse existent mais sont coûteuses, difficiles à mettre en œuvre et ont un rendement bien trop faible. [32]

La scopolamine est essentiellement extraite des feuilles de *Brugmansia sanguinea* (0,8% d'alcaloïdes totaux) mais une hybridation entre certaines espèces de *Brugmansia* est possible afin d'obtenir des hybrides possédant un plus fort pourcentage. L'hyoscyamine et l'atropine sont extraites depuis les feuilles de la Jusquiame d'Égypte (*Hyoscyamus muticus*), renfermant plus d'un pour cent d'alcaloïdes. [32] [76]

Les espèces du genre *Duboisia* sont elles-aussi riches en alcaloïdes, jusqu'à 3% suivant l'organe. Endémique de l'Australie, *Duboisia myoporoides* la particularité d'avoir des «  **races chimiques**  », à hyoscyamine, scopolamine et même à nicotine. Le profil alcaloïdique de la plante peut également varier selon de la période de l'année : en automne, l'hyoscyamine est majoritaire alors qu'au printemps c'est la scopolamine qui l'est. [32] [76]

#### 1.1.1.2.6. Prise en charge de l'intoxication aux alcaloïdes atropiniques

Le document 10 résume la prise en charge d'une intoxication à l'atropine et la scopolamine. Il faut souligner que les données de prise en charge du syndrome anticholinergique exposées ici proviennent de publications ayant traité des **intoxications à différents anticholinergiques** (atropine, scopolamine, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques anticholinergiques etc.). Les syndromes atropiniques survenant sont semblables avec parfois quelques spécificités, comme par exemple la scopolamine qui possède une action centrale dépressive plus marquée. [38]

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>DECONTAMINATION MEDICALE</b></p> <p>Poison absorbé dans l'heure précédente</p>                                                               | <p><del>Vomissements provoqués</del></p> <p><b>Pré-hospitalier</b> : pas de décontamination (troubles de la conscience provoqués par l'atropine et la scopolamine)</p> <p><b>Hospitalier</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxication consécutive : <b>charbon activé</b> ; peut être mélangé à du chocolat, sirop de cerise ou Coca-Cola® si besoin</li> <li>-&gt; <b>Bonne efficacité</b> pour un poison anticholinergique qui ralentit le transit</li> <li>• Intoxication massive potentiellement mortelle : lavage gastro-intestinal</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>SURVEILLANCE MEDICALE</b></p> <p>Importante même si absence de symptômes : <b>toxicité potentielle</b> des anticholinergiques</p>            | <p>Toxicité modérée à sévère + agitation importante</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi de température</li> <li>- Suivi du statut psychiatrique</li> <li>- Suivi biologique (électrolytes et fonction rénale) ; important pour de potentiels troubles cardiaques, neurologique ou un coma</li> <li>- Monitoring cardiaque</li> </ul> <p>Pas de suivi des niveaux sanguins d'atropine ou de scopolamine en routine (peu utiles de manière générale)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>PRISE EN CHARGE NON PHARMACOLOGIQUE</b></p> <p><b>A ne pas négliger</b> (47% des patients hospitalisés sont surveillés mais non traités)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Expliquer</b> au patient la situation et l'orienter dans le temps et l'espace</li> <li>- Implication possible de l'entourage (amis et/ou famille)</li> <li>- <b>Isolement</b> dans un environnement calme</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE SYMPTOMATIQUE</b></p>                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réhydratation (orale ou IV) et rafraîchissement externe</li> <li>- Sondage urinaire en cas de rétention</li> <li>- <b>Tachycardie</b> : souvent bien tolérée mais à surveiller. A contrôler si mauvaise tolérance, épisodes hypertensifs ou dommages organiques possibles. Eviter les anti-arythmiques. Physostigmine possible en cas d'échec (à éviter si complexe QRS large à l'ECG, antécédents cardiaques ou co-intoxication pouvant laisser présager des troubles du rythme ; cf fiche d'utilisation)</li> <li>- <b>Agitation modérée sans hallucinations</b> : anxiolytiques non anticholinergiques (benzodiazépines fréquentes mais augmentation du risque d'intubation)</li> <li>- <b>Délire agité</b> : physostigmine recommandée. Quelques utilisations probantes du dropéridol (antagoniste M<sub>1</sub> faible ; moins de risques de convulsions et d'augmentation du QT que d'autres antipsychotiques)</li> <li>- Hémodialyse non recommandée (V<sub>D</sub> important pour la scopolamine et l'atropine)</li> </ul> |
| <p><b>ANTIDOTE</b></p>                                                                                                                             | <p>Physostigmine (fiche d'utilisation ci-après)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>NOUVEAU TRAITEMENT ?</b></p>                                                                                                                 | <p>Utilisation de la dexmédétomidine dans le syndrome anticholinergique ?</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Document 10 : prise en charge d'une intoxication anticholinergique à l'atropine ou à la scopolamine ([27] [28] [37] [38] [44] [45] [46] [64] [68] [73])**

En premier lieu, devant des troubles du comportement et des hallucinations, même en présence d'un agent anticholinergique identifié, il convient de **chercher et d'éliminer d'éventuels autres diagnostics** (délire multifactoriel, intoxication à des psychotropes, infection du système nerveux central etc.). Avec la prise d'âge et les co-morbidités, la probabilité d'une autre cause de délire est augmentée. [27] [38] [44] [46]

Le diagnostic du délire peut être soutenu par les signes anticholinergiques périphériques mais il peut arriver parfois que seul le délire persiste après leur résolution. Les hypothèses concernant ces situations sont variées : plus forte affinité des récepteurs M<sub>1</sub> (préférentiellement localisés au cerveau), persistance de l'anticholinergique sur les récepteurs centraux, susceptibilité du SNC, meilleure tolérance des récepteurs périphériques aux effets antimuscariniques... De plus, après des tests effectués sur des volontaires sains, il y aurait une faible corrélation et donc une grande variation entre la concentration sanguine d'agents antimuscariniques et leurs effets périphériques. [27] [38] [44] [46]

Concernant l'antidote du syndrome anticholinergique, l'idéal serait qu'il soit sélectif des récepteurs M<sub>1</sub>, présents au niveau du SNC. Cependant, cet antidote n'existe pas encore. La **physostigmine** est donc **l'inhibiteur des cholinestérases** le plus utilisé en thérapeutique à l'heure actuelle (voir document 11). Elle est habituellement réservée aux **cas graves** présentant des signes neurologiques préoccupants car elle augmente le risque d'hypotension et de convulsions. Son utilisation et son statut sont différents d'un pays à l'autre : elle fait partie de la trousse des antidotes aux USA mais n'est pas dans celle du Royaume-Uni. Son usage est également variable d'un centre hospitalier à l'autre pour un même pays : 63% des données d'utilisation aux USA proviennent de seulement quatre centres hospitaliers sur 45 testés. En France, la physostigmine est disponible sous **ATU nominative**, sa détention en établissement de santé nécessitant une demande préalable. La plupart des données proviennent ainsi de son utilisation aux USA. [27] [46] [65] [68] [73]

Entre 1960 et 1980, la physostigmine était largement utilisée comme analeptique. La première utilisation en médecine moderne comme **antidote** date de 1970, pour un enfant présentant un délire anticholinergique après ingestion d'un antidépresseur tricyclique. Par la suite, les médecins l'utilisaient comme antidote spécifique des intoxications aux tricycliques. En 1980, une publication présentait deux intoxiqués aux tricycliques ayant développé troubles cardiaques et convulsions. Après administration de physostigmine apparut une

bradycardie qui évolua vers **l'arrêt cardiaque**, fatal pour l'un. Depuis, l'utilisation de la physostigmine s'est arrêtée et même si, récemment, la littérature a montré que son usage était sûr dans la prise en charge de la toxicité muscarinique (en excluant les patients ayant des troubles cardiaques), elle reste **peu employée** et presque taboue. [64] [65] [67] [68] [73]

Selon *Watkins & al*, la physostigmine est utilisée aujourd'hui dans 35% des cas d'intoxications botaniques aux USA. Son utilisation la plus minoritaire concerne les cas d'intoxications mixtes ou comprenant des signes cliniques complexes. [45] [46] [68] [73]

Certaines études rapportent avec la physostigmine un **contrôle de l'agitation** et une **résolution du délire** dans respectivement 96% et 87% des cas, contre 24% de résolution de l'agitation sans résolution du délire avec les benzodiazépines. Il y aurait également une diminution du nombre d'intubations, de la durée totale du délire et du temps de rétablissement. En effet, les benzodiazépines administrées à doses importantes (car mauvaise réponse clinique) créent une sédation excessive. De plus, dans 30 à 90% des cas, une ré-administration de physostigmine est nécessaire. [38] [46] [47] [64] [65] [73]

Ainsi, si les données récentes sont rassurantes, certaines précautions méritent d'être prises avant d'administrer de la physostigmine à un patient. Une augmentation du **risque de convulsion** a été rapportée dans certaines études et de **potentiels effets cardiaques** restent redoutés. En l'absence de données évidentes, il est recommandé d'exclure tout patient présentant des antécédents cardiaques, une intoxication aux tricycliques ou des risques de cardiotoxicité. Des études prospectives mériteraient d'être conduites car jusqu'à présent, ce sont seulement des études rétrospectives qui ont été publiées. [38] [46] [65] [71] [73]

Certains tests auraient été menés avec d'autres **inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à longue durée d'action** comme la galantamine, le donépézil et la tacrine ; ces molécules auraient été efficaces. Leur durée d'action permettrait d'éviter les doses répétées lors de la prise en charge et leur utilisation apparaîtrait plus logique si le délire est prolongé ou en cas de rechute après utilisation de la physostigmine. Cependant, ce ne sont pas des études à large échelle et les données manquent pour établir des posologies utilisables et efficaces, une sûreté d'emploi, les précautions nécessaires, les risques associés etc. [46]

**Document 11 : fiche antidote – la physostigmine ([38] [45] [46] [47] [64] [65] [66] [67] [68] [70] [71] [73])**

## FICHE ANTIDOTE : LA PHYSOSTIGMINE

### Forme pharmaceutique

Ampoules injectables d'Anticholium® (2 mg/5mL)

**ATU nominative** : demande préalable à l'ANSM pour disposer d'un stock dans les pharmacies à usage interne – PUI)

### Mécanisme d'action

Effet **parasymphathomimétique indirect** : inhibition de l'acétylcholinestérase -> augmentation de la concentration synaptique d'acétylcholine -> levée du blocage anticholinergique des récepteurs muscariniques

Contrairement à d'autres molécules de sa classe pharmacologique (néostigmine et pyridostigmine), elle passe la BHE et inverse à la fois les **effets centraux** et les **effets périphériques** d'un anticholinergique

### Pharmacocinétique

Demi-vie et durée d'action courte (16 et 60 minutes respectivement). Plusieurs doses souvent nécessaires par réapparition des signes anticholinergiques

### Indications

- Utilisation chez des patients présentant des **signes anticholinergiques modérés à sévères** (cf. protocole du CAP d'Angers)
- Utilisation pour différencier l'intoxication anticholinergique d'autres causes de délire
- Quelques cas d'utilisation dans le délire post-opératoire (peu concluant)

#### Bénigne

Mydriase  
Sécheresse des muqueuses  
Erythrose cutanée

#### Modérée

Hallucinations  
Agitation  
Tachycardie sinusale < 130 / mn  
Fièvre < 40°C

#### Grave

Hallucinations sévères  
Agitation importante  
Tachycardie sinusale > 130 / mn  
Fièvre > 40°C  
Convulsions  
Déresse respiratoire  
Coma

**Protocole d'évaluation de la gravité du syndrome anticholinergique (CAP d'Angers)**

|        | PROTOCOLE            | POSOLOGIE                                                                                                                                                                | VOIES D'ADMINISTRATION       | PRECAUTIONS                                                                                 | A NOTER                                                                                                                                                           |
|--------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADULTE | Doses bolus répétées | 0,5-2 mg par bolus à répéter toutes les 10 à 30 minutes (persistance ou retour des signes anticholinergiques ou tant que pas d'apparition de signes cholinergiques)      | IV lente (quelques cas d'IM) | Injection max 1 mg/min car risque de crise cholinergique et réduit le risque de convulsions | Les protocoles avec 5 minutes d'intervalle ont rapporté des signes d'excès cholinergique                                                                          |
|        | Perfusion continue   | 2 mg/h et modification du débit en fonction de la réponse clinique                                                                                                       | IV (quelques cas d'IM)       | -                                                                                           | Utilisation dans le délire prolongé si bolus trop rapprochés. Dose finale de physostigmine et effets indésirables moins importants en comparaison au schéma bolus |
| ENFANT | Doses bolus répétées | Dose initiale : 0,02mg/kg (maximum 0,5 mg/prise) à répéter toutes les 10 à 15 minutes si persistance des signes ou tant que les signes cholinergiques n'apparaissent pas | IV lente (quelques cas d'IM) | Perfusion à effectuer au moins sur 5 minutes et total de 2 mg au maximum                    | -                                                                                                                                                                 |

### Effets indésirables

Ce sont les **effets cholinergiques** : diarrhée, incontinence urinaire, transpiration, nausées et vomissements, bradycardie, augmentation des sécrétions (en particulier bronchiques), faiblesse musculaire et convulsions ou coma à fortes doses

Souvent présents lors d'une **mauvaise utilisation** de l'antidote (administration rapide, intoxications avec des pro-convulsivants, bradycardies et asystoles chez un patient cardiaque)

### Contre-indications

Hypersensibilité aux sulfites

### Précautions d'emploi

- Effet **pro-convulsivant** de la physostigmine (l'augmentation d'acétylcholine dans la fente synaptique qui interagit avec les récepteurs nicotiniques). Pré traitement possible par du lorazépam.

- **Co-intoxication** aux antidépresseurs tricycliques : blocage possible du canal sodium du myocarde provoquant des dysrythmies cardiaques. La physostigmine bloquant la tachycardie qui tente de compenser, risque d'arrêt cardiaque (détection du blocage possible sur l'ECG)

***Par prudence et par extension, exclusion de la plupart des études des patients présentant des troubles cardiaques, une augmentation du complexe QRS et une intoxication aux ATC.***

- Unité de **réanimation rapidement disponible**. Il est préférable que le patient soit monitoré lors de l'administration de l'antidote

- Quelques cas de **rhabdomyolyse** signalés mais la causalité est incertaine, un biais statistique reste possible (la rhabdomyolyse est un signe de sévérité qui peut ainsi déclencher l'usage de la physostigmine)

- Surveillance de l'asthme (vasoconstriction et sécrétions bronchiques augmentées). Toutefois, risque théorique encore jamais confirmé par la clinique.

- Interaction avec les médicaments esters de la choline (carbachol) ou les agents bloquant la dépolarisation neuromusculaire (curares) : augmentation des risques d'effets indésirables

Concernant la dexmédétomidine, c'est une molécule utilisée en France depuis moins de cinq ans dans la sédation en soins intensifs. C'est un agoniste  $\alpha_2$  très sélectif avec un effet **sédatif sans effet dépresseur respiratoire** (dose dépendant, allant vers une sédation profonde et apparenté à un sommeil physiologique, avec une ventilation et une mémoire préservée), un effet anxiolytique ainsi qu'un effet antalgique modeste. Son délai d'action en IV est de 15 à 30 minutes et son effet durerait d'une à deux heures. [69] [72] [73] [74] [75]

La dexmédétomidine possède des effets hémodynamiques (action sur les récepteurs  $\alpha_2$  centraux) avec une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Mais à fortes doses, une hypertension et une augmentation des résistances veineuses périphériques avec diminution du débit cardiaque peuvent survenir (activation des récepteurs  $\alpha_2$  périphériques). Des études effectuées chez des volontaires sains montrent malgré tout peu de risques en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente. [69] [73] [74]

Récemment, certains praticiens ont utilisé la dexmédétomidine dans le sevrage alcoolique, qui évite l'intubation du patient possédant souvent une tolérance aux benzodiazépines. En établissant un parallèle entre les signes du sevrage et du syndrome anticholinergique, la dexmédétomidine a été utilisée par des médecins dans quelques cas d'intoxications anticholinergiques. Les auteurs l'ayant testée préconisent son utilisation comme **thérapie adjuvante dans le contrôle de l'agitation due à un syndrome anticholinergique faible à modéré**. Elle permettrait une **sédation efficace** sans risque de dépression respiratoire, diminuerait la température corporelle et **réduirait la tachycardie**. La dexmédétomidine ne potentialiserait pas les troubles du rythme et serait utilisable lors d'intoxications aux tricycliques. [69] [71] [72] [73]

Elle est utilisée en **perfusion continue de 0,2 à 0,7 µg/kg/h** avec une mise sous **monitoring** (risque de bradycardie et d'hypotension). Les perfusions durent moins de 48h dans les cas cliniques. L'arrêt est progressif, avec une ré-augmentation des doses si les symptômes réapparaissent. Des bolus sont parfois utilisés en début de perfusion et, s'il semble que la dose de charge augmente l'efficacité du traitement, une augmentation du risque hypotensif est présente. [69] [72] [73] [75]

Cette potentielle nouvelle utilisation ne convainc pas toute la communauté scientifique car la physostigmine, en sa qualité d'antidote, traite la cause et pas seulement les symptômes. La dexmédétomidine ne devrait être utilisée qu'après une **absence de réponse** à la physostigmine, en tant que **thérapie adjuvante** ou bien dans le cadre d'une **contre-indication** à l'antidote. Les limites des études sont surtout le peu de patients inclus (une dizaine). Si certains chercheurs ne recommandent pas son utilisation, les essais ont été concluants et montrent son avantage comparé à d'autres sédatifs. Il reste toutefois à mettre en place des protocoles à large échelle afin de déterminer utilité, place, posologie et sûreté d'usage dans le syndrome anticholinergique. [69] [70] [71] [72] [73]

#### 1.1.1.3. Autres alcaloïdes dérivés du tropane

Récemment, de nouveaux alcaloïdes tropaniques ont été découverts, non extraits ni détectés avec les techniques traditionnelles du fait de leur forte polarité. Cependant, même si leur structure a été identifiée, leur **action biologique reste floue**. Les molécules chimiques présentées sont celles étant le plus souvent citées dans les études ou documentations. [76]

#### 1.1.1.3.1. Schizanthines

Les schizanthines sont produites par les espèces du genre *Schizanthus*. Ce sont des esters du tropanol avec des acides organiques particuliers (acide angélique, acide mésaconique). Actuellement, on retrouve environ huit schizanthines différentes : A et B (esters de l'acide mésaconique), C, D, E (ester de l'acide angélique), N, O et P. Il y a encore peu de données pharmacologiques sur ces composés. [33] [76] [77]

#### 1.1.1.3.2. Anisodamine et anisodine

*Anisodus tanguticus* est une plante chinoise, traditionnellement utilisée comme anesthésique. Ses racines contiennent de l'anisodine et de l'anisodamine, molécules chimiques structuralement voisines des alcaloïdes des Solanacées officinales. [32]

L'anisodamine ou 6-[s]hydroxyhyoscyamine, est un **anticholinergique non spécifique**, possédant des effets semblables à l'atropine et à la scopolamine. Elle serait cependant moins active et moins toxique, en partie à cause de son groupement hydroxyle diminuant sa liposolubilité et son passage de la BHE. Cet alcaloïde aurait une activité anti-oxydante par stabilisation membranaire des liposomes, vasodilatatrice surtout sur la microcirculation, cardiovasculaire par une protection des arythmies cardiaques et anti-thrombotique par inhibition de la synthèse de thromboxane. L'anisodamine est utilisée en Chine depuis 1965 pour améliorer la **circulation sanguine** lors d'un choc septique ou d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) et pour traiter les **intoxications aux organophosphorés**. D'autres usages thérapeutiques sont proposés (migraine, ulcère gastrique, désordres circulatoires, éclampsie) mais des recherches sont encore nécessaires. [32] [78]

L'anisodine ou  $\alpha$ -hydroxyscopolamine, est également un **anticholinergique non spécifique**. Elle est apparentée à la scopolamine et serait elle-aussi dépressive du système nerveux central. Il est rapporté certains usages dans les **céphalées migraineuses** et elle fait l'objet d'essais pour le traitement du **glaucome par ouverture de l'angle** (amélioration du flux sanguin oculaire et protection du nerf optique avec amélioration de la vision). [32] [79]

#### 1.1.1.3.3. Calystegines

Initialement, les calystegines ont été isolées depuis le genre *Calystegia* (Convolvulacées). Elles ont ensuite été retrouvées chez différentes espèces de Solanacées, notamment dans le genre *Solanum*, *Physalis*, *Duboisia* et chez les Solanacées officinales

(*Datura*, *Atropa*, *Hyoscyamus*, *Mandragora*) et ce sont des espèces chimiques fréquemment retrouvées dans les fruits et légumes. Les calystegines sont hydrosolubles, il a donc fallu du temps pour les isoler et les caractériser. Elles sont assez nombreuses : A<sub>3</sub>, A<sub>5</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>. Il est supposé que la **pseudotropine**, dont les dérivés (pseudohyoscyamine et pseudoscopolamine) ne sont pas mydriatiques contrairement à ceux de la tropine, joue un rôle dans la synthèse des calystegines. [41] [76] [80]

La structure des calystegines, alcaloïdes polyhydroxylés du nortropane, est semblable à certains glucides. Elles interagiraient en conséquent avec les enzymes du métabolisme glucidique. Certaines études ont mis en évidence une **inhibition d'α-glucosidases** contribuant à la dégradation intestinale des glucides chez l'Homme (notamment les calystegines A<sub>3</sub> et B<sub>2</sub>). Leur action dans la prise en charge ou la prévention du **diabète de type 2** mériterait d'être approfondie. [76] [80] [106]

#### 1.1.1.3.4. Norhyoscyamine et noratropine

Ce sont des espèces chimiques isolées initialement depuis *Scopolia japonica* et aussi retrouvés dans le genre *Solandra* et *Anthocercis* ainsi qu'en infimes quantités dans d'autres Solanacées. Ils possèdent une action anticholinergique inférieure à celle de l'atropine et de l'hyoscyamine et permettent, dans l'industrie pharmaceutique, d'obtenir par hémi-synthèse des dérivés moins toxiques et plus maniables, comme l'homatropine. [41] [76]

### 1.1.2. Alcaloïdes stéroïdiques ou glycoalcaloïdes

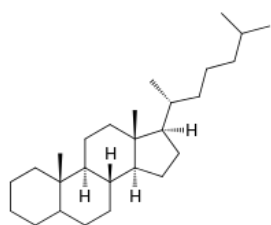
#### 1.1.2.1. Généralités

Les glycoalcaloïdes (aussi appelés alcaloïdes stéroïdiques), sont essentiellement présents dans le genre *Solanum*. Certaines plantes du genre sont comestibles mais beaucoup d'autres sont réputées **toxiques**. Alors que la toxicité des Solanacées officinales est connue depuis des temps anciens, la toxicité des membres du genre *Solanum* n'a été documentée que récemment. [31] [33] [41] [104] [134]

En 1820, des chercheurs isolent et identifient un **glycoside** qu'ils appellent « solanine » et une centaine d'années plus tard, il est démontré que la solanine est un mélange de deux glycoalcaloïdes. En 1950, la structure des glycoalcaloïdes se précise et leurs **propriétés anticholinestérasiques** sont découvertes. Depuis, la recherche cible synthèse, toxicité, activité cellulaire etc. et il semble émerger de **potentiels effets bénéfiques**. [108]

#### 1.1.2.2. Présentation et rôles pour la plante des glycoalcaloïdes

Les glycoalcaloïdes sont des glycosides végétaux naturels, dérivant du **cholestérol** et constitués de deux parties. La première partie est une **structure stéroïdique azotée**, aussi



Document 12 : structure moléculaire du cholestane

appelée **aglycone**, de la série du cholestane (stéroïde en vingt-sept atomes de carbone). L'azote est inclus dans un des cycles de la molécule lors de la synthèse. Les aglycones sont rarement présents dans les plantes à l'état libre mais sont souvent liés à un **enchaînement d'oses** (ou sucres). Cet enchaînement compte le plus fréquemment trois oses (**triose**) mais parfois quatre (**tétrose**). [27] [32] [33] [41] [104] [105] [106] [134]

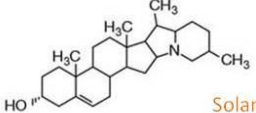
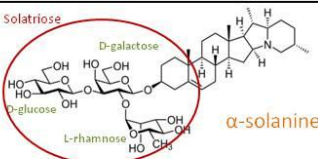
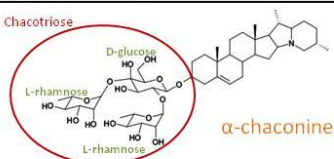
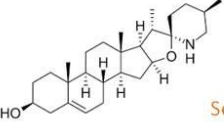
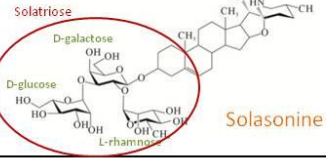
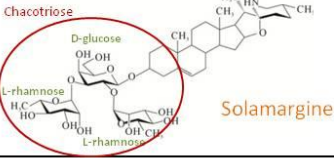
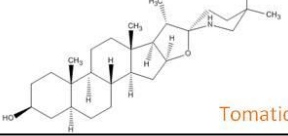
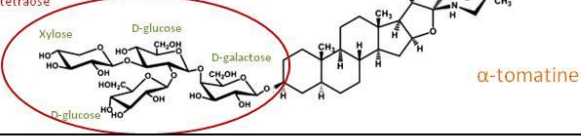
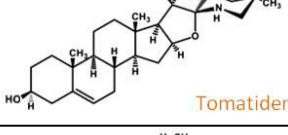
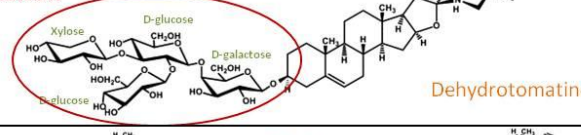
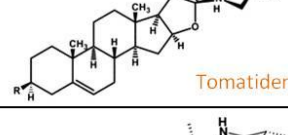
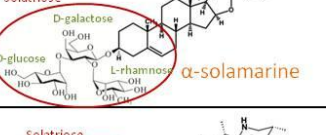
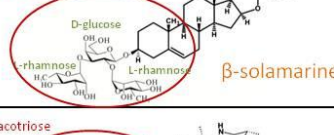
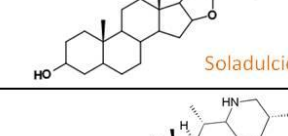
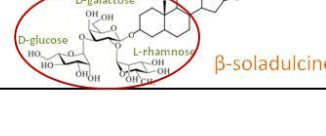
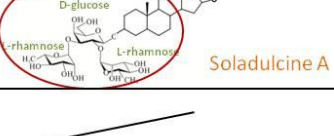
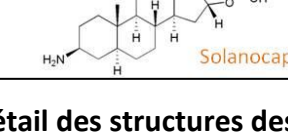
Leur synthèse débute pendant la germination de la plante et connaît généralement un pic pendant sa floraison. Ce sont des **métabolites secondaires**, c'est-à-dire non nécessaires à la survie de la plante et dont le rôle serait de la défendre contre les pathogènes (bactéries, virus, champignons, insectes). [33] [104] [105] [106] [107] [108]

#### 1.1.2.3. Détail des différents alcaloïdes stéroïdiques

Les alcaloïdes stéroïdiques sont généralement présents dans toute la plante mais se concentrent dans les **zones à fort métabolisme** : racine, fleur, fruit vert et jeunes feuilles. Leur concentration varie également selon la localisation sur la plante : une feuille au bas de la tige aura une concentration en alcaloïdes différente d'une feuille en haut de cette même tige. Souvent, pendant la **maturation du fruit**, les glycoalcaloïdes sont détruits, le rendant comestible (tomate, aubergine). [33] [41] [104] [105] [106] [107] [108]

Il existe plusieurs alcaloïdes stéroïdiques (document 13), pas tous présents dans une espèce : en général, il y a deux glycoalcaloïdes différents, génétiquement déterminés, dans une espèce ou variété. Il semble que ces deux composés agissent en **synergie** contre les pathogènes pour une meilleure efficacité à plus faibles concentrations. [104] [107] [108]

La composition en glycoalcaloïdes, en plus de varier entre espèces, varie également au sein même de chaque espèce. Chaque variété ou cultivar possède une concentration de glycoalcaloïdes génétiquement déterminée, qui peut être modifiée en fonction des conditions de culture, de l'environnement ou du stockage. [104] [105] [108] [109] [110]

|                                                                                   | Aglycone                                                                                             | Glycoalcaloïde(s) associé(s)                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pomme de terre ( <i>Solanum tuberosum</i> )                                       | <br>Solanidine      | <br>α-solanine<br><br>α-chaconine          |
| Aubergine ( <i>Solanum melongena</i> )<br>Morelle noire ( <i>Solanum nigrum</i> ) | <br>Solasodine      | <br>Solasonine<br><br>Solamargine          |
| Tomate ( <i>Solanum lycopersicum</i> )                                            | <br>Tomatidine      | <br>α-tomatine                                                                                                                |
|                                                                                   | <br>Tomatidenol     | <br>Dehydrotomatine                                                                                                           |
| Morelle douce-amère ( <i>Solanum dulcamara</i> )                                  | <br>Tomatidenol    | <br>α-solamarine<br><br>β-solamarine     |
|                                                                                   | <br>Soladulcidine | <br>β-soladulcine<br><br>Soladulcine A |
| Pommier d'amour ( <i>Solanum pseudocapsicum</i> )                                 | <br>Solanocapsine |                                                                                                                                                                                                                 |

**Document 13 : détail des structures des glycoalcaloïdes les plus fréquents en fonction de la plante ([27] [31] [32] [33] [104] [105] [106] [107] [108])**

#### 1.1.2.4. Propriétés des glycoalcaloïdes

##### 1.1.2.4.1. Propriétés physiques et chimiques des glycoalcaloïdes

Les glycoalcaloïdes s'apparentent par leur structure hétérosidique à des saponosides et sont parfois surnommés « **saponosides azotés** » : ils sont solubles dans l'eau et possèdent des propriétés tensioactives. [27] [32] [33] [41] [108] [134]

Les alcaloïdes stéroïdiques sont peu sensibles à la chaleur, leur température de fusion étant comprise entre 190 et 285°C. Présents dans de nombreuses espèces nourricières comme la tomate, la pomme de terre ou l'aubergine, il est donc important de préciser qu'ils ne sont pas réellement détruits par les procédés de cuisson. L'ébullition diminue de

seulement 3% les teneurs, les micro-ondes les réduisent de 15% et seule une cuisson de dix minutes à plus de 210°C les abaisse de moitié. [27] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [111]

#### 1.1.2.4.2. Pharmacodynamie des glycoalcaloïdes

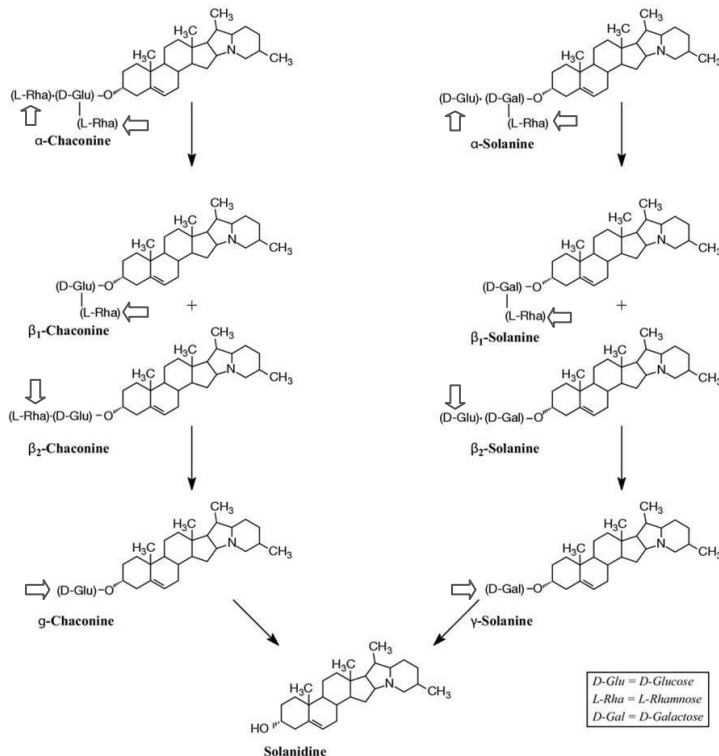
Dans des études *in vitro*,  $\alpha$ -solanine,  $\alpha$ -chaconine et tomatine se sont révélés **inhibiteurs réversibles compétitifs de la cholinestérase plasmatique**, hydrolysant acétylcholine et butyrylcholine (c'est le mécanisme d'action le plus commun des pesticides, utilisé naturellement par la plante dans la lutte contre les insectes en paralysant leur système nerveux). L'effet sur les cholinestérases centrales est moins marqué. Des études animales ont retrouvé cette action mais sont peu concluantes chez l'Homme : la solanine n'est pas associée à un syndrome cholinergique. [104] [108] [111] [134]

Il semblerait que les aglycones correspondants (tomatidine, solanidine et solasodine) ne soient pas ou peu inhibiteurs des cholinestérases, la chaîne osidique serait donc indispensable à l'inhibition et la structure stéroïdique influencerait la force d'inhibition. Par ailleurs, une différence de susceptibilité à l'inhibition des cholinestérases chez l'humain a été mise en évidence. L'activité anti-cholinestérasique pourrait induire des **interactions médicamenteuses** en diminuant le métabolisme de molécules (prolongation de l'effet d'une anesthésie et du relâchement musculaire). [105] [106] [108] [111]

Un autre effet des glycoalcaloïdes, démontré sur culture cellulaire et lors d'études animales, serait une **toxicité sur les membranes cellulaires**. Cet effet inhiberait la croissance des bactéries et champignons. Avec leur structure amphiphile, les alcaloïdes stéroïdiques sont capables de former, entre leur fraction lipophile et le cholestérol membranaire, des complexes déstabilisant les membranes et entraînant une fuite du contenu cellulaire. Ils interféreraient également avec les canaux ioniques membranaires, perturbant l'équilibre ionique de la cellule. Pour cet effet toxique membranaire, il semblerait que la nature hydrophile des sucres ait plus d'influence que la structure stéroïdique du glycoalcaloïde : l'aglycone seul n'a pas cette toxicité cellulaire et le chacotriose ( $\alpha$ -chaconine et solamargine) serait plus lytique que le solatriose ( $\alpha$ -solanine et solasonine). [105] [108] [134]

#### 1.1.2.4.3. Pharmacocinétique des glycoalcaloïdes

Les alcaloïdes stéroïdiques sont peu résorbés en voie orale du fait d'une hydrolyse



**Document 14 : illustration des différentes étapes de l'hydrolyse de l' $\alpha$ -chaconine et de l' $\alpha$ -solanine [104]**

Une étude sur sept volontaires sains ayant ingéré 1 mg/kg d'extrait de pomme de terre ( $\alpha$ -solanine et  $\alpha$ -chaconine) a retrouvé un pic plasmatique à cinq heures pour l' $\alpha$ -solanine et à six heures pour l' $\alpha$ -chaconine. Les demi-vies plasmatiques seraient longues, respectivement de onze et dix-neuf heures pour cette étude et de vingt-et-une et quarante-quatre heures pour une autre. La variabilité des résultats semble illustrer la **susceptibilité interindividuelle** aux glycoalcaloïdes évoquée. [104] [105]

L'élimination se fait dans les fèces, probablement par excrétion biliaire et, à moindre mesure, dans les urines, l'aglycone étant le métabolite majoritaire. Les glycoalcaloïdes ont une élimination plutôt lente, pouvant ainsi rester plusieurs jours dans le corps et **s'accumuler** avec le temps. [104] [105] [108] [111] [134]

#### 1.1.2.4.4. Propriétés physiologiques des glycoalcaloïdes

Les glycoalcaloïdes intéressent de plus en plus la recherche, par la mise en évidence de propriétés anti-tumorales depuis une dizaine d'années et, encore plus récemment, de propriétés antibactériennes et antivirales ; certains résultats semblent prometteurs. Les composés étudiés sont encore limités, on retrouve surtout ceux de la pomme de terre, de la

morelle noire, de l'aubergine et de la tomate ( $\alpha$ -solanine,  $\alpha$ -chaconine, solanidine, solasodine, solamargine, solasonine et  $\alpha$ -tomatine). [27] [106] [107] [108]

#### *1.1.2.4.4.1. Activité anticancéreuse des glycoalcaloïdes*

Il a été constaté une inhibition de la croissance des cellules tumorales par les glycoalcaloïdes. Cette inhibition reste fortement dépendante de l'alcaloïde stéroïdique ( $\alpha$ -tomatine,  $\alpha$ -chaconine,  $\alpha$ -solanine, solasodine et solamargine ayant donné les meilleurs résultats) ainsi que des lignées cellulaires cancéreuses mais amène, d'une manière générale, à des effets protecteurs préventifs ou curatifs multi-organes contre le développement et la progression des cancers. [104] [106] [107] [108]

L'activité anticancéreuse semble basée sur plusieurs effets :

- Stimulation du système immunitaire : rôle supposé dans la **reconnaissance antigénique** des cellules cancéreuses par la présentation d'antigènes.
- Inhibition de la croissance cellulaire : certains glycoalcaloïdes provoquent un arrêt du cycle cellulaire, entraînant baisse de la prolifération tumorale, réduction de l'angiogenèse et diminution de la migration et de la formation de métastases.
- Induction de l'apoptose des cellules cancéreuses : due à la liaison des glycosides préférentiellement sur les cellules tumorales (le **rahamnose** serait une clef d'entrée), qui déclenche des signaux de mort cellulaire par perméabilisation membranaire et augmentation du calcium intracellulaire. [27] [106] [107] [108]

De plus, les glycoalcaloïdes sont capables d'atteindre des cellules **résistantes** aux chimiothérapies (cellules MDR ou Multi-Drug Resistance ayant des protéines d'efflux), semblent avoir des effets parfois **synergiques** ou **additifs** entre eux et être potentialisateurs (**chimiosensibilisants**) de différents traitements anticancéreux. [107] [108]

Il a été remarqué que certains glycoalcaloïdes ( $\alpha$ -chaconine,  $\alpha$ -tomatine) pouvaient parfois être équivalents, sinon plus, à des anticancéreux de référence. En Australie, la solasodine est utilisée en préparation externe pour le traitement des kératoses cutanées solaires et des affections cancéreuses de la peau. Une étude multicentrique au Royaume-Uni aurait donné de bons résultats dans la prise en charge du carcinome basocellulaire ou de la kératose actinique : 66% de guérison à 8 semaines et 78% à un an. [27] [32] [104] [107] [108]

#### 1.1.2.4.4.2. Activité antibiotique des glycoalcaloïdes

Plusieurs glycoalcaloïdes ont montré des propriétés antivirales, antifongiques, antibactériennes et/ou antiparasitaires, ce qui n'est pas incohérent avec leur utilité dans la plante.  $\alpha$ -solanine,  $\alpha$ -chaconine,  $\alpha$ -tomatine et solasonine inhibent le virus de l'herpès en culture par leur insertion au niveau de l'enveloppe virale. Lors de l'application d'une crème à base de solamargine et solasonine, il y a eu réduction des lésions herpétiques et absence de réapparition dans les neuf mois suivants. Solamargine et  $\alpha$ -chaconine ont chacun réduit le développement *in vitro* de protozoaires par induction de troubles membranaires et dissolution de leurs organelles. Il est également supposé une stimulation du système immunitaire par l' $\alpha$ -tomatine, l' $\alpha$ -solanine ou l' $\alpha$ -chaconine dont les faibles doses protègent les souris contre des doses mortelles de *Salmonella typhimurium*. [106] [107] [108]

#### 1.1.2.4.4.3. Autres effets des glycoalcaloïdes

Certains alcaloïdes ( $\alpha$ -solanine,  $\alpha$ -chaconine et  $\alpha$ -tomatine) auraient donné de bons résultats sur la diminution du cholestérol et des triglycérides chez l'animal. Il a été supposé pour l' $\alpha$ -tomatine qu'elle formerait des **complexes insolubles** avec le cholestérol alimentaire et celui excrété par le foie, complexes qui sont ensuite éliminés dans les fèces, réduisant ainsi leur absorption. Le mécanisme d'action des autres alcaloïdes stéroïdiques reste incertain, qu'il soit identique ou non. [106] [108]

De plus,  $\alpha$ -tomatine, solasodine et tomatidine auraient montré des effets **antioxydants** et des études animales auraient trouvé des effets antipyrétiques, anti-inflammatoires et antiallergiques aux alcaloïdes de la pomme de terre. [27] [107] [108]

#### 1.1.2.5. Toxicité des glycoalcaloïdes

##### 1.1.2.5.1. Généralités

L'intoxication aux glycoalcaloïdes alimentaires est plutôt **rare**, surtout si l'on considère les quantités de pommes de terre, d'aubergines ou de tomates consommées dans le monde. La plupart des cas sont relatifs à une intoxication aux pommes de terre verdies et germées, contenant de fortes concentrations d' $\alpha$ -solanine et  $\alpha$ -chaconine. L'ingestion de parties de plantes non comestibles (les morelles par exemple) semble **plus fréquente**. Rappelons également que les réactions aux glycoalcaloïdes peuvent être différentes d'une personne à l'autre, du fait de la variabilité interindividuelle. [104] [105] [134]

#### 1.1.2.5.2. Effets dose-réponse et doses toxiques

La **voie d'administration** influence la toxicité des glycoalcaloïdes, la voie parentérale est ainsi plus toxique que la voie orale (hydrolyse digestive). Les espèces animales se nourrissant de ces plantes sont également plus ou moins **sensibles** à leur action. La toxicité **aigüe** des glycoalcaloïdes apparaît aussi plus importante que la toxicité chronique, même si, du fait d'une clairance sérique potentiellement lente, une toxicité à long terme et des effets cumulatifs restent possibles mais ne sont pas documentés. [104] [108] [134]

Chaque glycoalcaloïde a une **toxicité** qui lui est **propre** et qui varie en fonction des doses et concentrations. Cependant, il a été de nombreuses fois remarqué, au lieu d'une toxicité cumulée des composés, une **synergie** possible avec des effets plus importants que les quantités de chaque glycoalcaloïde ne pouvaient le laisser supposer. Il semblerait également que la chaîne de sucres tienne une place importante dans la toxicité, qui diminue ainsi avec l'hydrolyse. Cependant, peu de données de toxicité chez l'humain existent et sont essentiellement **extrapolées** depuis l'animal, laissant des incertitudes. [33] [104] [105] [106]

La solanine (mélange d' $\alpha$ -solanine et d' $\alpha$ -chaconine) est le glycoalcaloïde dont la toxicité est la plus rapportée et expérimentée. Plusieurs études humaines retrouvent une symptomatologie aiguë dès 1,25 mg/kg de poids corporel et des doses toxiques comprises entre 2 et 5 mg/kg. Quelques décès ont pu survenir entre 3 et 6 mg/kg, estimations basées sur des calculs de doses issus de vieux cas (les intoxications mortelles à la solanine sont aujourd'hui très rares). Des études sur des volontaires sains ont montré un goût amer quand la concentration en glycoalcaloïdes dépassait 14 mg/100g de tubercule et des sensations de brûlure buccale lorsqu'elle excédait 22 mg/100g de tubercule. [27] [104] [105] [108] [110]

Il semblerait que l' $\alpha$ -tomatine, présente dans les tomates vertes, soit moins toxique que les alcaloïdes stéroïdiques de la pomme de terre. Des populations péruviennes consomment ainsi régulièrement des tomates vertes sans signes de toxicité. [106] [107]

#### 1.1.2.5.3. Symptomatologie de l'intoxication aux glycoalcaloïdes

Il est important de préciser que de nombreuses études évoquent souvent un **sous-diagnostic** possible de l'intoxication aux glycoalcaloïdes car les premiers signes sont d'une grande ressemblance avec une gastroentérite classique. [105]

Les symptômes, pour une **exposition orale**, surviennent dans un délai de quatre à dix-neuf heures après l'ingestion. Les effets systémiques seraient essentiellement attribués à

l'inhibition des cholinestérases (acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase) et les effets gastro-intestinaux et organiques à leurs propriétés perturbatrices des membranes cellulaires. [32] [33] [105] [108] [109] [134]

Lors de faibles doses, les glycoalcaloïdes se liant aux cellules intestinales, on peut constater une **irritation**, des sensations de brûlures buccales, des céphalées, des **nausées** et vomissements ainsi que des douleurs abdominales et de la fatigue. Une **diarrhée** et de la fièvre peuvent apparaître. L'apparition rapide des symptômes, comparée au pic plasmatique plus tardif des alcaloïdes stéroïdiques, illustre bien une **toxicité intestinale locale** et non une réaction systémique. De plus, chez des individus présentant une maladie chronique intestinale, une exposition régulière à des concentrations alimentaires d'alcaloïdes stéroïdiques pourrait aggraver leur pathologie. [32] [33] [104] [105] [108] [109] [134]

En cas d'intoxication grave, diarrhées et vomissements peuvent persister sur trois à six jours, entraînant parfois des **troubles cardiaques** et un collapsus cardiovasculaire du fait d'une déshydratation intense. Des **troubles neurologiques** peuvent survenir, comme anxiété, engourdissements, convulsions et troubles visuels. De plus, l'effet perturbateur des membranes peut conduire à des lésions vasculaires et intestinales (nécrose gastrique, intestinale, hépatique, rénale etc.). [32] [33] [104] [105] [108] [109] [134]

Les cas mortels d'intoxications aux glycoalcaloïdes sont très rares car la toxicité des glycoalcaloïdes est bien moindre que celle des alcaloïdes de la série tropanique. De plus, les seuls cas reportés ne sont pas bien documentés, la plupart des victimes présentant un état de malnutrition important et certains n'ayant pas reçu les soins adéquats. Céphalées, douleurs abdominales, vomissements, soif, agitation et apathie avaient précédé la mort. Il semblerait que cette dernière soit plus liée à une toxicité gastro-intestinale sévère qu'à une inhibition cholinestérasique. [33] [104] [105] [108]

Si la voie orale induit peu de complications par l'hydrolyse digestive, une **administration parentérale** des mêmes doses, en revanche, peut causer la mort en peu de temps par nécrose d'organes, choc cardiotoxique et paralysie du SNC. [33] [108] [134]

#### 1.1.2.5.4. Données de tératogénicité et de mutagénicité

Des études sur des embryons de grenouilles exposés aux glycoalcaloïdes montrent des **malformations** (anencéphalie, troubles musculosquelettiques et organiques) et une **tératogenèse** surtout liées à leur action perturbatrice des membranes cellulaires. Il apparaît

que l' $\alpha$ -chaconine soit le composé le plus tératogène et il semblerait, ici aussi, que certaines combinaisons de glycoalcaloïdes agissent en synergie. [106] [108] [134]

Les études animales sont **contradictoires**. Chez le hamster, l'administration de doses toxiques de solanidine produit une augmentation significative des malformations cellulaires. Il semblerait que la lactation soit inhibée chez les rats en présence de solanine et que des injections intra-péritonéales conduisent à des morts fœtales mais l'administration orale de fortes concentrations n'a pas amené de malformations chez les rats. Des essais chez le singe auraient conclu à une absence de toxicité alimentaire de la pomme de terre et des tests *in vitro* montrent une inhibition du développement des oocystes bovins. Une étude a trouvé des **effets œstrogéniques** faibles *in vitro* pour la solanidine mais il n'y a aucune donnée sur son influence dans l'alimentation. Globalement, il n'y a pas de données concluantes chez l'Homme. [31] [33] [104] [108] [134]

Concernant la mutagénicité, les essais sont plus concordants. Le test d'Ames et celui des micronoyaux en présence de glycoalcaloïdes sont négatifs. De plus, chez les embryons de grenouilles comme chez les rongeurs, il n'a pas été observé d'interactions avec l'ADN ou les chromosomes donc *a priori* pas de génotoxicité. [106] [108]

#### 1.1.2.6. Prise en charge de l'intoxication aux glycoalcaloïdes

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DECONTAMINATION MEDICALE</b><br>Poison absorbé dans l'heure précédente | <del>Vomissements provoqués</del><br>Charbon activé et lavage gastro-intestinal possibles (mais efficacité peu soutenue par des données cliniques ou expérimentales)                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>SURVEILLANCE MEDICALE</b>                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi biologique (balance hydro-électrolytique et fonction rénale)</li> <li>- Monitoring cardiaque en cas de déshydratation intense</li> <li>- Observation en cas de troubles neurologiques jusqu'à leur disparition</li> </ul> Diagnostic d'orientation : évaluation de l'activité de la cholinestérase plasmatique (non fait en routine)<br>Mesure des taux sanguins de glycoalcaloïdes possible mais peu utile |
| <b>PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réhydratation (orale ou IV)</li> <li>- Remplissage vasculaire en cas de déshydratation intense et utilisation de vasopresseurs possible si absence de réponse au remplissage</li> <li>- Administration de diazépam possible en cas de crampes</li> </ul> Il n'existe pas d'antidote aux alcaloïdes stéroïdiques                                                                                                   |

**Document 15 : prise en charge de l'intoxication aux glycoalcaloïdes ([32] [33] [104] [134])**

#### 1.1.2.7. Prévention de l'intoxication aux glycoalcaloïdes

L'intoxication aux glycoalcaloïdes de la pomme de terre étant une sorte d'intoxication « alimentaire » possible, les agences de santé ont émis des recommandations pour limiter la concentration en alcaloïdes stéroïdiques des tubercules à 20 mg/100g. Le plus souvent, les tubercules du commerce ne dépassent pas 10 mg/100g. Toutefois, pour les glycoalcaloïdes, et surtout ceux de l'alimentation ( $\alpha$ -solanine et  $\alpha$ -chaconine dans la pomme de terre,  $\alpha$ -tomatine et déhydrotomatine dans la tomate et solamargine et solasonine dans l'aubergine), aucune dose limite de toxicité, de tolérance ou même une évaluation des effets des apports alimentaires sur la santé n'a encore été donnée. [104] [105] [107] [108] [109] [110]

### 1.1.3. Alcaloïdes dérivés de l'acide nicotinique (issu de la pyridine)

#### 1.1.3.1. Généralités

Les alcaloïdes dérivés de la **pyridine** sont essentiellement retrouvés dans les espèces du genre *Nicotiana*. Parmi ces nombreux alcaloïdes, les plus fréquents sont la nicotine, la nor nicotine, l'anabasine et l'anatabine. Ils ont un rôle **insecticide**, protégeant la plante en cas d'infestation. De plus, leur concentration dans la plante est susceptible d'augmenter en fonction des infections ou d'une oxydation (chaleur, rayonnement lumineux). [121] [122]

Dans cette partie sera détaillée la nicotine, molécule dont l'action toxique est bien connue, ainsi que l'anabasine, de découverte plus récente.

#### 1.1.3.2. La nicotine

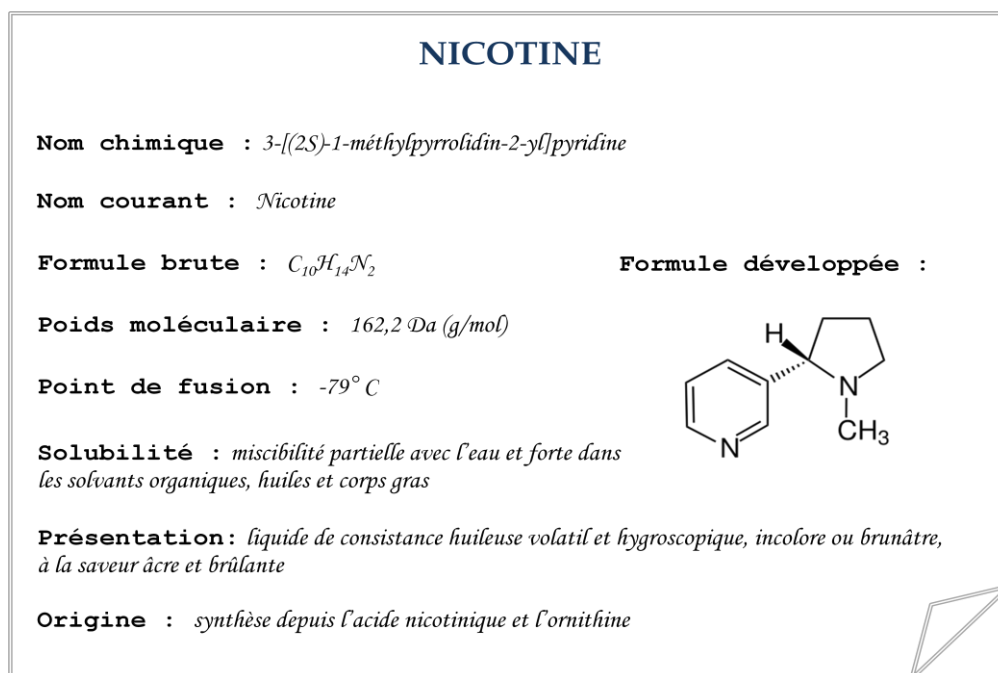
##### 1.1.3.2.1. Historique

La nicotine est l'un des poisons les plus toxiques que l'on connaît. Elle fut identifiée pour la première fois en 1826 depuis des feuilles de tabac et tient son nom de Jean Nicot, diplomate français à qui l'on attribue la popularité du tabac en France. [122] [123]

La nicotine a une origine biogénétique voisine de celle des alcaloïdes tropaniques mais dont les effets pharmacologiques (partie II.1.1.1.2.) sont diamétralement opposés. Elle est très présente dans le monde végétal, retrouvée à de faibles niveaux dans différentes plantes, dont certaines Solanacées (pomme de terre, aubergine, tomate) et fortement **accumulée** dans les feuilles de certaines espèces du genre *Nicotiana*, surnommées « tabacs » (entre 9 et 15%). La nicotine est le principal alcaloïde du tabac (95% du total). [33] [112] [121]

#### 1.1.3.2.2. Présentation de la molécule

Carte d'identité réalisée grâce aux références [32] [33] [41] [113] [117]



La nicotine est une **base forte volatile**, présente dans le tabac presque exclusivement (> 99%) sous forme **lévogyre** (isomère S). [32] [33] [121]

#### 1.1.3.2.3. Pharmacodynamie de la nicotine

La nicotine est un **agoniste des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine**. Ce sont des **canaux pentamériques cationiques non spécifiques** qui provoquent à l'activation un influx ionique avec une dépolarisation membranaire. [112] [117] [124] [125]

Ils sont essentiellement présents au niveau des **jonctions neuromusculaires**, dans le système nerveux périphérique (SNP) et dans le SNC, agissant surtout au niveau du **système nerveux autonome** (SNA). Il existe plusieurs récepteurs nicotiniques, selon les sous-unités et leurs combinaisons, qui peuvent être localisés à des endroits particuliers et soutenir des fonctions spécifiques. Ils présentent également tous des affinités différentes pour la nicotine. [112] [117] [124] [125]

#### 1.1.3.2.4. Pharmacocinétique de la nicotine

La nicotine, **lipophile**, est facilement absorbée par la peau et les muqueuses mais sa capacité à traverser les membranes biologiques se modifie selon le pH. En milieu acide (bouche, estomac), la nicotine est ionisée et traverse peu. En revanche, en milieu basique

(fumée de cigarette), sa forme non-ionisée permet une importante absorption buccale et pulmonaire. La nicotine traverse la barrière placentaire et une accumulation a été notée dans le sérum fœtal et le liquide amniotique. Elle s'accumule également dans le lait maternel, avec une concentration 2,9 fois supérieure comparée au sang de la mère. [32] [33] [41] [121]

Le volume de distribution de la nicotine est de 2,6L/kg et elle est peu liée aux protéines plasmatiques (< 5%). Elle se distribue largement dans tous les tissus mais possède une affinité plus forte pour certains organes (foie, cerveau, reins, rate, poumon et tissu adipeux). Elle a tendance à s'accumuler dans la salive et les sécrétions gastriques : il y a respectivement 61 fois et 11 fois plus de nicotine dans le liquide gastrique et dans la salive que dans le sang lors d'une application de patchs de nicotine. [112] [121]

La demi-vie plasmatique de la nicotine est **courte**, entre 2 et 3h. Son élimination est essentiellement **hépatique**, avec de nombreux dérivés connus dont le plus important en quantité (70 à 80%) est la **cotinine**. Elle possède une demi-vie environ dix fois plus longue que la nicotine, elle est ainsi considérée comme un marqueur d'exposition. Le métabolisme hépatique de la nicotine est assuré par les cytochromes, dont le principal est le CYP2A6, et peut **varier** entre chaque individu. La clairance hépatique de la nicotine est augmentée chez les femmes, apparaissant reliée aux **hormones féminines** et est accrue lors d'une grossesse ou prise de pilule. Certaines ethnies (noires et asiatiques en particulier) auraient un métabolisme plus lent et il existerait aussi un polymorphisme du cytochrome 2A6 conduisant à des métaboliseurs lents ou rapides. De plus, l'insuffisance rénale (les métabolites de l'urée non éliminés inhiberaient les cytochromes) et le sommeil diminuent le métabolisme hépatique de la nicotine. [32] [113] [117] [121]

#### 1.1.3.2.5. Toxicologie de la nicotine

##### *1.1.3.2.5.1. Symptomatologie de l'intoxication aiguë*

La nicotine est l'un des poisons **les plus prompts et toxiques**. Ses effets sont dépendants de la voie d'administration mais l'action est globalement rapide. La relation dose-réponse à la nicotine est complexe. De **faibles doses stimulent** le système nerveux (effet excito-ganglionnaire) alors de **fortes doses le dépriment** (effet ganglioplégique) : son activité est très localisée aux ganglions du SNA qui hypersécrètent de manière temporaire

avant de se paralyser. L'ensemble de ses effets constitue le **syndrome cholinergique nicotinique**. [32] [33] [41] [112] [117] [121]

Les faibles doses, stimulantes, provoquent nausées, vomissements, céphalées, hypersécrétion généralisée (salive, sueur), diarrhées par accroissement de la motricité intestinale, pâleur, tachycardie, vasoconstriction et hypertension. Une fasciculation musculaire est observée, allant des tremblements aux convulsions. A l'ingestion, la causticité de la nicotine provoque des douleurs oro-pharyngées. [32] [33] [112] [113] [117] [123]

Les plus fortes doses de nicotine, par blocage ganglionnaire, entraînent un risque vital. Il est observé une paralysie musculaire, une dépression centrale ainsi que des faiblesses, vertiges, arythmies, syncopes, collapsus cardiovasculaire, bradycardie, hypotension et apathie. Le décès survient le plus souvent par **défaillance respiratoire** suite à une paralysie des muscles de la respiration et/ou par un collapsus cardiovasculaire. [32] [33] [41] [112] [117] [123]

#### *1.1.3.2.5.2. Maladie du tabac vert – Green tobacco sickness*

La maladie du tabac vert est un cas particulier d'intoxication à la nicotine, dont les premières descriptions datent des années 70. La maladie concerne les personnes travaillant dans l'industrie du tabac, provoquée par une exposition cutanée et respiratoire à la nicotine (manipulation ou transformation des feuilles de tabac). La maladie du tabac vert est plus fréquente pendant la période de récolte (juin-août) et se prolonge souvent jusqu'en octobre, lors du stockage et de la préparation des feuilles. [41] [112] [113] [115] [121]

Elle est caractérisée par la survenue de vertiges, céphalées, nausées et vomissements dans les deux jours suivant le travail. Si le travailleur ne s'arrête pas, l'intoxication se poursuit et tachypnée, tachycardie, hypertension, accoutumance et dépendance peuvent se développer. Une sortie du milieu de travail pour épurer la nicotine de l'organisme est nécessaire dès les premiers signes. [41] [113] [115] [121]

Certains facteurs de risque ont été dégagés : non-fumeurs et travailleurs n'ayant jamais œuvré dans le milieu y sont plus sensibles et la nicotine pénètre mieux la peau si elle est lésée ou si celle-ci, la feuille ou les vêtements sont mouillés (transpiration, rosée). Une feuille humide, dans la matinée, sera ainsi plus nocive. Certaines revues estiment qu'environ 1% des travailleurs du tabac sont concernés par cette intoxication. [113] [115]

#### *1.1.3.2.5.3. Exposition chronique*

Les effets de l'intoxication à la nicotine sur le long terme ne sont pas bien connus, ce sont surtout les effets néfastes du tabagisme qui sont répertoriés. Quelques études auraient montré un rôle de la nicotine dans la genèse d'affections cardiaques et pulmonaires. L'induction de cancers serait surtout liée aux produits de combustion du tabac. [32] [115]

En revanche, il apparaît clairement que la nicotine est responsable de **l'addiction** au tabac. Son action rapide sur le cerveau, comme toutes les drogues à accoutumance, entraîne une tolérance et une dépendance comportementale et physique. En effet, la nicotine augmente transitoirement la quantité de dopamine extracellulaire dans le SNC et son administration chronique accroît sa synthèse de manière persistante (même après plusieurs semaines d'arrêt). Il a également été découvert une augmentation de la capacité du cerveau à réagir à la nicotine chez les fumeurs, par augmentation du nombre de récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. [117] [121] [124]

#### *1.1.3.2.5.4. Doses toxiques*

La nicotine est un **poison violent**, auquel un fumeur est accoutumé, mais dont l'ingestion aiguë chez une personne non habituée peut conduire au décès. Ainsi, les doses toxiques de la nicotine varient en fonction des publications mais, en dépit de sa forte toxicité, elle ne provoque que rarement des empoisonnements sévères ou mortels. Les expositions les plus fréquentes concernent des enfants. [31] [32] [112] [113] [117]

Une publication mentionne des cas d'intoxications sévères pour des doses comprises entre 1,4 et 1,9 mg/kg, moyennes pour 0,8 mg/kg et sans symptômes pour des doses inférieures à 0,5 mg/kg. Plusieurs revues rapportent également des doses pouvant être létales entre 40 et 60 mg pour un adulte, ce qui correspondrait à une dose toxique comprise entre 0,6 et 0,9 mg/kg. [32] [33] [41] [112] [113] [117]

Il faut mentionner qu'une consommation de 0,5 mg/kg/j de nicotine peut modifier l'activité de certains médicaments (augmentation pour les psychotropes, diminution pour la théophylline) et majore la fréquence d'effets indésirables des oestroprogestatifs. [32]

### 1.1.3.2.6. Prise en charge de l'intoxication à la nicotine

|                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>DECONTAMINATION MEDICALE</b></p> <p>Poison absorbé dans l'heure précédente</p>                                                                                  | <p>Vomissement <del>provoqués</del></p> <p>Le plus souvent, les nausées et vomissements provoqués par l'intoxication elle-même limitent l'absorption de la nicotine</p> <p>Charbon activé et lavage gastro-intestinal possibles mais <b>efficacité limitée</b></p> <p>Un cas d'oesogastroduodénoscopie avec une sonde ultrafine, utilisée dans les 2h post-ingestion, ayant permis de doser la nicotine dans l'estomac et d'effectuer ensuite un lavage gastrique (nicotine liquide sans résidus)</p> |
| <p><b>SURVEILLANCE MEDICALE</b></p>                                                                                                                                   | <p>En cas d'ingestion <b>supérieure à une cigarette</b> sans symptômes : surveillance médicale pendant 4 à 6h</p> <p>En cas d'ingestion de <b>patchs de nicotine</b> (libération prolongée) sans symptômes : surveillance de 24h</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG</li> <li>- Suivi biologique</li> <li>- Quelques cas de suivi urinaire de l'élimination de la nicotine par dosage de la cotinine</li> </ul>                                                                          |
| <p><b>PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE SYMPTOMATIQUE</b></p> <p><i>L'hospitalisation est recommandée lorsque des symptômes apparaissent suite à l'intoxication</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réhydratation (orale ou IV)</li> <li>- <b>Bradycardie</b> ou <b>signes muscariniques</b> : utilisation d'atropine ou bien de vasoconstricteurs</li> <li>- Intoxication grave : mise sous <b>ventilation assistée</b> (car la plupart des décès surviennent après défaillance respiratoire)</li> <li>- Hémodialyse a été parfois expérimentée mais reste anecdotique</li> </ul> <p>Il n'y a pas d'antidote à l'empoisonnement nicotinique</p>                 |

### Document 16 : prise en charge de l'intoxication à la nicotine ([112] [116] [121] [122] [123] [125])

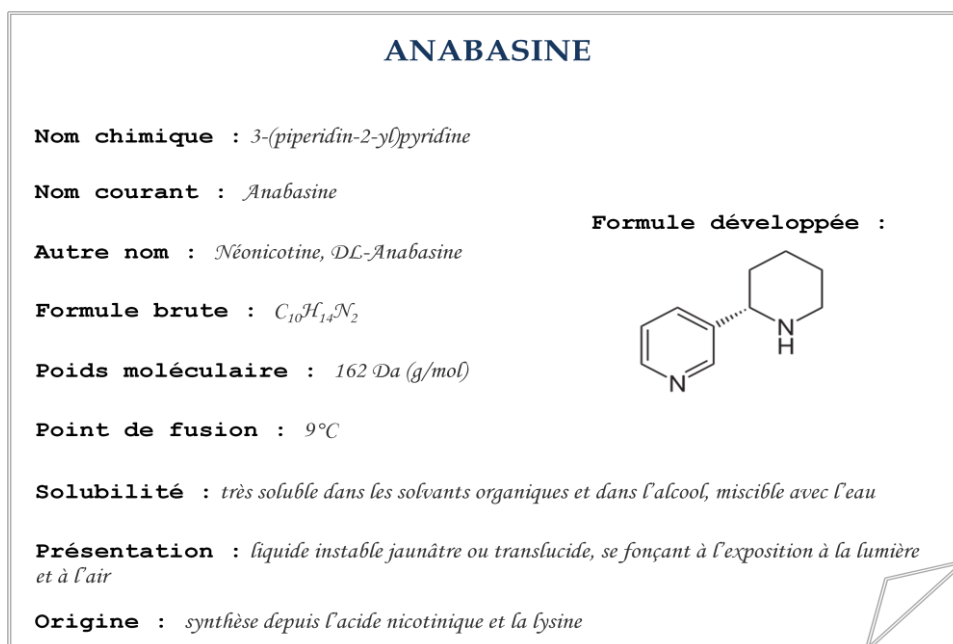
#### 1.1.3.2.7. Utilisations de la nicotine

La nicotine est utilisée en phytopharmacie comme **insecticide**. C'est un toxique neurologique d'une grande efficacité mais dont l'usage, possible dans certains pays, est interdit en France depuis presque dix ans. Elle est employée dans l'industrie pharmaceutique comme traitement de la dépendance au tabac et existe sous différentes formes (pastilles à sucer, gommes à mâcher, patchs, spray nasal, spray buccal) et dosages. Ces médicaments sont toxiques chez les enfants et les non-fumeurs. Enfin, la nicotine est retrouvée dans tous les produits dérivés du tabac : pipe, cigare, cigarette, tabac à chiquer etc. ainsi qu'en solution concentrée dans la cigarette électronique. [31] [32] [33] [41] [112] [117]

### 1.1.3.3. Anabasine

#### 1.1.3.3.1. Généralités et présentation de la molécule

Carte d'identité réalisée grâce aux références [122] [125] [126] [127]



L'anabasine est un **analogue structural** de la nicotine, elle aussi dérivée de la pyridine et présente en fortes proportions dans certaines espèces du genre *Nicotiana*, notamment chez *Nicotiana glauca* (ou « Tabac en arbre »). Comme la nicotine, c'est un alcaloïde **très toxique**, responsable d'intoxications humaines et animales. [122] [125] [126]

Elle a été utilisée comme agent **insecticide** mais les normes actuelles l'ont interdite. Quelques recherches sont actuellement menées car elle pourrait avoir des propriétés thérapeutiques (notamment une action anti-inflammatoire). [125] [126] [127]

#### 1.1.3.3.2. Pharmacologie de l'anabasine

L'anabasine, comme son analogue, est un **agoniste des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine** mais qui possède une préférence pour ceux de la jonction neuromusculaire et du SNA. D'après plusieurs études *in vitro* et animales, elle serait **moins puissante** que la nicotine et serait aussi un **inhibiteur faible de l'acétylcholinestérase**. [122] [125] [127]

Elle est rapidement absorbée par la peau et les muqueuses et possède une élimination essentiellement rénale, avec une demi-vie d'environ quinze heures. Très peu de données cinétiques sont disponibles chez l'Homme. Chez l'animal, l'anabasine est une

molécule fortement **tératogène**, ce qui semble impliquer un passage de la barrière placentaire. [31] [122] [125] [126] [127]

#### 1.1.3.3.3. Toxicologie de l'anabasine

L'empoisonnement à l'anabasine conduit à une **toxicité nicotinique cholinergique**, (détaillée plus haut). La symptomatologie est **rapide**, entre 15 et 30 minutes post-ingestion. La phase initiale comprend, comme pour la nicotine, une **stimulation première** des récepteurs, avec des tremblements et convulsions ainsi que des vomissements, une tachycardie et une hypertension. Il y a ensuite un blocage prolongé aux ganglions ainsi qu'un **blocage neuromusculaire puissant** dû à la paralysie des jonctions. Ces blocages entraînent une déficience musculaire avec une paralysie respiratoire finale qui conduit à l'arrêt cardiaque. Il semblerait néanmoins que le risque respiratoire avec l'anabasine soit plus limité que pour la nicotine (qui serait quinze fois plus affine avec les récepteurs nicotiniques de la zone du réflexe respiratoire). [122] [125] [127]

L'anabasine a déjà causé des intoxications aiguës graves et souvent fatales chez l'Homme. Les doses toxiques seraient supérieures à celles de la nicotine mais restent floues : il y a une notion de toxicité grave pour des doses inférieures à 5 mg/kg. [125] [127]

#### 1.1.3.3.4. Prise en charge de l'intoxication à l'anabasine

Comme pour l'intoxication nicotinique (partie II.1.1.3.2.6.), il n'existe **pas d'antidote**. Le traitement entrepris est donc largement **symptomatique**. Des mesures de **surveillance** doivent être mises en place avec un monitoring cardiaque et respiratoire et une ventilation assistée doit pouvoir être disponible rapidement. Le charbon activé et le lavage gastrique sont utilisables mais l'efficacité est incertaine. La **réhydratation** est importante car l'intoxication conduit à des pertes hydriques (transpiration, diarrhées). [122] [125] [127]

### 1.1.4. Alcaloïdes de la famille des vanilloïdes

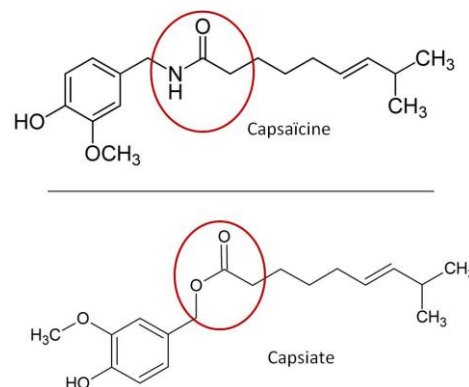
#### 1.1.4.1. Capsaïcinoïdes et capsinoïdes

Les capsaïcinoïdes sont des alcaloïdes appartenant à la famille des **vanilloïdes** (comprenant entre autres, vanilline et eugénol) et qui sont principalement retrouvés dans le genre *Capsicum* qui rassemble les poivrons et piments. Ce genre comprend vingt-six espèces sauvages et cinq espèces domestiques (*Capsicum annuum*, *baccatum*, *chinense*, *frutescens* et

*pubescens*), avec des formes, tailles, degrés de piquant et couleurs très variables. Ce sont principalement des cultivars de *Capsicum annuum* qui sont commercialisés et les piments les plus piquants proviennent essentiellement de *Capsicum chinense*. [91] [96] [101]

Il existe une vingtaine de capsaïcinoïdes qui sont essentiellement synthétisés par le **placenta des graines** du fruit des *Capsicum*. Ils sont tous formés depuis la condensation du vanillylamide et d'acides gras différents les uns des autres (longueur de la chaîne carbonée, doubles liaisons), donnant la diversité de ces composés. Les capsaïcinoïdes les plus connus sont : **capsaïcine** (la plus documentée), dihydrocapsaïcine, nordihydrocapsaïcine, homodihydrocapsaïcine et homocapsaïcine. Ces espèces chimiques donnent sa **saveur épicée** voire **corrosive** au piment. [32] [33] [41] [95] [96] [97] [98] [99] [101]

Il existe des **analogues non piquants** des capsaïcinoïdes, ce sont les **capsinoïdes**, qui diffèrent par la présence d'un groupement ester au centre de la molécule, remplaçant la liaison amide des capsaïcinoïdes. Ces analogues, présents dans les poivrons, sont plus facilement hydrolysés dans l'organisme, notamment par la salive. Grâce à cette liaison hydrolysable, ils possèderaient des **propriétés biologiques équivalentes** (action sur les mêmes récepteurs) sans présenter l'aspect corrosif des capsaïcinoïdes. Les capsinoïdes comprennent notamment capsiate, dihydrocapsiate et nordihydrocapsiate. [97] [99] [101]



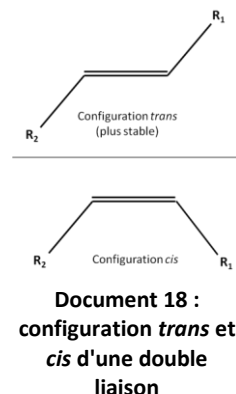
Document 17 : représentation des différences entre capsaïcinoïdes et capsinoïdes

#### 1.1.4.2. Présentation de la capsaïcine

La capsaïcine, associé à la dihydrocapsaïcine, représente entre 80 et 90% des capsaïcinoïdes retrouvés dans les piments et 0,1 à 1% de son poids. La variation de concentration est fonction de la variété, de la maturation et des conditions environnementales. La concentration en capsaïcine est maximale après 40 à 50 jours de maturation puis diminue ensuite. [32] [96] [97] [99] [101]

La capsaïcine est le composé principal responsable du **piquant** des piments. Ce piquant est renseigné par des SHU (Scoville Heat Units). La capsaïcine pure, référence de l'échelle, est évaluée à 16 000 000 SHU : il faut la diluer seize millions de fois pour ne plus en percevoir le piquant. Elle possède un groupement vanillyl (comprenant un noyau

aromatique) en tête et une longue chaîne carbonée hydrophobe comprenant une liaison amide. Le groupement OH présent sur le cycle benzylique contribue à l'activité pharmacologique de la capsaïcine. La molécule peut être en configuration *trans* (plus présente car plus stable) ou bien en *cis* au niveau de sa double liaison. [41] [91] [96] [97] [98] [101]



Carte d'identité réalisée grâce aux références [32] [33] [41] [96] [97] [99] [103]

| CAPSAÏCINE                 |                                                                                                                      |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom chimique :</b>      | (E)-N-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthyl]-8-méthyl-non-6-énamide                                                     |
| <b>Nom courant :</b>       | Capsaïcine                                                                                                           |
| <b>Formule brute :</b>     | $C_{18}H_{27}NO_3$                                                                                                   |
| <b>Poids moléculaire :</b> | 305,4 Da (g/mol)                                                                                                     |
| <b>Point de fusion :</b>   | 65°C                                                                                                                 |
| <b>Solubilité :</b>        | insoluble dans l'eau froide, soluble dans les corps gras, l'eau chaude, l'alcool, l'éther et les solutions alcalines |
| <b>Présentation :</b>      | poudre cristalline sans odeur ni couleur, goût piquant                                                               |
| <b>Origine :</b>           | amide de la vanillylamine et de l'acide 8-méthyl-non-6-énoïque                                                       |

#### 1.1.4.3. Pharmacodynamie de la capsaïcine

La capsaïcine, **excitant pharmacologique**, cause une sensation de **brûlure** lorsqu'elle entre en contact avec des tissus de mammifères et il est supposé que son rôle dans la plante soit de repousser herbivores et champignons. Cependant, il est amusant de constater que les oiseaux y sont insensibles et qu'ils en mettent dans leurs mangeoires pour éviter que les écureuils ne viennent s'y servir ! [96] [99] [101]

La capsaïcine est un agoniste hautement sélectif du **récepteur TRPV1** (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) et n'interagit pas avec les autres récepteurs de la famille des TRPV. Les TRPV1 sont des récepteurs canaux, exprimés essentiellement à la membrane des **neurones sensoriels de faible diamètre et non-myélinisés**, impliqués dans la **nociception cutanée** (douleur, chaleur, osmolarité et acidité). Leur activation provoque une entrée de calcium dans la cellule et libère des **neuropeptides vasoactifs** : substance P, somatostatine, endothéline et Calcium Gene Related Peptide ou CGRP. La substance P, neurotransmetteur

de la douleur et de la chaleur, donne ainsi une sensation de piquant ou de brûlure accompagnée d'un érythème dû à la vasodilatation. [33] [93] [95] [96] [97] [98] [99] [102]

Dans le cas d'une application prolongée ou répétée, les sensations de piquant et de brûlure sont transitoires et la stimulation de TRPV1 mène à une **excito-toxicité retardée** : il y a déplétion de la substance P puis blocage de sa synthèse et de son transport. Les récepteurs sont ainsi réfractaires ou **désensibilisés**, rendus tolérants au principe actif. De plus, par des mécanismes supposés apoptotiques, leur densité aux terminaisons nerveuses s'amointrit et une rétraction de ces terminaisons au derme et à l'épiderme aurait lieu. Il y a ensuite une diminution de la détection de douleur et de chaleur de **quelques mois, a priori** (études en cours) réversible. [31] [32] [93] [95] [96] [97] [98] [99] [102]

Des **variations de réponse** à la capsaïcine existent. La chaleur de la peau influence la rapidité d'action et l'activation du récepteur est diminuée lors d'un refroidissement. Certains facteurs psychologiques (stress, angoisse) font varier le ressenti et il existerait des **mutations** de TRPV1, avec une hypersensibilité ou, au contraire, une insensibilisation souvent accompagnée de troubles de la thermorégulation. [102]

Au final, l'action de la capsaïcine ne se limite pas à son activité sur TRPV1 : grâce à son excito-toxicité, elle a des effets sur plusieurs mois, affectant toutes les fonctions du nocicepteur. Il est important de préciser que la sensibilité des nerfs n'exprimant pas TRPV1 (stimuli mécaniques et vibratoires) n'est pas supposée changée en présence de capsaïcine. Ainsi, à l'inverse de composés anesthésiants, le toucher n'est pas impacté. [93] [95] [102]

Les TRPV1 sont également présents au rein, cerveau, vessie, intestin, foie, kératinocytes, cellules gliales et cellules immunitaires (granulocytes, macrophages). En intracellulaire, ils sont retrouvés à la membrane du réticulum endoplasmique, régulent le calcium intracellulaire et peuvent modifier l'expression de gènes. [96] [97]

#### 1.1.4.4. Pharmacocinétique de la capsaïcine

La capsaïcine, **liposoluble**, possède une absorption cutanée très rapide. Lorsqu'elle est prise par voie orale, elle se distribue naturellement dans le sang, le foie, les reins et l'intestin. Sa demi-vie plasmatique est d'environ deux heures. Elle est métabolisée par les cytochromes hépatiques puis excrétée par les reins. Elle est très peu retrouvée sous forme inchangée dans les urines et fèces. [93] [96] [97] [99]

Lors d'études chez des rongeurs, la prise de capsaïcine aurait conduit à une diminution de la fertilité et elle aurait été retrouvée dans le lait des femelles. [93]

#### 1.1.4.5. Propriétés et utilisations thérapeutiques de la capsaïcine

Actuellement, les seules propriétés reconnues par la FDA sont **antalgiques**. Elle est donc utilisée aux Etats-Unis dans l'arthrite, les douleurs musculosquelettiques et les douleurs neuropathiques. En France, la capsaïcine est utilisée dans la prise en charge des douleurs neuropathiques résistantes aux traitements de première intention. [95] [102]

La réaction **d'excito-toxicité** est la source de l'activité antalgique de la capsaïcine. Des essais sur des douleurs chroniques neuropathiques ou musculosquelettiques (surexpression des TRPV1 dans l'hyperalgie inflammatoire) ont mis en évidence une réduction de 50% de la douleur lors d'applications cutanées de capsaïcine. L'effet de la molécule reste confiné à la **stricte zone d'application**, il n'y a donc aucune efficacité sur les douleurs rayonnantes. Ces études semblent plus concluantes sur des patients ayant un **syndrome de sensibilisation**, c'est-à-dire présentant une augmentation de la densité des fibres sensorielles au niveau de la peau. Deux médicaments sont actuellement sur le marché, dont l'utilisation est limitée pour l'instant aux **douleurs chroniques**. Jusqu'à présent, ce sont les douleurs chroniques neuropathiques post-zostériennes qui semblent répondre au traitement par capsaïcine. D'autres douleurs (arthrose, stomatopyrose ou syndrome de la « bouche qui brûle ») sont en essais. On retrouve en France des patchs (Qutenza®) et une crème (Zostrix®) encore en ATU. Il existe aussi, sans AMM, un gel utilisé pour les douleurs articulaires. [92] [93] [94] [95] [96] [97] [99] [102]

Les patchs de capsaïcine ne sont recommandés que lorsque les douleurs neuropathiques périphériques ne répondent pas aux antalgiques classiques et aux molécules de seconde intention (antidépresseurs, antiépileptiques, opioïdes, lidocaïne). Ils doivent être utilisés dans un **centre spécialisé** dans la prise en charge de la douleur et sont appliqués pendant une heure par un médecin qui doit vérifier la fonction sensorielle. Après application, il s'ensuit une action prolongée sur plusieurs mois. [92] [93] [95] [102]

L'utilisation de la capsaïcine par voie interne n'est plus recommandée, suite à un cas mortel où une préparation traditionnelle à base de piment avait été administrée à un enfant de huit mois. Son usage se fait ainsi uniquement par **voie externe avec précautions** (brûlures

cutanées douloureuses possibles) et en évitant une application trop proche des yeux et des muqueuses. [31] [33] [95]

#### 1.1.4.6. Propriétés thérapeutiques de la capsaïcine en recherche

| DOMAINE MEDICAL    | PROPRIETES DE LA CAPSAÏCINE EN RECHERCHE                                                                                                                                                                                                          | ETUDES                           |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Métabolisme        | Amélioration du métabolisme lipidique ; accroissement de la dépense énergétique (stimulation thermogénèse) ; diminution de l'appétit en cas de consommation régulière ; stimulation de la sécrétion d'insuline et de l'hormone de satiété (GLP-1) | Etudes précliniques              |
| Cardiologie        | Vasomotricité des vaisseaux ; activité locale de TRPV1 lors d'un infarctus (source de la sensation d'oppression et de la douleur thoracique caractéristique) avec diminution de l'étendue et des dommages de reperfusion                          | Etudes précliniques et cliniques |
| Urologie           | Instillations intra-vésicales : diminution des urgences et de l'hypersensibilité vésicale avec augmentation de la capacité totale ; effets indésirables avec inconfort pubien et troubles des réflexes de miction                                 | Etudes cliniques                 |
| Cancérologie       | Apoptose de cellules cancéreuses mais risque augmenté de cancer digestif (foie, colon-rectum et estomac) et de la peau ainsi que de malignité des cellules cancéreuses                                                                            | Etudes précliniques              |
| Gastro-entérologie | Gastroprotection à faibles doses mais inflammation du tractus digestif à fortes doses et aggravation des dommages causés par les anti-inflammatoires                                                                                              | Etudes précliniques et cliniques |
|                    | Amélioration des troubles de la déglutition chez les personnes âgées présentant des troubles cérébro-vasculaires par augmentation de la sensibilité du réflexe de toux et diminution du temps de déglutition                                      | Etudes cliniques                 |
| Dermatologie       | Réduction de la production d'histamine et de substance P par les kératinocytes avec amélioration du psoriasis (application cutanée)                                                                                                               | Etudes cliniques                 |

**Tableau 6 : propriétés de la capsaïcine actuellement en cours d'investigation ([96] [97] [99] [100] [101])**

#### 1.1.4.7. Autres utilisations de la capsaïcine

Poivrons et piments font partie de l'alimentation mondiale et sont également transformés en épices (paprika, piment moulu). Chez les habitués, l'ingestion journalière de capsaïcine peut ainsi varier entre 1,5 et 20 mg par jour. [32] [41] [93] [102]

La capsaïcine est le principe actif des « sprays au poivre » utilisés par les forces de l'ordre de certains pays, qui provoquent irritations, brûlures et conjonctivites. [31] [96] [102]

Anciennement, les piments enragés étaient utilisés comme extraits, comprenant de fortes concentrations de capsaïcine. Les populations imprégnaient des tissus pour en faire des révulsifs dans le traitement des congestions, affections inflammatoires, douleurs rhumatismales, névralgies et douleurs hémorroïdaires. Des teintures étaient également utilisées dans la prise en charge des engelures et en tant qu'anti-dysentérique. Ces formes ne sont plus usitées, du fait d'une toxicité prononcée (décès d'un enfant après instillation nasale et première cause d'appels aux CAP des Etats-Unis dans les années 90). [31] [32] [41]

#### 1.1.4.8. Effets indésirables de la capsaïcine

Le piquant des piments n'est pas confiné à la bouche, il atteint également peau, cornée, muscles, articulations etc. car le récepteur TRPV1 y est présent. Ainsi, malgré les avantages d'une action prolongée sur plusieurs semaines, les effets indésirables de la capsaïcine sont présents chez plus de **54% des patients traités** et limitent énormément son utilisation thérapeutique et la compliance au traitement. Ces effets indésirables sont le plus souvent locaux et transitoires, d'une intensité légère à modérée et disparaissent spontanément en quelques jours. [92] [93] [96] [102]

Au niveau cutané, du fait de son activité agoniste, il y a des sensations de brûlures, démangeaisons, rougeur, irritation et douleur. Un œdème peut parfois même apparaître. Pour éviter ces premières sensations, une prise en charge spécifique peut être mise en place (antalgiques oraux, prétraitement anesthésique topique avant l'application du patch). Une application sur peau irritée ou abîmée est déconseillée, car cela aggraverait les effets secondaires du traitement. Plus rarement, des signes généraux peuvent être observés. Une augmentation transitoire de la tension artérielle et une tachycardie peuvent survenir en réaction à la douleur. Il peut également y avoir nausées et vomissements, irritation oro-pharyngée et oculaire et spasmes musculaires. Chez l'asthmatique, l'irritation oro-pharyngée peut entraîner une toux par bronchoconstriction puis une crise d'asthme car les TRPV1 pulmonaires sont plus actifs que dans la population générale. [92] [93] [95] [96] [97] [99]

Des recherches sur des analogues, agonistes ou antagonistes, conçus pour diminuer ces effets secondaires et améliorer la tolérance au traitement donnent pour l'instant des résultats mitigés. [92] [95] [96] [97] [98] [99] [102]

## 1.2. Caroténoïdes et lycopène

### 1.2.1. Caroténoïdes

#### 1.2.1.1. Généralités

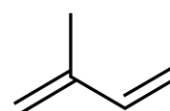
Les caroténoïdes sont des pigments importants, trouvés dans le règne végétal et chez les bactéries, qui ne sont ainsi pas synthétisés par le règne animal. Leur **apport** est donc uniquement **alimentaire**. Ce sont des molécules considérées comme responsables de nombreux effets protecteurs des fruits et des légumes. [81] [89] [91]

#### 1.2.1.2. Structure chimique et fonctions des caroténoïdes

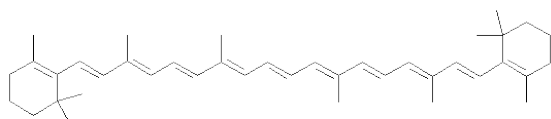
Les caroténoïdes comprennent plus de **600 pigments liposolubles**, responsables de la couleur orange, jaune, rouge ou violette des fruits et légumes. Ils absorbent la lumière et l'énergie pour **protéger les cellules** des dommages photo-oxydatifs (photosynthèse, forte exposition lumineuse etc.). La composition en caroténoïdes varie entre les espèces mais également au sein d'une même espèce, selon la variété, la maturation du fruit, les conditions climatiques etc. [81] [82] [91]

Environ **40 caroténoïdes** sont présents dans l'alimentation humaine, dont 20 identifiés dans le sang et les tissus humains ( $\beta$ -carotène,  $\alpha$ -carotène, lycopène, lutéine,  $\alpha$ -cryptoxanthine, zeaxanthine etc.), représentant 90% du total. Pour l'Homme, les caroténoïdes constituent un apport en **vitamine A**, essentielle à la vision et impliquée dans l'immunité ou la santé de la peau et une source importante **d'antioxydants**. [82] [83] [89]

Les caroténoïdes ont en commun une structure **polyisoprénioïde**, basée sur la répétition d'un motif isoprène. Cela donne des molécules avec une longue chaîne de  **doubles liaisons conjuguées** et souvent des **structures cycliques** aux extrémités. Ils comportent généralement quarante atomes de carbone (les bactéries synthétisent des caroténoïdes de trente atomes) et peuvent comprendre des hétéroatomes dans leur structure, comme de l'oxygène. [83] [91]



Document 19 :  
molécule d'isoprène



Document 20 : représentation du  $\beta$ -carotène

Les différents cycles et l'introduction d'hétéroatomes dans la structure donnent des caroténoïdes différents avec des propriétés spécifiques. Les caroténoïdes sont plus stables en **configuration trans** mais une isomérisation est possible sous l'action de lumière, chaleur, oxydants ou espèces chimiques. Les composés *cis* obtenus ont souvent des propriétés différentes. [83] [91]

Il y a deux sortes de caroténoïdes. Les **caroténoïdes primaires** sont impliqués directement dans la photosynthèse des plantes ( $\beta$ -carotène, lutéine, zeaxanthine) et les **caroténoïdes secondaires** n'ont pas de rôle direct dans cette photosynthèse et sont souvent des intermédiaires de synthèse ou des métabolites (lycopène,  $\alpha$ -carotène). [91]

#### 1.2.1.3. Utilisations des caroténoïdes

Les caroténoïdes sont utilisés dans plusieurs domaines. Ils peuvent servir de colorants alimentaires, d'additifs cosmétiques, être employés ou donner des dérivés utilisables pour le traitement de pathologies cutanées comme le psoriasis ou l'acné par exemple. Ils sont également utilisés en micronutrition, dans les compléments alimentaires. Les caroténoïdes sont réputés antioxydants, luttant contre le vieillissement cellulaire et certaines maladies chroniques. Par exemple, la lutéine est utilisée pour préserver la vision. [91]

### 1.2.2. Le lycopène

#### 1.2.2.1. Généralités

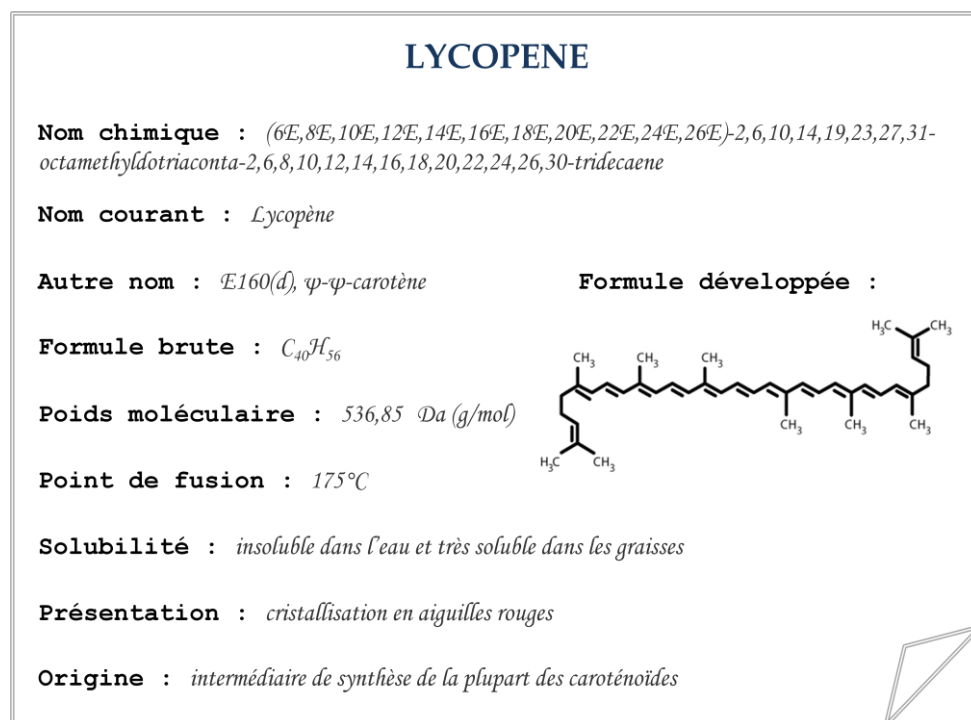
Les Solanacées, comme toutes les plantes, contiennent des caroténoïdes. Il convient de se pencher plus en détail sur le lycopène, dont les propriétés investiguées récemment semblent prometteuses. C'est un pigment caroténoïde de couleur **rouge**, donnant progressivement sa teinte à la tomate (*Solanum lycopersicum*) pendant le mûrissement de la baie. Même s'il est retrouvé dans beaucoup de fruits (pastèque, abricot, pamplemousse), c'est le caroténoïde **majoritaire** de la tomate : **80 à 90%** des caroténoïdes totaux. Ses quantités varient selon la variété, la maturité ou l'environnement. [81] [83] [85] [89] [90]

Comme précisé plus tôt, le lycopène n'étant pas synthétisé dans le règne animal, son apport chez l'Homme est donc seulement alimentaire : 80% est lié à la **tomate et ses dérivés** (jus, purée, sauce, ketchup). Certains chercheurs considèrent le lycopène comme un intermédiaire de synthèse de la plupart des caroténoïdes. [81] [83] [86] [88] [89]

Il est utilisé dans différents domaines : dans l'industrie alimentaire, directement extrait des fruits ou bien entièrement synthétisé, il sert de colorant alimentaire et d'antioxydant et est présent dans des produits pour la peau, internes et externes, pour la préparer au soleil et faciliter le bronzage. [90]

### 1.2.2.2. Présentation de la molécule

Carte d'identité réalisée grâce aux références [83] [85] [89] [90]



Du fait de sa longue chaîne carbonée, le lycopène est une molécule **très hydrophobe**. Il possède treize doubles liaisons, dont onze conjuguées et deux non-conjuguées. Ses doubles liaisons conjuguées lui permettent de s'isomériser en de multiples conformations *cis* et *trans*. Contrairement à la plupart des carotènes, il ne présente pas de noyau β-ionone aux extrémités de sa chaîne. [82] [83] [84] [85] [88] [89]

### 1.2.2.3. Pharmacologie du lycopène

Le lycopène est le principal caroténoïde retrouvé dans le corps humain, à hauteur de 21 à 43% des caroténoïdes. Il circule dans le sang via les LDL et VLDL du fait de sa forte liposolubilité. Son absorption intestinale est plus importante lorsque le lycopène est en conformation *cis* mais la conformation *trans* est majoritaire dans les fruits crus (plus stable). En revanche, en présence de chaleur (lors de la cuisson par exemple), le lycopène s'isomériser en *cis* et est ainsi environ **3,8 fois mieux absorbé** dans le tube digestif. Il s'isomériser également par l'action de la lumière, d'oxydants ou de réactions chimiques. De plus, du fait de sa liposolubilité, il sera mieux absorbé en présence d'aliments gras ou lorsqu'il est cuisiné avec de l'huile. [81] [82] [83] [88] [89] [90]

La présence de lycopène dans le sang et les tissus reflète l'alimentation. L'absorption du lycopène est de 10 à 30% de la quantité ingérée et fluctue en fonction de l'âge, du genre, des hormones, du poids, de la présence d'autres caroténoïdes co-ingérés et diminue avec la consommation d'alcool ou de tabac. Il est présent préférentiellement dans certains organes ou tissus comme le foie, le rein, les ovaires, la prostate, les glandes surrénales, les testicules et le tissu adipeux (50% du lycopène du corps), ce qui suggère des **effets biologiques particuliers**. De plus, selon la localisation corporelle, certains isomères sont plus retrouvés que d'autres. Il est également présent dans certains fluides, notamment dans le liquide séminal. [81] [82] [83] [87] [88]

#### 1.2.2.4. Propriétés du lycopène

| DOMAINE MEDICAL              | PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A NOTER                                                                                                                                                        |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Activité antioxydante        | Le stress oxydatif est un facteur aggravant de maladies chroniques. Activité antioxydante directe du lycopène (capture des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène -ROS) et indirecte (augmentation de gènes de défense contre l'oxydation et d'enzymes de détoxification).<br><b>L'activité antioxydante du lycopène est donc souvent considérée comme à la base de ses effets bénéfiques sur la santé.</b> | Pas d'activité provitamine A (pas de cycle $\beta$ -ionone) mais antioxydant puissant : 2 fois plus que le $\beta$ -carotène et 10 fois plus que la vitamine E |
| Activité anticancéreuse      | Actuellement, <b>preuves limitées</b> entre consommation de tomates et dérivés et diminution du cancer de la prostate et <b>très limitées</b> pour le cancer de l'estomac, des ovaires et du pancréas. Pas de rôle reconnu du lycopène seul. Régulation de la prolifération cellulaire et effets protecteurs des dommages liés à l'irradiation.                                                                            | Etudes cellulaires et animales mais seulement études épidémiologiques et quelques cas-témoins chez l'Homme                                                     |
| Effets cardiovasculaires     | Rôle dans les premiers stades de l'athérosclérose et dans sa progression, abaissement de la tension systolique chez des hypertendus. Une méta-analyse a associé à l'activité du lycopène une réduction moyenne de 17% du risque de maladie cardiovasculaire                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                              |
| Désordres métaboliques       | Réduction du tour de taille viscéral et sous-cutané, diminution de l'hypertrophie des adipocytes et baisse de la lipogenèse. L'effet de la poudre de tomate serait supérieur à celui du lycopène seul.                                                                                                                                                                                                                     | Etude chez la souris                                                                                                                                           |
| Infertilité masculine        | Amélioration de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes, augmentation des spermatozoïdes fonctionnels dans le sperme et augmentation du nombre final de grossesses menées à terme                                                                                                                                                                                                                              | -                                                                                                                                                              |
| Maladies neuro-dégénératives | Protection des cellules nerveuses et diminution de la progression des maladies (rôle modeste)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Etudes <i>in-vitro</i>                                                                                                                                         |

**Tableau 7 : propriétés physiologiques du lycopène ([81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90])**

Toutefois, malgré ces propriétés attirantes, il convient d'être **prudent** avant de supplémenter en une substance active. Si actuellement, il n'y aurait **pas d'effets indésirables ni d'intolérance ou de tératogénicité** liés à une consommation soutenue de lycopène, des études sont toujours en cours. Une légère coloration de la peau a été observée mais n'est présente qu'à fortes doses et disparaît ensuite en quelques mois. [81] [82] [83] [86] [87] [88]

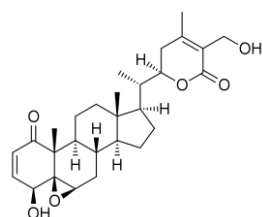
### 1.3. Autres composés chimiques des Solanacées

#### 1.3.1. Withastéroïdes

##### 1.3.1.1. Généralités

Les withastéroïdes sont des molécules récemment découvertes et plutôt spécifiques aux Solanacées. Elles sont retrouvées dans le genre *Withania* mais également chez *Physalis*, *Nicandra*, *Datura* ou *Lycium*. Le groupe comprend une quarantaine de composés, majoritairement isolés depuis *Withania somnifera* mais certains estiment à plus de 300 le nombre total de withastéroïdes existants. Les composés les plus connus sont la withaferin-A, la withanone et les withanolides (A, E, F, G, H, I, J, K, L et M). [32] [33] [128]

##### 1.3.1.2. Présentation des molécules



Document 21 : withaferin-A

Les withastéroïdes sont construits sur le squelette de l'ergostane (comprenant 28 atomes de carbone) et sont oxydés en position 22 et 26, ce qui leur permet de former un cycle lactonique. Leur structure est à **degré d'oxydation élevé**, avec une cétone en C<sub>1</sub>, une double liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> et une fonction époxyde. Différents dérivés sont ensuite construits sur cette base. [32] [33]

##### 1.3.1.3. Pharmacologie des withastéroïdes

Les données concernant les withastéroïdes sont presque inexistantes. Des essais menés sur la withaferin-A et la withanolide A lors de deux administrations orales aiguës chez des souris ont montré une **absorption rapide** (entre 10 et 20 minutes) ainsi qu'une courte demi-vie (1h). D'autres essais chez des buffles ont montrés des caractéristiques similaires. Aucune donnée chez l'homme n'est disponible. [128]

Des tests *in vitro* et chez la souris, menés sur les molécules seules (essentiellement pour la withaferin-A), ont retrouvé une activité **anti-inflammatoire** et stimulatrice des

mécanismes antioxydants de l'organisme, **antibactérienne**, **anticancéreuse** ainsi que des propriétés **anxiolytiques** et **neuroprotectives**. [32] [128]

#### 1.3.1.4. Toxicologie des withastéroïdes

Il semblerait que les withastéroïdes ne soient que faiblement toxiques. Des essais conduits sur des rats avec des extraits hydro-alcooliques de *Withania somnifera* ne montrent aucune toxicité aiguë ni subaiguë, même pour des doses allant jusqu'à 2 g/kg. De plus, les essais ne mettent pas en évidence de tératogénicité. L'utilisation de la plante dans la médecine ayurvédique fournit également des données rassurantes. [33] [128]

#### 1.3.1.5. Utilisation des withastéroïdes

Les withastéroïdes ne sont pas encore utilisés seuls. En revanche, *Withania somnifera* est traditionnellement utilisée en Inde comme antiparasitaire, antidépressive, anxiolytique et sédatrice, anti-inflammatoire, anti-ulcéreuse, antirhumatismale, adaptogène, aphrodisiaque, diurétique et astringente. [32] [128]

### 1.3.2. La vitamine D et ses dérivés

#### 1.3.2.1. Généralités

La vitamine D est largement retrouvée dans la famille des Solanacées. Cependant, elle, ou ses dérivés, sont présents dans certains genres et espèces de manière très **concentrée**, induisant des pathologies pouvant être mortelles. On retrouve des cas de **calcinoses de bétail** dans de nombreux endroits du globe, les plantes en cause étant le plus souvent *Solanum glaucophyllum* (synonyme de *Solanum malacoxylon*) ainsi que certaines espèces de *Cestrum* et de *Nierembergia*. [31] [33] [129] [131] [132] [133]

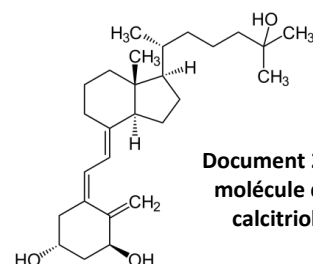
#### 1.3.2.2. Pharmacologie des vitamines D

Les différentes vitamines D ont une structure stéroïdique dérivée du cholestérol. Chez l'Homme, elles sont synthétisées par la peau sous l'influence des ultraviolets puis transformées en formes actives par le rein. Elles jouent de nombreux rôles dans l'organisme, le principal étant pour la **minéralisation osseuse** par l'activation de l'absorption intestinale du calcium et sa fixation au niveau de l'os. Chez les plantes, la présence de vitamine D et de

ses dérivés n'apparaît pas dépendante de leur exposition lumineuse mais leurs concentrations augmenteraient selon leur irradiation lumineuse. [33] [129]

Les métabolites présents dans les plantes calcinogènes présentent un **effet biologique largement supérieur à la vitamine D**. Ils débordent le système régulateur de la calcémie et augmentent le transport actif du calcium de l'intestin vers le sang. Il est alors observé des **dépôts calciques** dans tout l'organisme. [31] [33]

De nombreuses études présentent le **calcitriol** ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) comme étant probablement le composant le plus actif dans ces plantes. *Solanum glaucophyllum* en contiendrait le plus : 82 800 UI de vitamine D/kg de plante. Viennent ensuite *Cestrum diurnum* (63 200 UI/kg) et *Nierembergia veitchii* (16 400 UI/kg). Toutes ces concentrations sont calcinogènes (à titre de comparaison, l'apport en vitamine D médicamenteuse dépasse rarement 100 000 UI sur 3 mois). [130]



#### 1.3.2.3. Toxicologie de la vitamine D et de ses dérivés

Des intoxications ont seulement été notées chez le bétail. L'apport alimentaire provoque une **hypervitaminose D** et la clinique apparaît selon l'apport et peut se prolonger sur plusieurs semaines. Il est observé perte de poids, anorexie, décoloration et rugosité du poil puis, par la suite, des **rigidités** avec des difficultés de locomotion et de stabilité, démarche anormale, réticence à bouger, **cyphose thoraco-lombaire** et décubitus de plus en plus prolongé. La mort de l'animal survient par **calcification** irrégulière des tissus mous et organes, en particulier aorte, cœur, foie, poumons et reins. [31] [33] [129] [131] [132] [133]

Actuellement, il n'existe pas de traitement. Dans certains pays, notamment en Amérique du Sud, les calcinoses sont une perte importante pour l'économie. La prévention de l'ingestion par l'arrachage est, pour l'instant, la seule solution existant. [31] [32] [132]

#### 1.3.2.4. Utilisations de la vitamine D et de ses dérivés

Le déficit en vitamine D, notamment dans les populations occidentales, est un problème de santé publique. Les principaux apports proviennent pour l'instant de matières animales (lait, huiles de poissons) et de l'exposition lumineuse. Ainsi, des essais sont conduits sur l'apport potentiel en vitamine D par les plantes. Cependant, la toxicité des Solanacées dans ce domaine fait pour l'instant déconseiller leur utilisation. [129]

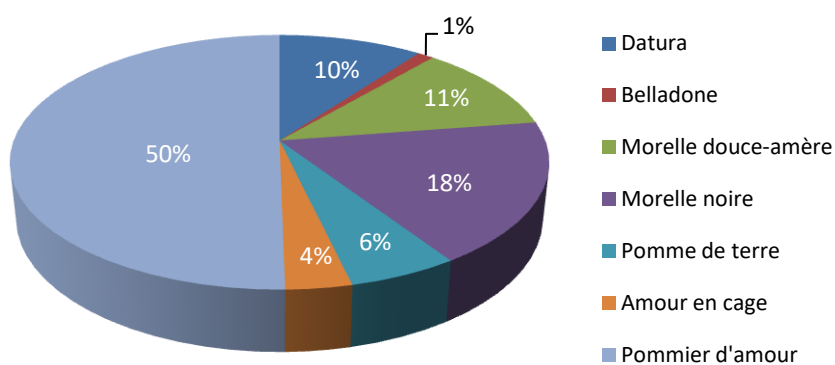
## 2. Statistiques générales des intoxications aux Solanacées au CAPTV de Toulouse entre 2012 et 2016

### 2.1. Préambule

Ces statistiques ont été recueillies sur une période de **cinq ans** (entre 2012 et 2016) au centre antipoison de Toulouse (cf méthodologie partie III). Dans les espèces étudiées sont retrouvés datura, belladone, jusquiame, pommier d'amour, amour en cage, pomme de terre, morelle noire, morelle douce-amère et tabac.

Il faut mentionner le fait que la jusquiame ne fasse partie ni des graphiques ni des statistiques qui suivent car elle n'a pas été source d'intoxications sur cette période. De plus, le tabac n'a pas été la cause d'intoxications **en tant que plante** : les principales intoxications sont dues à l'ingestion de tabac à chiquer, à rouler ou bien de cigarettes, dérivés transformés depuis la plante. Si l'intoxication aux dérivés du tabac est plus fréquente que celle au pommier d'amour, cette intoxication n'est pas comprise dans ces statistiques puisqu'elles ne comptent que les intoxications aux plantes et non aux dérivés.

**Graphique 2 : pourcentages des cas d'intoxication aux Solanacées entre 2012 et 2016**



Pour terminer, le nombre d'intoxications étant finalement limité (177 cas sur 5 ans), la puissance de l'étude demeure **faible**. Les interprétations qui suivent sont donc plus des suppositions que des faits avérés et vérifiés, même si elles peuvent parfois

être soutenues par d'autres études.

### 2.2. Répartition des espèces dans les intoxications et évolution entre 2012 et 2016

La Solanacée la plus impliquée dans les intoxications est le **pommier d'amour** (*Solanum pseudocapsicum*). Cette espèce est également l'une des premières causes d'appels aux centres antipoison français pour intoxication par les plantes : comme mentionné

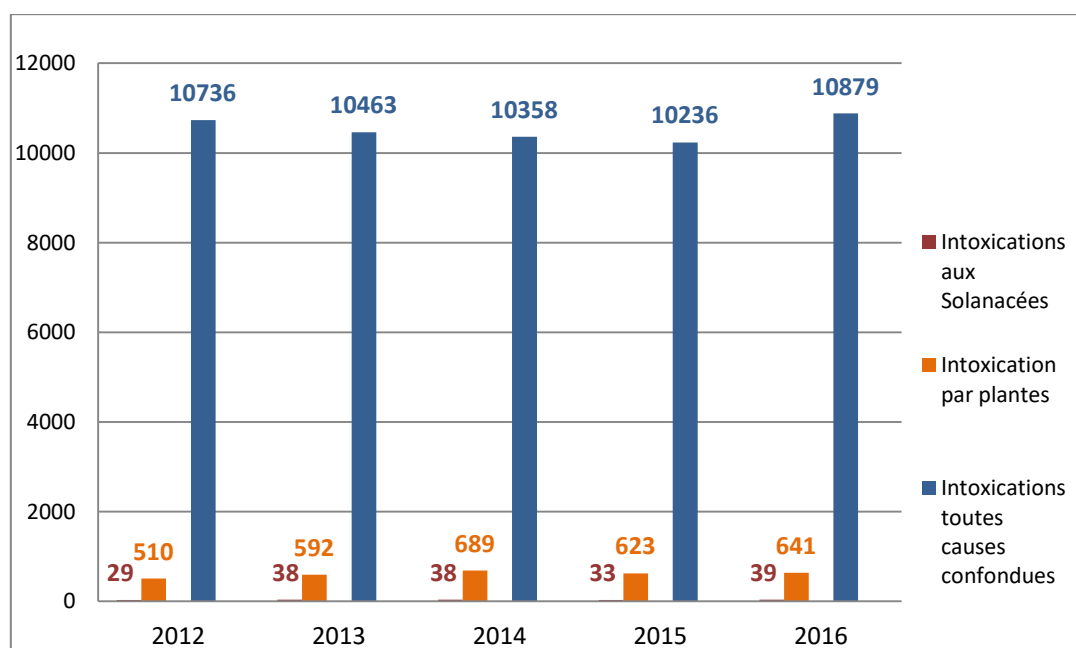
précédemment, une étude réalisée entre 2006 et 2008 plaçait le pommier d'amour en deuxième place et une autre datant de 2002 en troisième position. [20] [25] [28] [136]

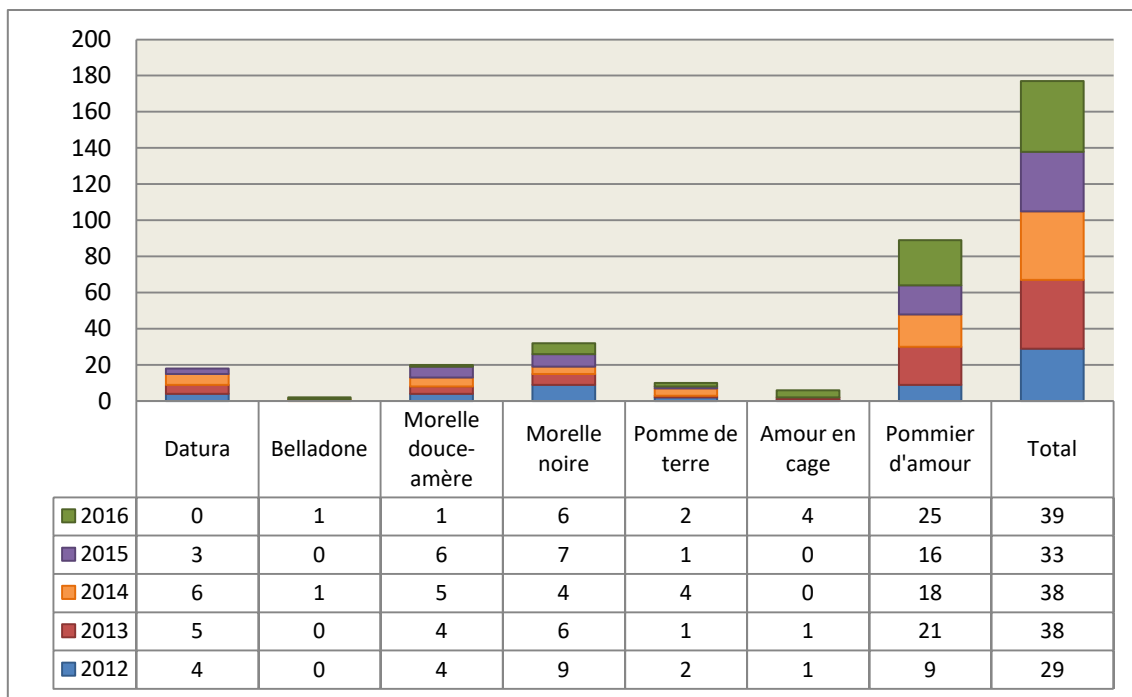
Viennent ensuite la morelle noire (*Solanum nigrum*) puis la morelle douce-amère (*Solanum dulcamara*), deux Solanacées très présentes et fréquentes en France, essentiellement en bordure de chemin ainsi que dans haies, fossés et champs et donnant des baies colorées et brillantes (qui tentent les enfants !). [25] [135] [136]

Le Datura (*Datura stramonium*) se trouve en quatrième position, avec des intoxications prédominant chez l'adulte et souvent volontaires. C'est une plante envahissante très fréquente en France, essentiellement autour des habitations et dans les champs. Les intoxications ensuite concernent la pomme de terre (*Solanum tuberosum*) et à l'amour en cage (*Physalis alkekengi*). La belladone (*Atropa belladonna*) se positionne en avant dernier, elle est peu commune. Pour la jusquiame noire (*Hyoscyamus niger*), aucun cas d'intoxication n'a été reporté, c'est une plante rare en France. [136]

Le nombre d'intoxications d'une année sur l'autre reste globalement **stable**, que ce soit pour les intoxications de manière générale ou bien pour les intoxications par les plantes ou par les Solanacées. Dans cette étude, les intoxications par les plantes ont concerné en moyenne 5,8% des appels au centre antipoison de Toulouse. Les Solanacées représentaient en moyenne 5% de ces intoxications par les plantes soit 0,3% du total des intoxications au CAP.

**Graphique 3 : nombre d'appels reçus par le centre antipoison de Toulouse concernant différentes intoxications entre 2012 et 2016**

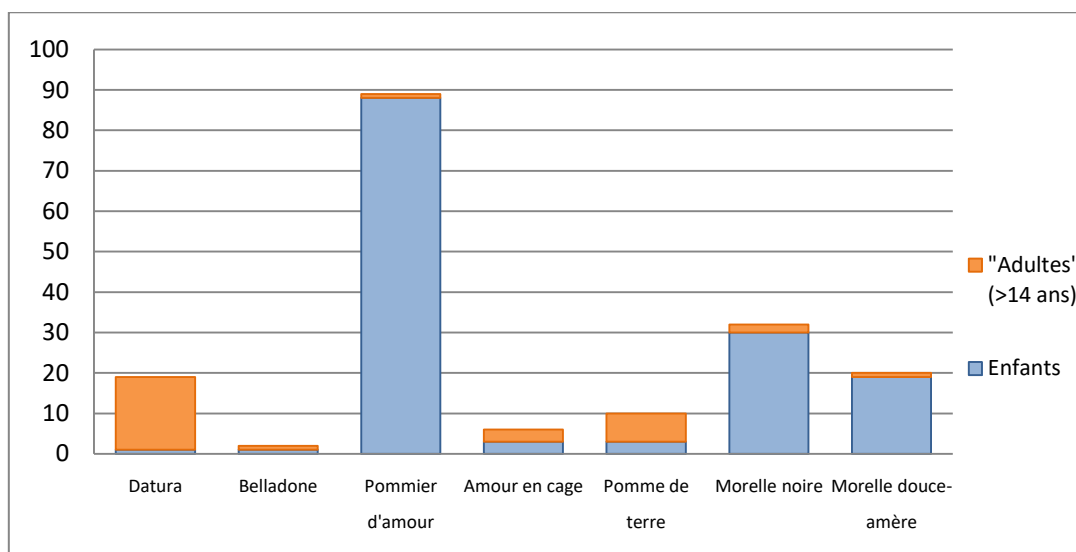




**Graphique 4 : répartition des cas d'intoxication au sein de la famille des Solanacées de 2012 à 2016**

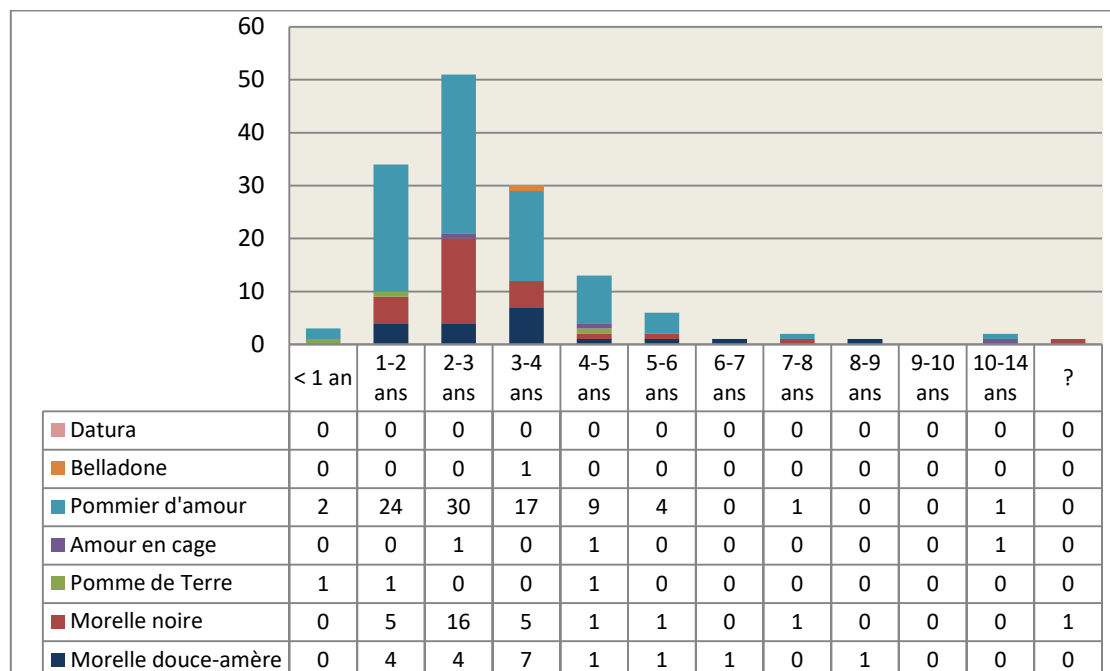
### 2.3. Intoxications chez les enfants

Comme évoqué plus tôt (partie I.4.), la plupart des intoxiqués par les plantes sont des **enfants**. Si le datura n'est pas pris en compte (intoxications presque exclusivement chez l'adulte), les enfants représentent une moyenne de 69% sur le total des intoxiqués (adultes et enfants confondus). En incluant le datura, les enfants comptent tout de même pour 60% du total. [20] [28] [30]



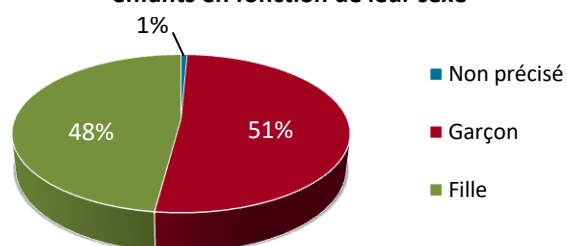
**Graphique 5 : répartition des cas d'intoxication aux Solanacées entre 2012 et 2016 en fonction de la catégorie des intoxiqués**

Dans cette étude, des résultats similaires à d'autres observations sont retrouvés : la tranche d'âge **1-4 ans** est la plus concernée par les intoxications avec 79% du total. Peu d'intoxications se produisent avant un an, ce qui peut être relié au fait qu'à cet âge-ci, les enfants ne marchent pas et échappent moins à la vigilance des parents. [20] [25] [28] [30]



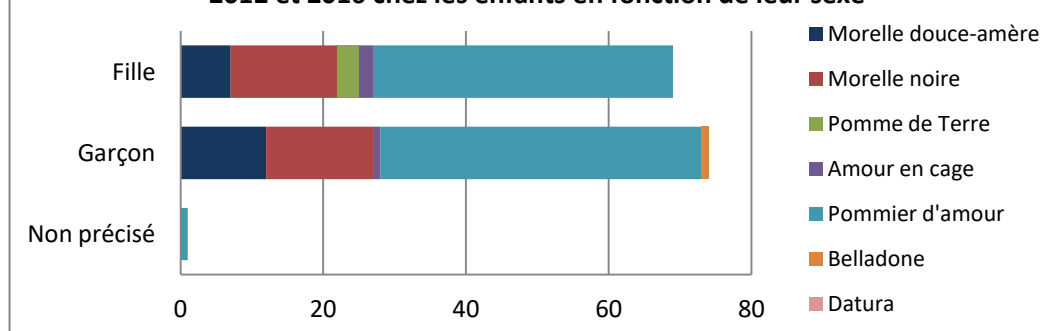
**Graphique 7 : répartition de l'âge des enfants lors d'intoxications à la famille des Solanacées entre 2012 et 2016**

**Graphique 6 : pourcentages des cas d'intoxication par la famille des Solanacées entre 2012 et 2016 chez les enfants en fonction de leur sexe**



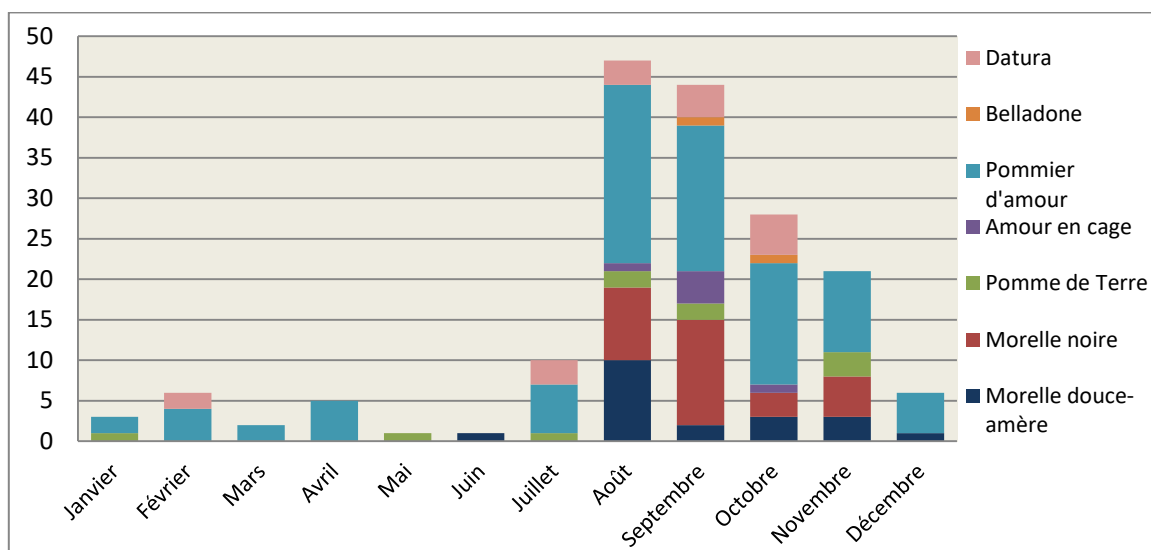
Il semblerait également qu'il y ait plus d'intoxications chez le petit garçon que chez la petite fille, ce qui concorde avec des résultats constatés pour une autre thèse. [25]

**Graphique 8 : répartition des cas d'intoxication à la famille des Solanacées entre 2012 et 2016 chez les enfants en fonction de leur sexe**

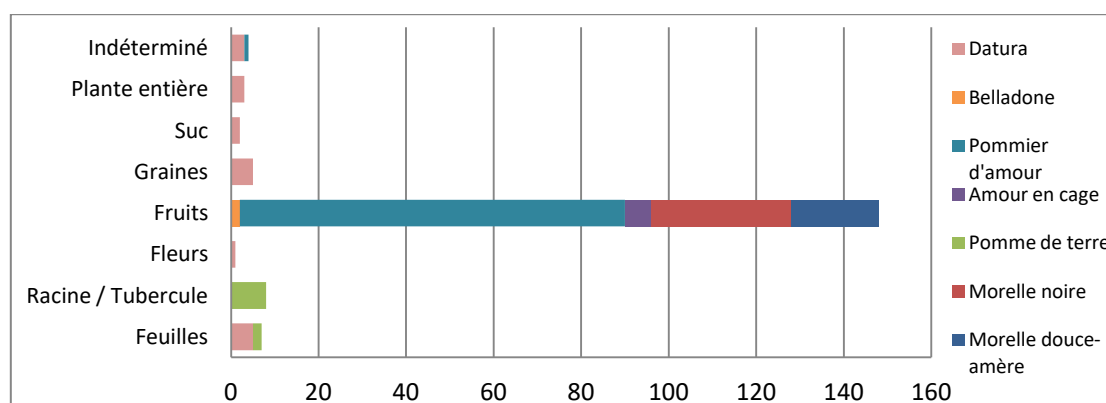


## 2.4. Répartition mensuelle et journalière des cas d'intoxications

Au niveau de la répartition mensuelle des cas d'intoxication aux Solanacées, plus de 68% sont compris entre le mois **d'août** et le mois **d'octobre**, soit sur trois mois de l'année. Ces mois correspondent aux périodes de fructification des Solanacées, de la fin de l'été au début de l'automne. La plupart des intoxications sont en effet dues aux **fruits**, dont les couleurs et les formes attirent les enfants, principaux intoxiqués. Les adultes intoxiqués ont, quand à eux, souvent confondu les fruits de la plante avec ceux d'une plante comestible. Le pommier d'amour étant une plante d'intérieur, les intoxications connaissent un pic entre août et octobre mais sont également présentes tout au long de l'année. En novembre, les intoxications sont encore présentes, la plupart des plantes ayant des fruits qui se « conservent », quelques semaines après la mort de la plante (notamment pour les morelles). [25] [135] [136]

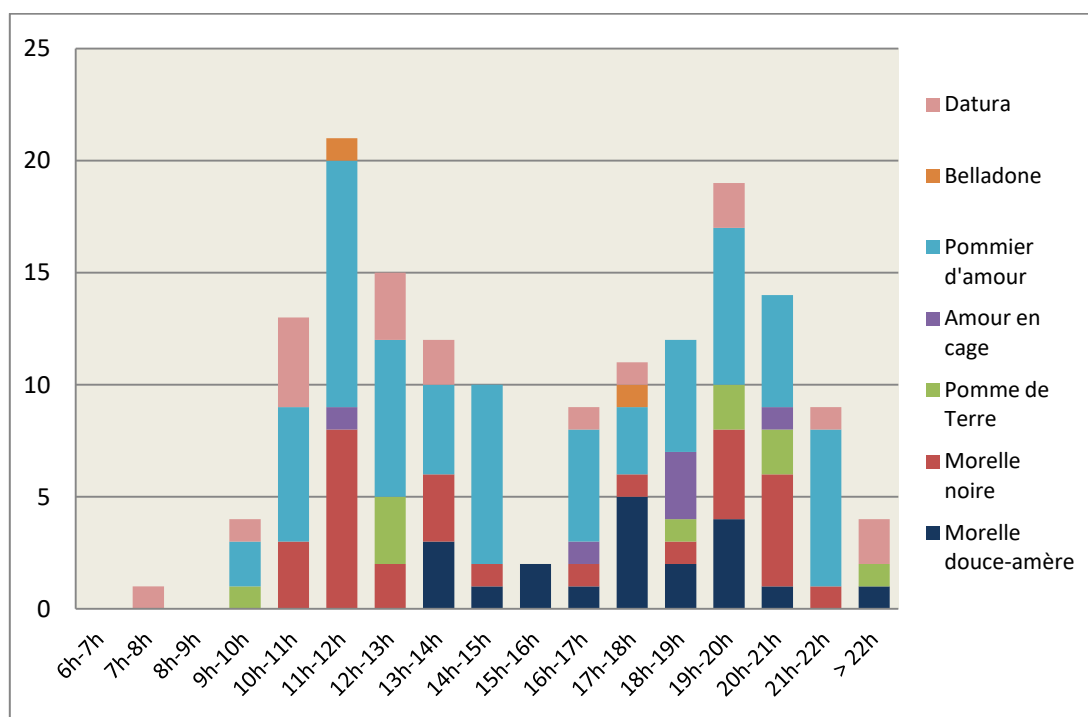


Graphique 9 : répartition des cas d'intoxication au sein des Solanacées entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année



Graphique 10 : parties de plantes impliquées dans les intoxications aux Solanacées au CAPTV de Toulouse entre 2012 et 2016

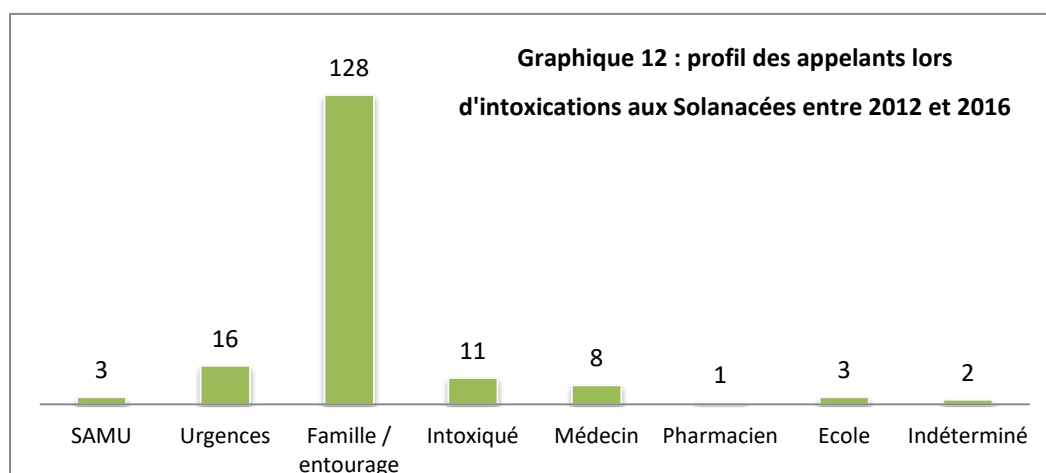
La répartition journalière des cas d'intoxication se fait en deux pics : ils semblent correspondre aux alentours du **repas de midi** et de celui du **soir**. La plupart des intoxiqués étant des enfants de moins de 4 ans, des fruits colorés lorsqu'ils ont faim sont plus facilement attractifs et portés à la bouche. Ainsi, la tranche horaire 11h-14h rassemble 30% des cas d'intoxications et la tranche 18h-21h en réunit 29% ; soit environ 60% des cas répartis sur seulement un **quart de la journée**. [25]



Graphique 11 : répartition des cas d'intoxication à la famille des Solanacées entre 2012 et 2016 en fonction de l'heure de la journée

## 2.5. Profil des appelants

Il apparaît que la majorité des appels (74%) proviennent de la **famille** ou de **l'entourage** immédiat du patient. Les appels provenant des urgences arrivent en deuxième



position, bien répartis entre consultation spontanée et orientation par les secours ou un médecin.

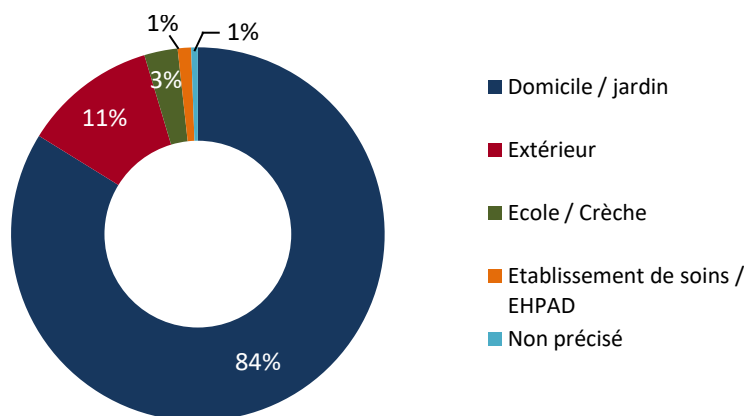
Viennent alors les appels au CAP par les intoxiqués directement puis ceux passés par un médecin demandant un avis. Les autres catégories (pharmacien, infirmier, SAMU, membres de l'équipe éducative) appellent moins, représentant seulement 5% des demandes.

Le corps médical, médecins et pharmaciens notamment, interviennent peu dans des appels aux CAP. Ils sont habituellement formés, pendant les années universitaires, aux intoxications les plus courantes pouvant survenir et à leur prise en charge. Les pharmaciens sont en mesure d'évaluer la gravité d'une intoxication et d'orienter, si besoin, vers un médecin. Les cas d'intoxications réels, surtout pour les plantes peu toxiques comme les morelles ou le pommier d'amour, pourraient ainsi être plus nombreux que ceux signalés au centre antipoison. Il se pourrait également que les patients, avec le développement de l'information numérique, aient moins le réflexe d'aller chez leur pharmacien ou leur médecin en cas d'intoxication.

## 2.6. Lieux d'intoxications

Le principal lieu d'intoxication, présent dans 85% des cas, est le **domicile** et le **jardin**. Cela s'explique par le fait que le pommier d'amour soit une plante d'intérieur (il représente 50% des intoxications) et que les morelles soient des « mauvaises herbes » pouvant se trouver dans les jardins. Les intoxications à l'extérieur (forêts, parcs, chemins) représentent 11% du total et, la plupart des Solanacées étant des plantes sauvages, les intoxications dans un contexte scolaire ou un établissement de soins restent anecdotiques. Néanmoins, pour la sécurité des enfants, les plantes non désirées pouvant croître aux alentours de l'école ou dans son enceinte doivent être retirées. Le centre antipoison reçoit parfois des appels provenant d'écoles, de maison de retraite ou de bâtiments recevant du public afin d'avoir un avis toxicologique sur les plantes ornementales pouvant être installées dans les espaces verts.

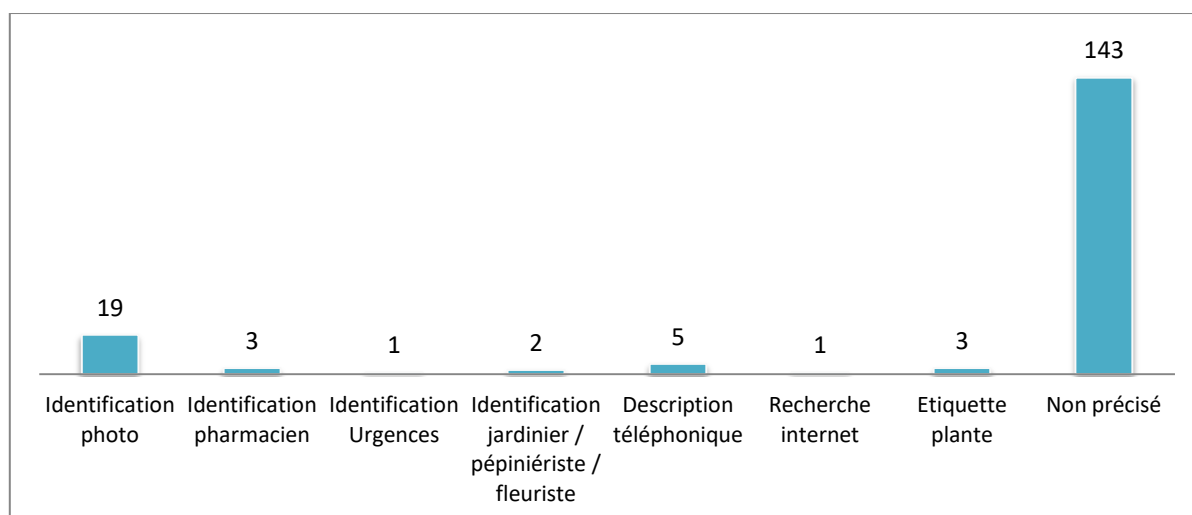
**Graphique 13 : répartition des différents lieux d'intoxication aux plantes de la famille des Solanacées entre 2012 et 2016**



## 2.7. Méthodes d'identification de la plante en cause

Les moyens d'identification de la plante par le centre antipoison sont intéressants. Malheureusement, dans 80% des cas, ce moyen n'est **pas renseigné** sur le dossier SICAP.

Le CAP dispose de plusieurs solutions pour identifier une plante. La plus utilisée reste la **réception de photos** depuis le téléphone portable des appelants (10%). En cas de doute, le toxicologue peut également les transmettre à la phytolist afin d'obtenir un avis d'expert. Une description téléphonique est quelquefois utilisée mais reste imprécise. L'identification est parfois faite par un pharmacien, médecin ou un spécialiste (jardinier, pépiniériste, fleuriste) et de temps à autre sur demande du CAP (qui envoie le patient se renseigner lorsque la description téléphonique n'est pas certaine). D'autres fois, l'étiquette reste sur la plante (notamment dans le cas du pommier d'amour) ou bien le patient effectue une recherche internet. Cependant, l'identité de la plante doit tout de même être vérifiée par le toxicologue.



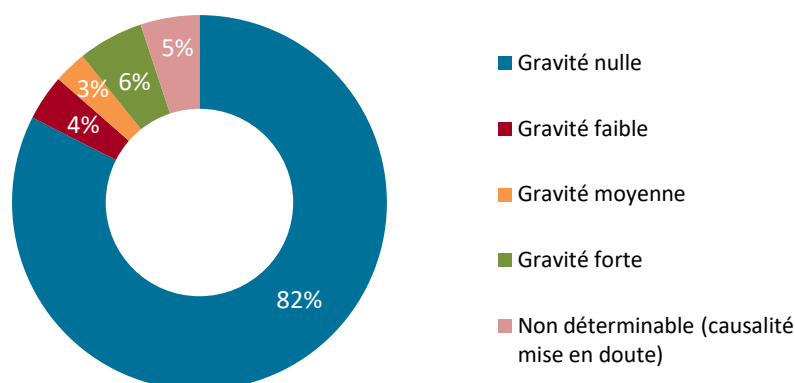
**Graphique 14 : répartition des différentes manières d'identifier une plante lors d'intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016**

## 2.8. Gravité et prise en charge des intoxications

Dans les Solanacées, certaines plantes causent des intoxications plus graves que d'autres. **82%** des intoxications survenues au CAP de Toulouse entre 2012 et 2016, ont été d'une **gravité nulle**, elles n'ont donc donné lieu à aucun symptôme. On retrouve dans cette catégorie des **plantes faiblement toxiques** : pommier d'amour, morelle noire, morelle douce amère, pomme de terre et amour en cage. Les intoxications de gravité faible (4%) sont définies par l'apparition de symptômes mineurs, locaux et transitoires. Y sont retrouvées

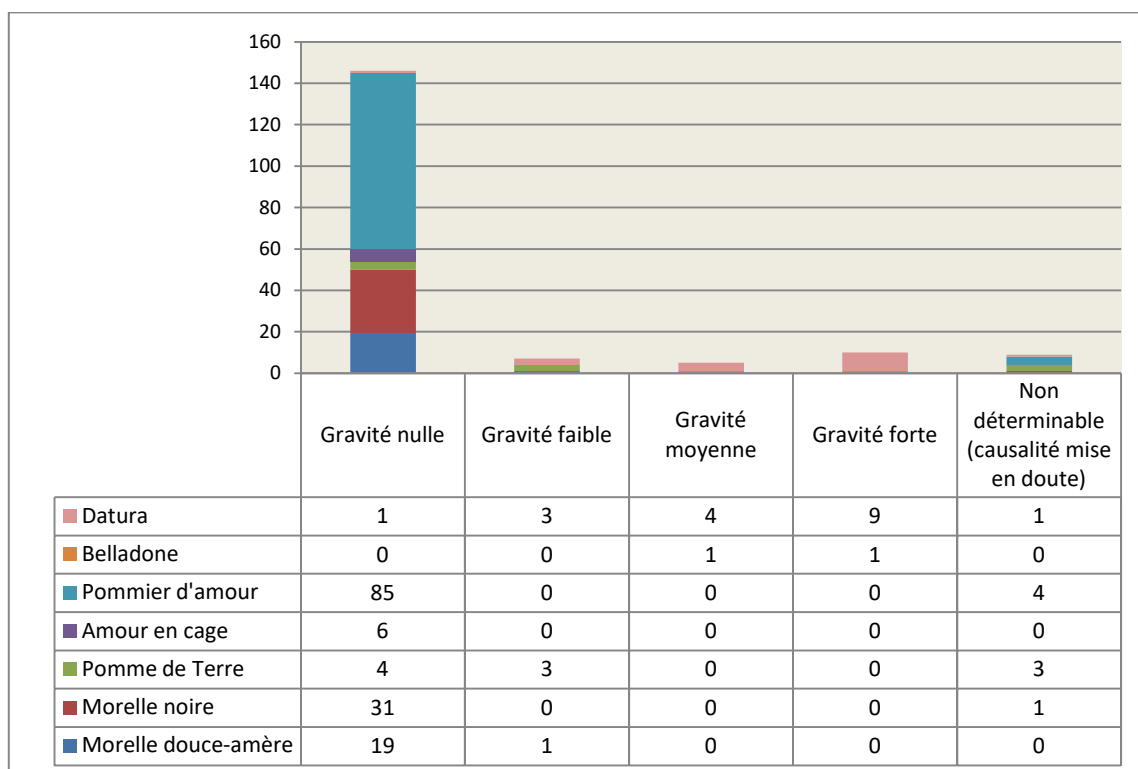
quelques plantes de la famille : le datura, la pomme de terre et la morelle douce-amère (signes digestifs seuls). Ce sont seulement les **plantes les plus toxiques** de la famille (datura

**Graphique 15 : pourcentages de gravité des intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016**



et belladone) qui ont donné des intoxications de **gravité moyenne** (3%) et de **gravité forte** (6%). D'autre part, 5% des intoxications présentent une causalité douteuse : les symptômes ne correspondent pas à ceux attendus, le délai

d'apparition est trop élevé ou trop court, la prise est mise en doute etc.



**Graphique 16 : répartition de la gravité des intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016**

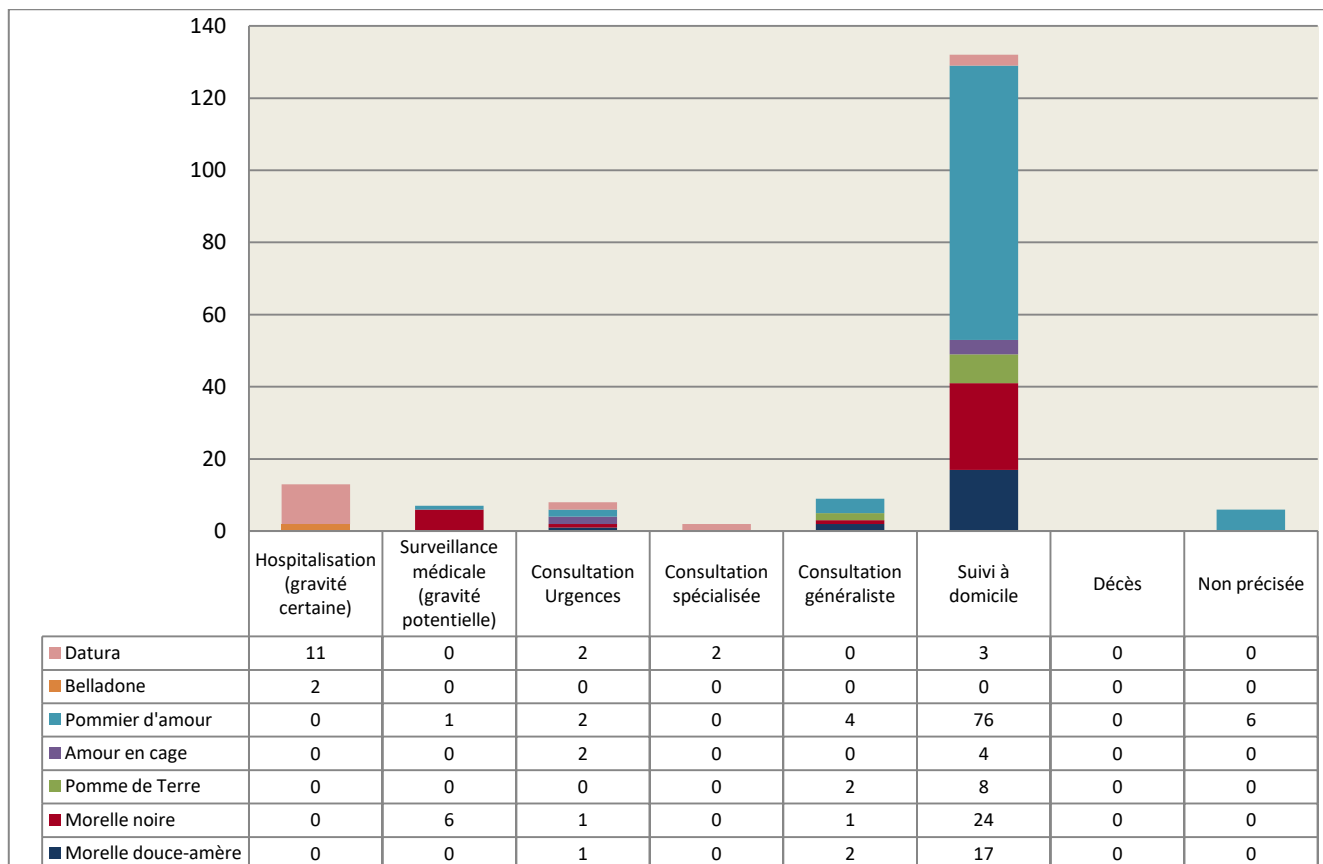
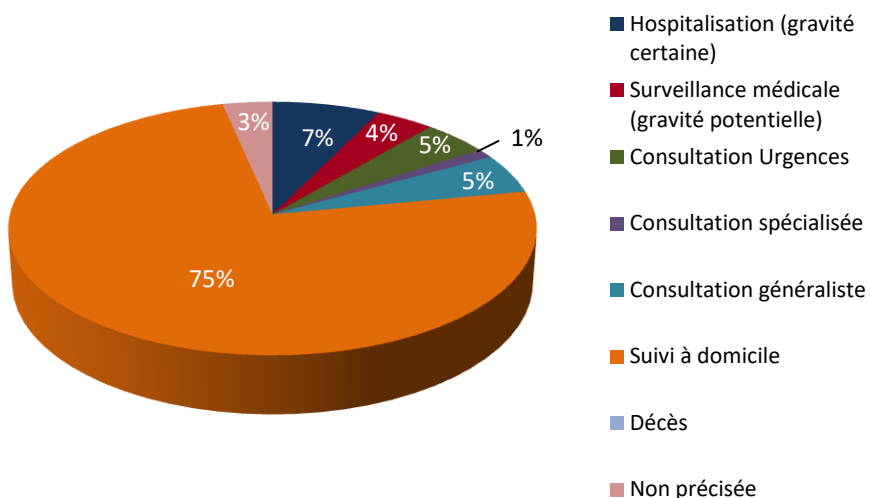
La prise en charge de l'intoxication dépend du patient, de ses symptômes et de la Solanacée concernée. Aucun décès n'a heureusement été enregistré entre 2012 et 2016. 75% des cas d'intoxication ont pu être gérés à **domicile**. Cette prise en charge rassemble presque tous les cas de gravité nulle. Les consultations aux urgences ou bien chez le médecin généraliste ont représenté chacune 5% des prises en charge et concernent presque chaque

plante. Les consultations chez un spécialiste n'auront concerné que deux cas de contamination oculaire par le datura (soit 1% du total).

Il y a eu environ 4% de **surveillance médicale**, les quantités ingérées laissant craindre une éventuelle gravité de l'intoxication. Cette surveillance est établie

sur le principe de précaution et aura finalement abouti à une absence de symptômes et de complications. Les intoxications entre 2012 et 2016 auront amené 7% **d'hospitalisation**, toutes pour des **gravités moyennes à fortes** et ne concernent ainsi que le datura et la belladone.

**Graphique 17 : pourcentages des prises en charge lors d'intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016**



**Graphique 18 : répartition des prises en charge lors d'intoxications aux Solanacées entre 2012 et 2016**



## PARTIE III : ETUDES EXPERIMENTALES ET METHODOLOGIE

### 1. Enquête statistique au Centre Antipoison de Toulouse

L'enquête statistique a été menée au centre antipoison en deux temps, la première en 2015 pour recueillir les données entre 2012 et 2014 et la deuxième en 2017, afin d'ajouter deux années à l'enquête, 2015 et 2016. En effet, les données de 2012-2014 n'étaient pas assez récentes pour la publication de la thèse en 2018.

#### 1.1. Elaboration d'un fichier Excel

Un tableau Excel a été créé pour être complété par les données récoltées au CAPTV. Chaque plante possédant une fiche toxicologique dans cette thèse possédait une page de tableau Excel. Le tableau comprenait plusieurs sections (voir annexe 3) : généralités sur le **dossier** (numéro de dossier du SICAP, date d'appel, heure et date d'exposition), renseignements généraux sur **l'intoxiqué** (âge, poids, sexe, profession, lieu et circonstance d'intoxication), données sur **l'appelant**, informations sur la **plante** en cause (partie de plante, quantité, voie d'exposition, éléments pour l'identification de la plante), les différents **signes cliniques** de l'intoxication (symptomatologie, délai d'apparition et gravité du dossier) et la **prise en charge** de l'intoxiqué (à domicile, chez un médecin généraliste ou spécialiste ou à l'hôpital).

#### 1.2. Récolte des données et utilisation du SICAP

Les données de l'étude sont récoltées depuis le SICAP, base de données utilisée par les centres antipoison : ils y notent chaque cas d'intoxication, qui possède alors un numéro particulier et rassemble toutes les informations du cas. Pendant la récolte des données, l'anonymat des patients a été préservé : seul le numéro de dossier noté dans les tableaux permet de les retrouver sur le SICAP. La recherche des cas sur la base du SICAP se fait par **mots-clefs**. Voici pour chaque plante les mots utilisés :

- Datura – Stramoine – *Datura stramonium* - Brugmansia
- Belladone – Morelle furieuse – *Atropa belladonna*
- Jusquiame – *Hyoscyamus niger*
- Morelle douce-amère – *Solanum dulcamara* – Douce-amère – Morelle rouge

- Morelle noire – *Solanum nigrum*
- Pomme de terre – *Solanum tuberosum*
- Tabac – *Nicotiana tabacum* – Cigarette – Cigarette électronique – Nicotine
- Pommier d’amour – *Solanum pseudocapsicum* – Cerisier d’amour
- Tomate – *Solanum lycopersicum*
- Physalis – Amour en cage – *Physalis alkekengi*

Une demande a été faite par mail au centre gestionnaire du SICAP (à Paris), afin d’extraire les données du CAP de Toulouse portant sur le nombre d’appels pour intoxications par l’agent « plante » entre 2012 et 2016, année par année ainsi que le nombre total d’appels reçus ces mêmes années, tous toxiques confondus.

### 1.3. Exploitation des données et éditions de graphiques

Une fois les tableaux Excel remplis, il y a eu une élaboration de plusieurs **tableaux synthétiques** répertoriant âge ou sexe des intoxiqués, heure ou mois de survenue de l’intoxication, quantités de plantes ingérées etc., pour établir ensuite des graphiques statistiques. Le décompte des cas et l’inscription des chiffres dans les tableaux ont été effectués manuellement. Pour chaque tableau, un **graphique** a été fait, dont le type (camembert, colonnes, nuages de points etc.) a été choisi pour l’impact visuel et la facilité d’interprétation qui s’en dégagent.

## 2. Tests d’histo-localisation des alcaloïdes

Les tests d’histo-localisation permettent de différencier finement tous les éléments d’un tissu et certains de ses composés spécifiques, les alcaloïdes en l’occurrence. Ces métabolites azotés sont en effet les principales substances incriminées dans les intoxications aux Solanacées répertoriées dans les CAP. Il nous a ainsi paru judicieux et intéressant de travailler à la mise en évidence des métabolites dans les tissus foliaires des plantes étudiées. Seule une thèse ancienne de 1914 -[154]- traite un peu de cette thématique. Ce travail nous a donc semblé relativement intéressant et original afin de réactualiser et de compléter les connaissances anatomiques et histochimiques dans cette thématique.

## 2.1. Récolte des échantillons

La récolte des feuilles s'est faite sur **plantes fraîches**, pour la plupart au Jardin Botanique Henri Gaussen (Muséum d'Histoire Naturelle de Toulouse) : *Capsicum annuum*, *Solanum tuberosum*, *Nicotiana tabacum*, *Brugmansia x candida*, *Atropa belladonna*, *Solanum nigrum*, *Solanum dulcamara*, *Physalis alkekengi* et *Hyoscyamus niger*. *Datura stramonium* a été récolté dans un terrain vague, *Solanum lycopersicum* depuis un potager et *Solanum pseudocapsicum* sur un pied en appartement.

## 2.2. Protocoles d'histo-localisation

Les coupes transversales de feuilles des plantes étudiées ont été toutes réalisées au niveau de la base du limbe, à la jonction limbe-pétiole, afin de pouvoir retrouver les structures les plus caractéristiques. Les sections transversales les plus fines ont alors été sélectionnées et soumises à trois types d'analyses :

- Un montage au réactif **carmino-vert aluné R** qui nous permettra de décrire la structure anatomique de la feuille en permettant de différencier chaque type de tissu constitutif. Pour réaliser la coloration, il est nécessaire de suivre plusieurs étapes. Il y a tout d'abord, après l'obtention des coupes transversales, une étape d'éclaircissement où le contenu cellulaire est dissout jusqu'à décoloration totale dans de l'eau de javel diluée cinq fois, pour réduire les tissus à leur squelette pecto-cellulosique. Après rinçage dans de l'eau distillée, il y a une coloration par plongée dans la solution de carmino-vert aluné pendant deux à trois minutes, où l'on obtient une double coloration rapide. Le montage se fait alors dans de la glycérine, entre lame et lamelle.

- Un montage dans le réactif **hydrate de chloral**, qui permet de mettre en évidence la structure anatomique de la feuille sans avoir besoin de faire une étape préalable d'éclaircissement (afin d'enlever les constituants cellulaires). En effet, seule la structure histologique des tissus est recherchée et nous servira ultérieurement à localiser et positionner les métabolites étudiés. Ce montage servira de lame témoin de description anatomique et de base pour l'interprétation des résultats obtenus après coloration spécifique de chaque lame.

- Un montage dans un réactif colorant spécifique des alcaloïdes, le réactif de **Dragendorff** (iodure double de bismuth et de potassium) qui va nous permettre de mettre en évidence, le cas échéant, les alcaloïdes et de les localiser précisément. Ce réactif est

sensible et colore en brun-rouge les alcaloïdes. Il peut néanmoins donner de faux positifs en présence d'autres produits aminés (albuminoïdes notamment). La méthode ne permet pas, en revanche, de différencier chaque alcaloïde. Deux lames ont été préparées, une lame témoin et une autre colorée au Dragendorff. L'immersion des coupes transversales a été faite pendant 25 minutes dans de l'eau distillée (lame témoin) ou dans le Dragendorff. Les coupes ont ensuite été rincées dans de l'éthanol pour fixer la coloration et montées dans de la glycérine entre lame et lamelle.

### **2.3. Etude des coupes et prise de clichés**

L'observation des lames s'est faite sous microscope optique, à différents grossissements (x40, x100, x400, x1000). Les photos ont été prises, après réglages de luminosité et de contraste, directement depuis le microscope grâce au logiciel OptikaSview.

### **2.4. Remaniement des clichés**

Les clichés ont été retravaillés ensuite avec le logiciel GIMP2, pour faire ressortir les couleurs et pour optimiser les contrastes. En effet, ce que l'on observe réellement, directement sous le microscope, est plus contrasté que lorsque les lames sont photographiées. De plus, quelques montages photos, permettant de positionner des clichés les uns à côté des autres, ont également été effectués.

## PARTIE IV : FICHES TOXICOLOGIQUES ET FICHES SYNTHETIQUES

### 1. Préambule

Les fiches toxicologiques compilent les informations disponibles pour chaque plante dans la littérature. Les données mentionnées, par exemple les teneurs moyennes en composés chimiques ou bien les signes cliniques qui sont liés à l'intoxication, sont celles qui sont le plus fréquemment retrouvées. Les données curieuses ou inattendues sont également évoquées.

Les fiches synthétiques sont un résumé des points clefs de la fiche toxicologique et tiennent sur une seule page, pour que le régulateur du CAPTV puisse s'y référer rapidement lors d'une intoxication. Elles ont été construites comme des « fiches mémo », afin d'être utilisables dans le quotidien du centre antipoison.

Il est important de se souvenir que la toxicité d'une plante est différente de celle des espèces chimiques qui la composent. Certains signes peuvent s'ajouter, s'opposer et deux plantes comprenant des molécules identiques en proportions différentes conduiront à des cliniques différentes lors d'une intoxication. L'étude de ces fiches est à rapprocher des informations de la partie II, où certaines données, notamment la prise en charge des intoxications, sont plus détaillées.

Les fiches sont toutes constituées sur le même modèle, en six parties :

- Données générales : nom latin, nom vernaculaire, description botanique et anatomique, répartition géographique et habitat ainsi que son histoire.
- Données chimiques : espèces chimiques présentes, quantités et localisations.
- Données toxicologiques : circonstances et parties concernées par les intoxications, signes cliniques, doses toxiques, prise en charge et évolution de l'intoxication ainsi que les statistiques d'intoxications.
- Données thérapeutiques : présence ou non dans les pharmacopées (française, européenne et étrangères) ainsi que les utilisations traditionnelles les plus courantes.
- Espèces voisines et apparentées à la plante
- Principales plantes responsables de confusions avec cette dernière

De plus, si certaines parties ne rassemblent aucune donnée, ni personnelle, ni issue de la littérature, elles ne seront pas mentionnées dans la fiche toxicologique.

## 2. Fiche toxicologique – *Datura stramonium*

Avant de commencer, précisons que les différentes espèces du genre *Datura* ont des compositions et emplois similaires. La fiche qui suit est valable pour l'ensemble des espèces, dont la plus connue est la stramoine. En effet, les variations quantitatives (de teneurs en alcaloïdes) et qualitatives (proportions relatives des alcaloïdes) entre espèces ne sont pas forcément différentes de celles obtenues au sein de l'espèce *stramonium*. [31]

### Éléments de botanique

#### *Nom scientifique*

*Datura stramonium* L. [15] [27] [28] [31] [32] [33] [136] [138] [139] [142] [143]

#### *Nom(s) vernaculaire(s)*

**Français :** ([15] [27] [28] [31] [32] [33] [136] [138] [139] [142] [143] [144])

Stramoine, datura, pomme épineuse, pomme du diable, herbe aux sorcières, herbe aux taupes, endormie, herbe du diable, herbe des voleurs, chasse-taupe, épi d'hérisson, herbe de gitan, herbe des démoniaques, pomme du poison.

**Anglais :** ([27] [28] [31] [33] [45] [139] [142] [143] [144] [145] [149] [150])

Jimson weed, devil's trumpet, mad-apple, thorn apple, moonflower, apple of Peru, devil's apple, devil's weed, Jamestown weed, stinkweed.

#### *Description morphologique*

Le datura est une plante annuelle sous nos latitudes, dressée et vigoureuse, à puissante racine et possédant une odeur vireuse voire nauséuse se dégageant même au simple toucher et s'atténuant à la dessiccation. Elle mesure entre 80 et 150 cm et pousse généralement entre le mois de juillet et celui d'octobre. La tige robuste est lisse, arrondie, creuse et se divise dichotomiquement jusqu'au sommet de la plante. Elle est verte, recouverte d'un dense réseau duveteux filamenteux (donnant une



Photo 1 : datura (plante entière)

impression de tige parfois violacée) et porte de grandes feuilles molles simples, ovales acuminées, profondément découpées en lobes inégaux pointus. Les feuilles sont marquées par des nervures saillantes à la face inférieure et déprimées à la face supérieure. Les nervures latérales, inclinées à 45°, se terminent au sommet des lobes. Les feuilles, alternes, longuement pétiolées et non stipulées, ont un limbe très souvent asymétrique à la base. La face inférieure de la feuille est plus claire



Photo 2 : feuille de datura

que la supérieure, verte foncée. La feuille âgée est pratiquement glabre mais les nervures des jeunes feuilles sont tomenteuses. A la cassure, la plante émet un suc blanchâtre collant. [15] [27] [28] [31] [32] [45] [136] [138] [139] [141] [143] [145]



Photo 5 : limbe asymétrique de la feuille de datura

La floraison du datura se fait de juillet à octobre. Les fleurs pentamères sont dressées, le plus souvent solitaires (exceptionnellement par deux) et axillaires, portées par de courts pédoncules. Elles mesurent la plupart du temps entre 5 et 10 cm mais peuvent être minuscules et associées à des feuilles miniatures selon les conditions (sécheresse, ensoleillement intense). Elles sont



Photo 4 : calice et corolle fermée de datura



Photo 3 : fleur de datura

torsadées en spirale avant de s'ouvrir et exhalent, en fin de journée, un parfum

qui attire les papillons de nuit pollinisateurs. Le calice, long de 3 à 5 cm, est verdâtre, tubuleux, persistant autour du fruit et possède cinq sépales soudés plissés longitudinalement. Il entoure la corolle blanche (parfois rosée ou violacée selon la variété), à cinq pétales plissés et soudés. La corolle est tubuleuse puis s'évase en entonnoir (corolle infundibuliforme), chaque pétale se terminant

par un crochet. Sa longueur est le plus souvent comprise entre 8 et 10 cm. Les étamines sont insérées sur le tube de la corolle et le gynécée comprend deux carpelles. [15] [27] [28] [31] [32] [45] [136] [138] [139] [141] [143] [145]



Photo 6 : capsule épineuse de datura

Le fruit du *Datura* est une capsule globuleuse droite, verte et fortement épineuse (3-7 cm x 3-5 cm), possédant quatre valves épaisses à déhiscence multiple. Les épines qu'elle porte sont robustes et de longueur inégale. Pendant la maturation du fruit, la base du calice s'évase en une sorte de collerette. [15] [27] [28] [31] [32] [45] [136] [138] [139] [141] [143] [145]

La capsule mûrit en fin d'été en s'asséchant puis s'ouvre pour libérer de nombreuses graines noires (jusqu'à 400 par valve !), mesurant 4-5 mm x 2-3 mm x 1-1,5 mm, réniformes et avec une surface finement réticulée visible à la loupe. Mille graines ont un poids entre 7 et 11 g et présentent une caroncule très apparente lorsqu'elles sont fraîches, regorgeant de substances nutritives appréciées des fourmis qui les dispersent. Ces graines garderaient leur pouvoir germinatif cent ans. [15] [27] [28] [31] [32] [45] [136] [138] [139] [141] [143] [145]

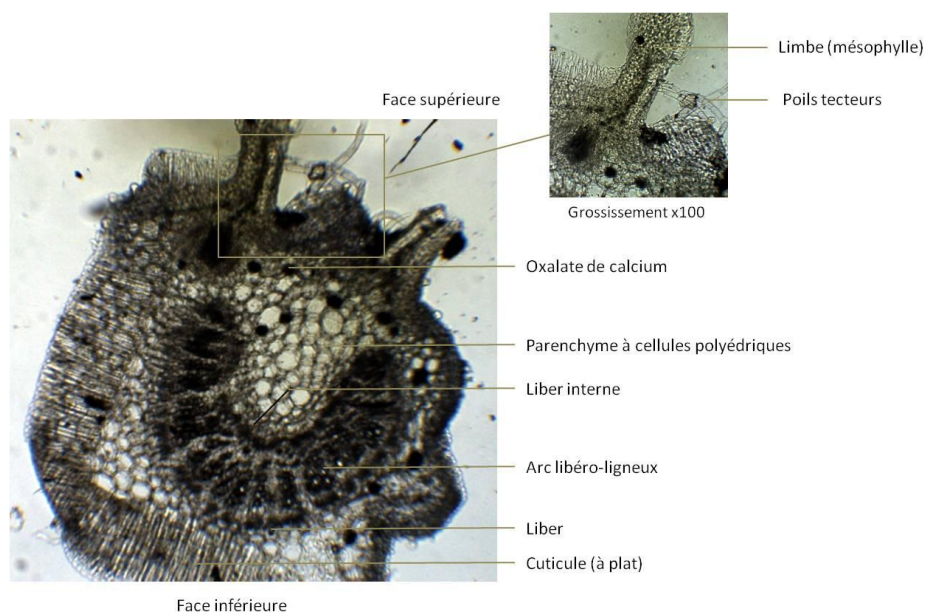


Photo 7 : graines de datura

### Description anatomique

La famille des Solanacées présente une particularité botanique : l'existence dans les tiges et les pétioles d'un **liber interne**. Ce liber, retrouvé au-dessous du protoxylème, en périphérie de la moelle des tiges et des feuilles, est riche en tubes criblés et présente un

sens de différenciation inversé. Il transporte la sève élaborée jusqu'à la zone médullaire. Outre cette particularité, les Solanacées se caractérisent aussi par la présence d'inclusions **d'oxalate de calcium** (sous forme de macles et de cellules à sable), de poils tecteurs et

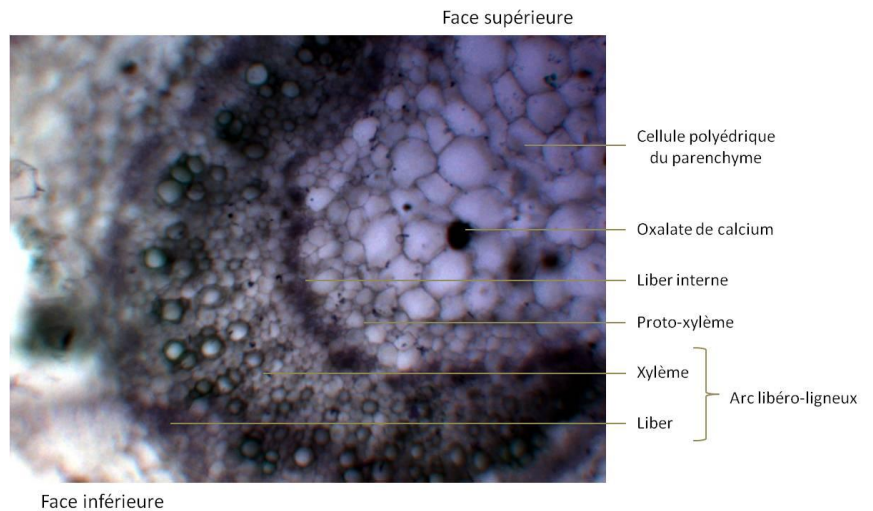


Document 23 : coupe transversale d'une feuille de *Datura stramonium* et montage dans de l'hydrate de chloral (x40)

sécréteurs mais aussi d'une absence de tissu sécréteur interne.

La section transversale de la feuille de *Datura* présente une nervure fortement saillante à sa face inférieure et plane à sa face supérieure. De la face supérieure vers la face inférieure, la section présente, au niveau de la **nervure médiane**, les éléments suivants :

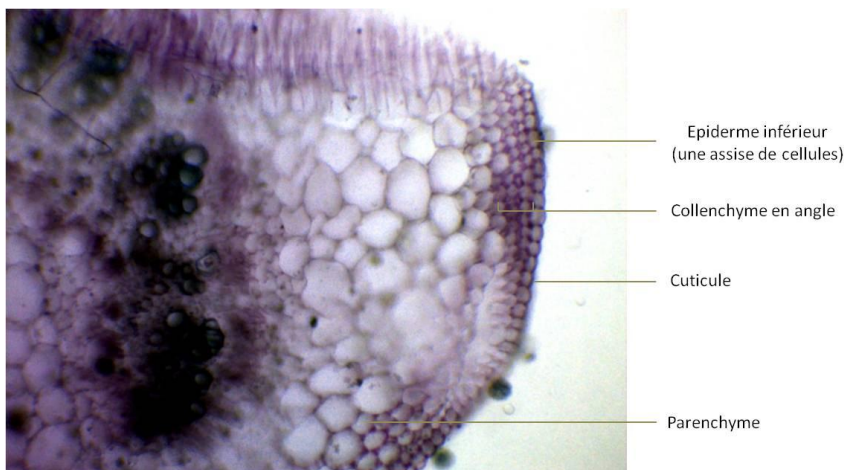
- Un épiderme



Document 24 : coupe transversale d'une feuille de *Datura stramonium* dans du carminoverd aluné (x100)

supérieur, à cuticule fine non striée et constituée d'une assise de cellules cellulosiques isodiamétriques à parois minces. Les épidermes (inférieur et supérieur) présentent de longs poils tecteurs et des poils sécréteurs coniques

- Un collenchyme en angle constitué de cellules à parois épaissies aux angles
- Un parenchyme composé de cellules polyédriques, laissant entre elles des méats et contenant de nombreuses macles d'oxalate de calcium, surtout au dessus de l'arc libéro-ligneux



Document 25 : coupe transversale d'une feuille de *Datura stramonium* dans du carminoverd aluné (x100)

- Un système conducteur en arc ouvert, dans lequel se succèdent un liber interne (formation surnuméraire à la base de l'arc conducteur) et un arc libéro-ligneux (constitué d'un pôle de bois primaire, de bois secondaire entouré de parenchyme ligneux, d'une

assise génératrice libéro-ligneuse, du liber secondaire et d'amas de liber primaire écrasé peu visible)

- Un épiderme inférieur semblable au supérieur mais plus riche en stomates

Au niveau du **limbe**, on retrouve des épidermes semblables à ceux décrits plus tôt, un mésophylle hétérogène asymétrique constitué d'un parenchyme palissadique, de faisceaux conducteurs libéro-ligneux (correspondant aux nervures secondaires) et d'un parenchyme lacuneux à la face inférieure. Un prélèvement d'épiderme montre des stomates anisocytiques.

#### *Répartition géographique et biotope*

L'espèce *stramonium*, comme la plupart des *Datura*, semble être originaire d'Amérique et a été répandue très tôt par l'Homme. L'introduction de la stramoine en Europe se situerait au 16<sup>ème</sup> siècle, lors des voyages de découverte des Amériques. Certains ouvrages attribuent son implantation aux Tsiganes, qui allouaient à la plante des pouvoirs particuliers et répandaient ses graines pour chasser les démons. Espèce envahissante, elle s'est rapidement disséminée dans l'Ancien Monde et naturalisée dans les régions à climat tempéré. [15] [27] [31] [32] [136] [138] [139] [143] [145]

C'est une espèce **très commune** en France, où elle peuple terrains vagues, friches, décombres ensoleillés, bords de chemins, terrains siliceux et décharges publiques. Elle parasite régulièrement des cultures maraîchères ou céréalières mais est parfois cultivée à titre ornemental. Les daturas sont capables de pousser dans des zones très sèches et arides. [15] [27] [31] [32] [136] [138] [139] [143] [145]

#### *Histoire du datura*

L'utilisation des daturas en Amérique est très ancienne. Les prêtres Incas et de nombreuses tribus amérindiennes, qui connaissent bien le pouvoir hallucinogènes de ces espèces, les utilisaient lors de cérémonies religieuses pour pratiquer la divination. Ce sont également des plantes médicinales et sacrées, que seul « celui qui sait » peut maîtriser car la toxicité de la plante requiert des utilisateurs une grande expérience. Le datura était donc en principe réservé aux sorciers et guérisseurs. Chez les peuples précolombiens, le datura était administré à ceux qu'on allait ensevelir vivants (femmes et esclaves) avec leur maître défunt, pour qu'ils ne se rendent pas compte du sort qui leur été réservé. [15] [27] [31] [34] [45] [139] [145] [152]

En 1676, à Jamestown (Etats-Unis), des soldats avaient reçu l'ordre de réprimer un soulèvement. Par ignorance, affamés, ils firent cuire des jeunes pousses et feuilles de

stramoine qu'ils prirent pour des épinards. Ils tombèrent quelques heures plus tard dans un état de « folie douce », caractérisé par des manifestations étranges mais dénuées de toute violence. Il fallut attendre onze jours pour que les effets du datura s'estompent, les soldats n'en gardant aucun souvenir. [15] [31] [45]

Si de nombreuses tribus vouent un culte aux daturas, certaines personnes en revanche n'hésitaient pas à abuser des propriétés de la plante. La secte des Thugs (Inde) était connue pour inviter les voyageurs à manger un plat très épicé, agrémenté de daturas, pour les détrousser par la suite. [15] [31] [34] [45] [136] [145] [152]

En Europe, les daturas ont rapidement possédé une solide réputation. Ils étaient utilisés comme stupéfiant hallucinatoire, constituant incontournable des onguents de sorcières et des filtres d'amour. Des marchands de chevaux avaient également connaissance de l'effet « vendeur » du datura : *même la plus misérable des carnes devient fougueuse comme un pur-sang lorsqu'on lui introduit quelques feuilles enroulées dans le rectum.* [15] [32] [33] [152]

## Constituants chimiques

### *Espèces chimiques et concentrations*

*Datura stramonium* renferme entre 15 et 18% de substances minérales et 0,2 à 0,5% d'alcaloïdes totaux. Ce totum d'alcaloïdes n'est quasiment représenté que par deux espèces chimiques : la **L-hyoscyamine** (formant l'atropine lorsqu'elle est isolée) et la **L-scopolamine**. [27] [32] [139] [141] [153]

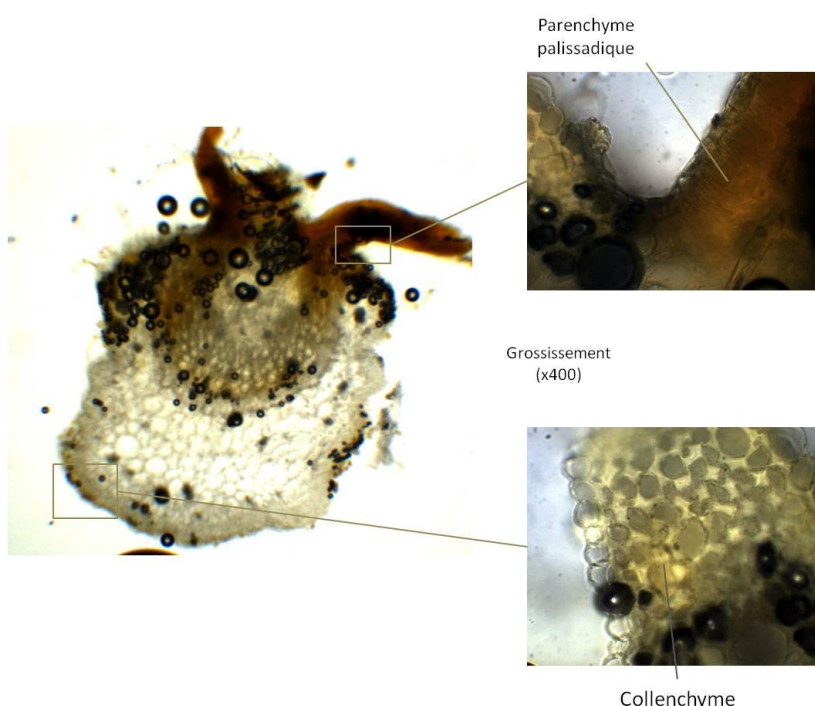
Le **rapport** entre ces deux espèces chimiques est très **variable**, se modifiant en fonction de l'âge de la plante ou de la saison. Les jeunes plants accumulent principalement de la scopolamine alors que l'hyoscyamine est prépondérante chez les plants les plus âgés. Cependant, la quantité de scopolamine reste toujours inférieure à celle de **l'hyoscyamine**, cette dernière représentant le plus souvent  $\frac{2}{3}$  du mélange pour  $\frac{1}{3}$  de **scopolamine**. [15] [27] [28] [31] [33] [45] [136] [138] [139] [140] [142] [143] [144] [145] [146] [149] [153]

La teneur en alcaloïdes dépend de l'âge de la plante et de la saison mais également de son emplacement, de l'engrais et de l'ensoleillement qu'elle reçoit. Les daturas des zones **tropicales** peuvent contenir jusqu'à **quatre voire cinq fois plus** de substances actives que ceux de nos contrées. [15] [143] [154]

Tous les organes renferment de l'atropine et de la scopolamine et c'est dans les fleurs (0,61%) et les graines (0,58%) que l'on retrouve les plus fortes concentrations en alcaloïdes ; viennent ensuite les feuilles (0,38%), racines (0,23%) et tiges (0,16%). Dans chacun de ces organes, l'atropine est majoritaire, constituant entre 70 et 90% des alcaloïdes totaux. [15] [27] [28] [32] [33] [139] [140] [142] [143] [149]

### Etude histochimique

La section transversale de feuille permet de mettre en évidence une coloration présente au niveau du collenchyme cellulosique, de l'arc conducteur de la nervure médiane et du parenchyme palissadique du mésophylle. La base des poils tecteurs épidermiques réagit également au réactif.



Document 27 : coupe transversale d'une feuille de *Datura stramonium* et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40)

[154]



Document 26 : coupe transversale d'une feuille de *Datura stramonium* (témoin Dragendorff négatif) (x40)

Tous ces tissus sont vivants et semblent qualitativement mettre en évidence la présence d'alcaloïdes. La feuille étant le siège de la photosynthèse, c'est par essence un organe riche en métabolites. Ces résultats viennent compléter les données bibliographiques existantes. La faiblesse de la coloration semble due au fait que l'échantillon était en pleine fructification et donc en fin de cycle de développement.

## Toxicologie

### *Circonstances d'intoxication*

Les intoxications involontaires au *Datura stramonium* sont plutôt rares. On retrouve le plus souvent des intoxications par confusions, par contamination de denrées alimentaires, ingestions par les enfants (quoique l'odeur nauséuse, la saveur amère et la présence d'épines sur le fruit de la stramoine sont assez dissuasives) ou contact cutané ou oculaire avec la plante ou son suc. Récemment, il y a eu plusieurs cas d'intoxication par de la farine contaminée par le datura, dont un ayant causé vingt-quatre intoxications sur la France entière en deux mois. [27] [31] [106] [139] [140] [142] [144] [145] [148] [149] [151]

Les intoxications volontaires sont en revanche plus courantes et concernent en majorité une **population jeune et masculine**. En 1992, plusieurs notifications de détournement d'usage de spécialités à base de datura (cigarettes pour l'asthme) ont conduit les pouvoirs publics français à retirer ces spécialités du marché. Depuis, les comportements de consommation ont évolué, ce sont essentiellement des préparations artisanales qui sont utilisées. [28] [31] [33] [45] [136] [139] [140] [142] [144] [145] [149]

L'enquête ESCAPAD (2002) réalisée par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies sur la consommation des drogues psycho-actives par les jeunes de 17 à 19 ans, révèle que le datura arrive en **6<sup>ème</sup> position**. Les adolescents et jeunes adultes utilisent le datura comme **alternative peu chère et non règlementée** à des drogues illégales. Depuis quelques temps, il est observé un attrait pour les produits « naturels » et cette tendance est probablement amplifiée par la large diffusion d'informations sur Internet. L'initiation en groupe semble la plus répandue, certains décrivant même des « sessions datura », organisées sous la surveillance d'un initiateur non consommateur qui veille à la sûreté du groupe. Le datura peut être associé au cannabis, au tabac ou bien à d'autres drogues hallucinogènes. Cette conduite d'expérimentation reste toutefois faible car le datura a la réputation d'induire des sensations désagréables. Dans quelques rares cas, l'intoxication se produit dans un contexte de toxicomanie de substitution. [27] [137] [142] [148] [149]

### *Parties impliquées dans les intoxications*

Pour les intoxications volontaires, toutes les parties de plantes peuvent être concernées. La voie orale est la voie privilégiée ; les parties de plantes sont avalées telles

quelles ou préparées en amont, le plus souvent en infusion. La plupart des intoxications sont dues aux graines. [27] [31] [33] [45] [140] [142] [153]

Les intoxications involontaires concernent également toutes les parties de plante. Il a été plusieurs fois observé des cas de contact oculaire avec graines, suc ou feuilles de datura et quelques cas d'intoxication indirecte par ingestion de miel ont été rapportés au Venezuela. [27] [45] [142] [143] [145]

### *Manifestations cliniques*

La stramoine possède une action **parasymphatholytique** et **antispasmodique**, voisine de celle de la belladone mais modulée par la scopolamine. Son intoxication se traduit par un **syndrome anticholinergique à symptomatologie essentiellement neuropsychique**, la scopolamine ayant une action neurologique (plutôt sédatrice) marquée. La symptomatologie est assez rapide après l'ingestion, entre 2 et 4h mais peut l'être beaucoup plus pour une infusion (10 à 20 minutes dans certains cas). Les signes cliniques peuvent persister 24 à 48h car le délai d'absorption est allongé par le ralentissement du transit. [27] [28] [31] [32] [33] [45] [136] [140] [142] [143] [149] [150] [153]

La **mydriase bilatérale aréactive** associée à une photophobie, diplopie ou une cycloplégie est un signe constant de l'intoxication alors que les autres signes anticholinergiques périphériques ne sont pas toujours présents : sécheresse buccale avec soif intense, tachycardie sinusale, hyperthermie, rétention urinaire, faiblesse musculaire et vomissements... [27] [28] [45] [140] [142] [143] [144] [149] [150] [152] [153]

Ce sont les signes centraux et troubles du comportement qui entraînent le plus souvent l'hospitalisation. On retrouve désorientation spatio-temporelle, propos incohérents, agitation, agressivité, hallucinations, délire, ataxie, convulsions avec une évolution possible vers la somnolence, un coma calme entrecoupé de phases d'agitation ou une dépression centrale occasionnant une détresse respiratoire. Les **hallucinations** (visuelles, sensorielles ou auditives) sont également un signe assez constant de l'intoxication. Elles sont souvent péniblement vécues, avec sensations d'insectes progressant sur le corps, visions de monstres etc. et peuvent persister pendant plusieurs heures. Il a été observé à plusieurs reprises une tendance à se dévêtir et à chercher de l'eau, probablement suite à l'hyperthermie. [27] [28] [31] [32] [33] [45] [136] [140] [142] [144] [149] [150] [152]

Une présentation inhabituelle de l'intoxication a été notée sur trois cas cliniques. Une hépatite a été associée aux signes atropiniques (mydriase, rétention urinaire, sécheresse buccale) et, pour l'un des intoxiqués, à une rhabdomyolyse, une hyperréflexie (signe Babinski positif) et un coma sans autres signes neuropsychiques. Les patients ont récupéré sans séquelles ni complications ; il a été supposé que l'atropine, éliminée par le foie, avait eu un mécanisme hépatotoxique. [146]

Le fait que la **dose hallucinogène soit très proche de la dose toxique** rend la consommation de datura dangereuse et important le risque de complications ; la plupart des cas d'intoxication conduisent à une symptomatologie psychogène grave. En raison de la teneur plus élevée en scopolamine, il peut arriver en premier plan une dépression centrale et des hallucinations sans forcément de rougeur de la face ou de tachycardie (contrairement à la belladone). Signalons une variabilité individuelle des conséquences de l'intoxication à la stramoine : pour une même préparation et des quantités équivalentes de prise, les signes sont différents d'un intoxiqué à l'autre. [27] [28] [33] [45] [140] [148] [149]

#### *Doses toxiques*

Les quantités ingérées sont rarement précisées lors des intoxications. Les données les plus fréquentes concernent les graines. Plusieurs études estiment que 30 à 50 graines en prise aiguë (soit environ 0,5g de graines) induisent une mydriase et des hallucinations visuelles chez la majorité des intoxiqués. Plus de 300 graines (environ 3g) constituent des doses potentiellement mortelles. [27] [31] [33] [136] [143] [153]

Une étude a analysé une infusion de graines de datura préparée à partir de 2 g de graines et de 50 mL d'eau, réservée pendant 24h. La concentration en alcaloïdes est d'environ 0,05 mg/mL ; 30 mL de solution renferme alors 1 mg d'atropine et 0,5 mg de scopolamine. Des volumes de 150 à 300 mL correspondraient donc aux doses toxiques voire létales et, si le taux de relargage des alcaloïdes n'est que de 2 à 3% au bout de 2h, il atteint plus de 30% au bout de 24h. De plus, la scopolamine, plus hydrosoluble, est plus extraite (37%) que l'atropine (28%), ce qui est à prendre en compte car la symptomatologie de l'intoxication aura une composante plus sédative et que, dans l'usage récréatif, des quantités importantes de boisson peuvent être préparées à l'avance. [27]

### *Prise en charge de l'intoxication*

Le **diagnostic** de l'intoxication aux urgences est **clinique** et peut parfois être complexe, surtout si l'intoxiqué est inconscient ou confus. Le bilan biologique est remarquable par sa normalité. De manière générale, devant des troubles du comportement avec hallucinations, il faut éliminer une intoxication éthylique, une psychose aiguë et l'ingestion de psychotropes (LSD, amphétamines). L'existence d'une mydriase bilatérale et de signes périphériques anticholinergiques est un bon indice de présence de stramoine ; il est important de l'évoquer devant un syndrome d'agitation et de confusion chez l'adulte jeune. [27] [33] [139] [140] [142] [144] [148] [149]

L'hospitalisation est essentielle, afin d'éviter complications ou risques liés aux troubles du jugement et aux hallucinations. Les graines ou morceaux de plante étant lentement digérées (non applicable pour les infusions), il est possible d'évacuer le toxique par un lavage gastrique ou d'administrer du charbon activé, même tardivement (parfois 24h post-ingestion !). En pratique, l'évacuation est rarement réalisée, du fait de troubles de la conscience ou d'une forte agitation. [27] [28] [31] [33] [139] [140] [142] [144] [149] [150]

Les intoxications bénignes à modérées régressent généralement spontanément, un traitement symptomatique n'est pas toujours nécessaire et souvent suffisant. Du fait de l'agitation et de l'hétéro et auto-agressivité souvent présente, un isolement peut être mis en œuvre et est parfois associé à une contention médicale. En raison du risque de complications, une observation et une surveillance continue (monitoring cardiaque et respiratoire) est recommandée pour chaque intoxication, les symptômes pouvant rapidement évoluer (alternance agitation-somnolence, blessures auto-infligées, coma, détresse respiratoire etc.). [28] [31] [33] [139] [140] [142] [143] [144] [149] [150]

Les intoxications graves sont souvent prises en charge symptomatiquement. La physostigmine peut être employée et est recommandée par nombre de publications. Son utilisation est restreinte aux gravités modérées à sévères, lors de signes neurologiques ou manifestations cardiovasculaires préoccupants. Elle permet de proposer un traitement antidotique plus adapté que les psychotropes sédatifs. Un stock peut être détenu aux Urgences à visée préventive, si ce type d'intoxication a déjà été observé et que la probabilité d'en rencontrer à nouveau est importante (plants à proximité, saison estivale). [27] [28] [31] [33] [139] [142] [143] [144] [147] [149] [150]

### Evolution de l'intoxication

Le retour à la normale est d'un à deux jours environ (durée d'hospitalisation  $38h \pm 32h$ ) mais des doses élevées ont parfois provoqué des épisodes hallucinatoires pendant plus de quatre jours. La mydriase persiste généralement, parfois même jusqu'à une semaine. Il semblerait qu'une **amnésie** de tout ou partie de l'épisode soit très fréquente. Dans certains cas, les troubles mnésiques ont pu durer plusieurs mois et une paralysie des paupières, des tremblements des extrémités ou une hébétude, transitoires, ont été signalés. Quelques complications psychiatriques sont décrites, avec des bouffées délirantes aiguës ou le développement d'une psychose schizophrénique (qui paraissait sous-jacente, l'intoxication étant un déclencheur). [27] [31] [45] [136] [139] [140] [142] [144] [148] [149] [153]

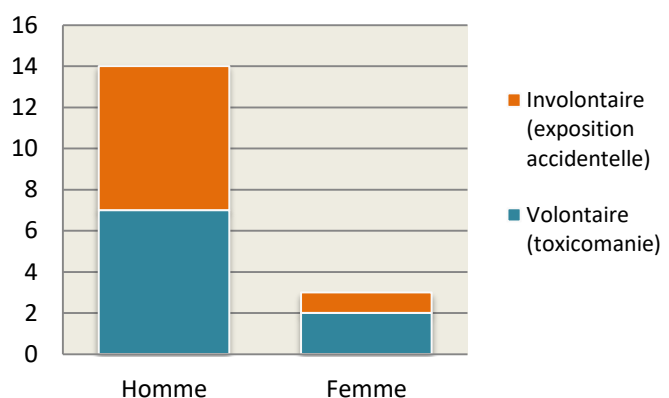
Les décès liés au datura sont rares et surtout la conséquence **d'actes inconsidérés** (noyades, défenestration, insolation) provoqués par un état mental altéré. Contrairement à d'autres drogues hallucinogènes, l'intoxiqué est incapable de distinguer les effets de la réalité. Certains décès apparaissent inexpliqués mais des risques d'apnée, de troubles du rythme intenses ou des complications de convulsions peuvent être associés aux fortes doses d'atropine et de scopolamine. [27] [31] [136] [139] [140] [142] [144] [148] [149] [153]

Le plus souvent, **aucun phénomène de dépendance** n'est rapporté. Les intoxiqués expriment des sensations désagréables et une expérience pénible, très peu renouvellent la prise. Le risque de survenue d'un état dépressif au long cours est mentionné. Un ouvrage dépeint en 1949 des réunions au Mexique où l'on fume un mélange de tabac et de datura ; une consommation renouvelée produirait des hallucinations et conduirait à terme à une dépendance sous forme d'hébétude durable. [15] [27] [34] [45] [142] [144] [148] [149] [153]

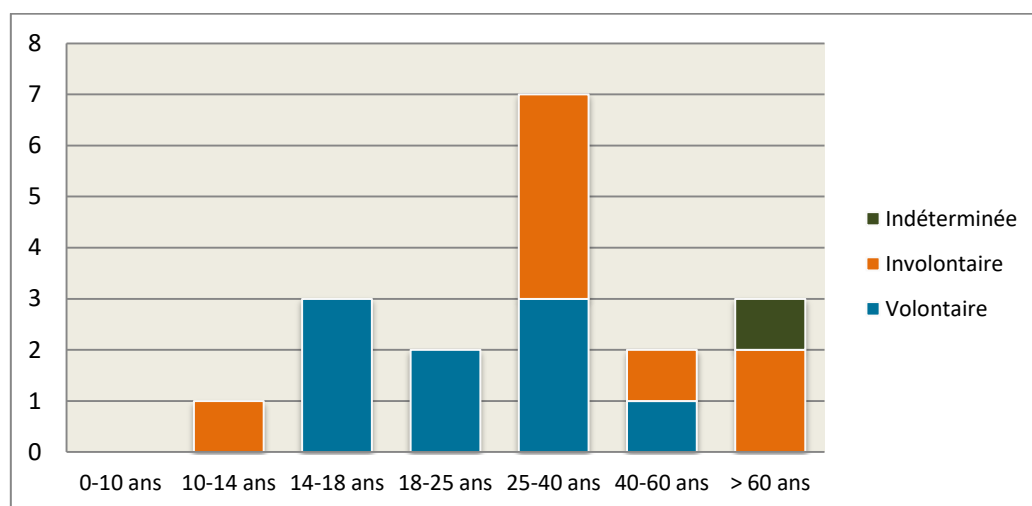
### Statistiques d'intoxication

Entre 2012 et 2016, le CAPTV de Toulouse a répertorié 17 intoxications au *Datura stramonium*, dont 9 volontaires avec sept hommes et deux femmes concernées. Cela fait 52% d'intoxications volontaires avec un sexe ratio H/F = 3. Aucun décès n'a été

**Graphique 19 : répartition des cas d'intoxication au Datura (*Datura stramonium*) entre 2012 et 2016 en fonction du sexe et de l'intentionnalité de l'intoxication**



répertorié. Nos résultats sont semblables à la plupart des études trouvant des intoxications au datura essentiellement volontaires et touchant une population jeune (15-25 ans) et majoritairement masculine. En France, 537 cas ont été enregistrés entre 2002 et 2008, avec plus de 50% d'utilisation dans des circonstances de toxicomanie ou d'addiction (sexe ratio H/F = 5). Ces fréquences d'intoxication ne sont pas négligeables, le datura étant la 16<sup>ème</sup> plante responsable d'appels aux CAP de France. [27] [31] [139] [140] [143] [144] [153]

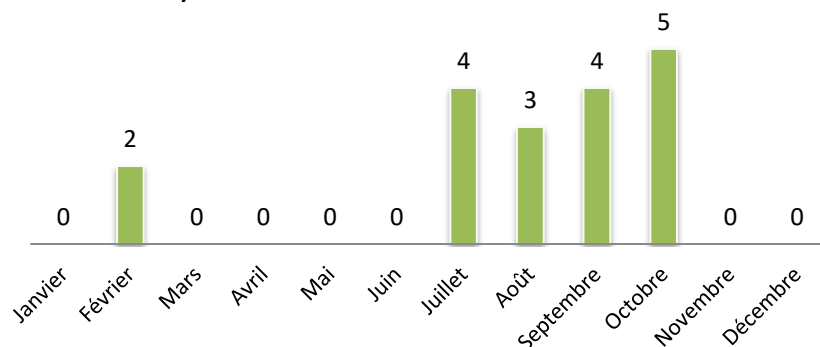


**Graphique 20 : âge des intoxiqués au Datura (*Datura stramonium*) entre 2012 et 2016, associé à l'intentionnalité de l'intoxication**

La France n'est pas le seul pays concerné par les intoxications volontaires. De nombreux pays ont signalé des cas : Etats-Unis (188 cas d'intoxications entre 1998 et 2004 répertoriés par les CAP du Texas), Espagne, Royaume-Uni etc. Tous les continents sont touchés, le datura étant largement implanté dans le monde. [27] [31] [45] [140] [144] [150]

Les intoxications surviennent surtout pendant la période de fructification de la plante (entre juillet et octobre) et les résultats de cette étude concordent avec ces données. Deux cas ont eu lieu en février, les

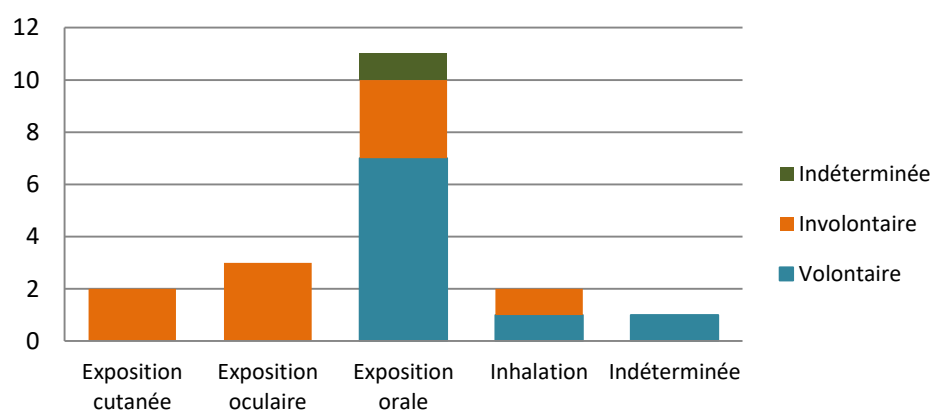
**Graphique 21 : répartition des cas d'intoxication au Datura (*Datura stramonium*) entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année**



graines et les parties séchées pouvant se conserver pendant plusieurs mois. [139] [144] [153]

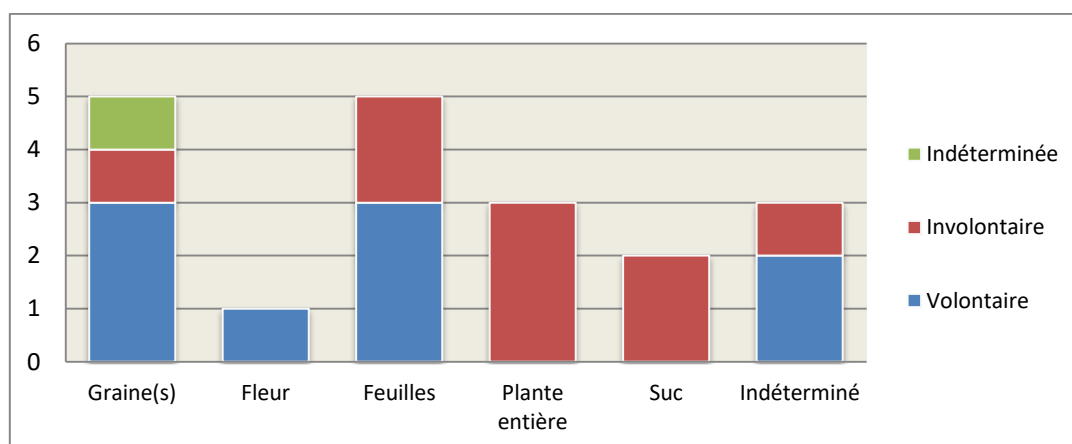
La voie orale, lors de l'usage volontaire, est la plus employée, que ce soit par infusion, décoction, mâchonnement ou ingestion de partie de plante. Toutes les parties de plantes

**Graphique 22 : répartition des voies d'exposition au *Datura* (*Datura stramonium*) en fonction de l'intentionnalité de l'intoxication**



sont concernées (graines et feuilles semblent préférées). La voie inhalée est aussi utilisée, le datura pouvant être mélangé au tabac ou au cannabis. Pour les cas involontaires, les voies cutanée et oculaire

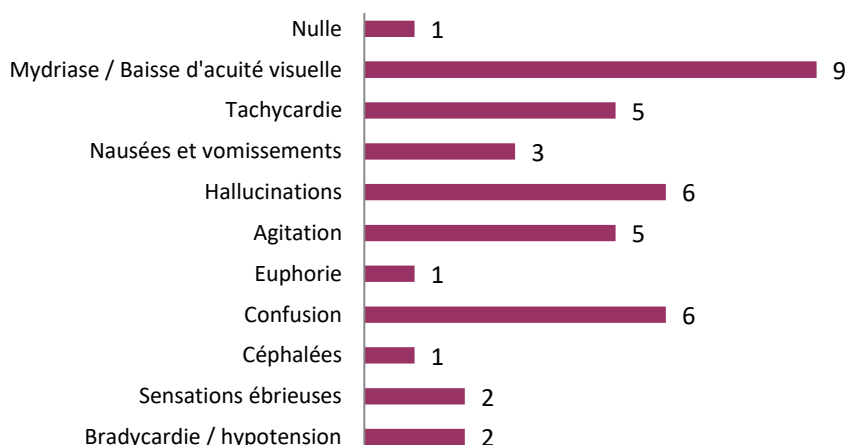
sont fréquemment retrouvées, avec des contaminations rapides par les muqueuses (mydriase unilatérale par contact oculaire avec une graine de datura, sensations nauséuses après contact avec le suc de la plante etc.). Les données retrouvées sur le CAP de Toulouse coïncident avec les données de bibliographie. [27] [139] [140] [142] [144] [150] [153]



**Graphique 23 : répartition des cas d'intoxication au *Datura* (*Datura stramonium*) entre 2012 et 2016 en fonction de l'intentionnalité et de la partie de plante concernée**

Au niveau de la symptomatologie de l'intoxication (voie orale ou inhalée, douze intoxications au total), on retrouve surtout mydriase (75% des patients), hallucinations (50%), confusion (50%), tachycardie (41%), agitation (41%) et nausées et vomissements (25%). Il y a ensuite deux cas de bradycardie, hypotension et sensations ébrieuses (16%) et un cas de céphalées (8%). Un seul cas n'a pas montré de symptômes. Cela correspond à une étude retrouvant comme symptômes les plus courants mydriase, hallucinations puis

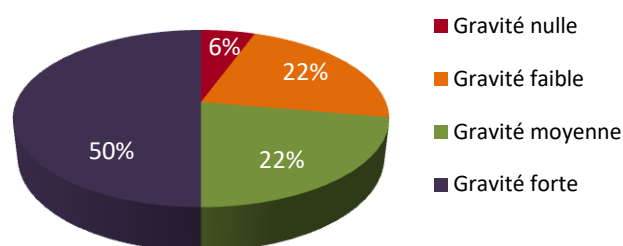
**Graphique 24 : symptômes rencontrés lors des intoxications au Datura (*Datura stramonium*) en voie orale ou inhalée**



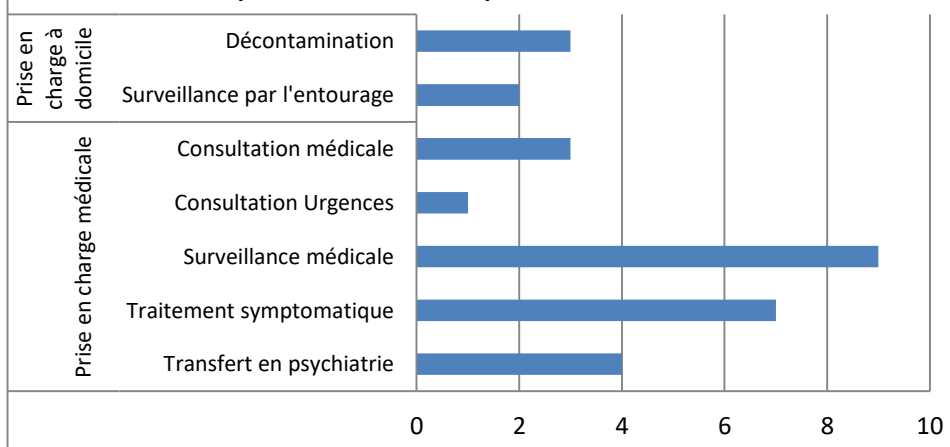
confusion et agitation. Il n'y a pas eu de complications mais la même étude note des comas (4%), convulsions (2%), détresse respiratoire (2%) et des décès (1%). [140] [153]

Les symptomatologies sont la plupart du temps intenses et nécessitent des prises en charge particulières. 50% des cas d'intoxication sont d'une gravité forte, 22% d'une gravité moyenne, 22% d'une gravité faible et seulement 6% ont une gravité nulle. Chaque intoxication volontaire a conduit à une hospitalisation. Dans 7 cas sur 17 (soit 41% des cas), il a fallu procéder à un traitement symptomatique, consistant la plupart du temps à un sédatif ; la physostigmine n'a pas été utilisée mais a été conseillée dans un cas. Une surveillance médicale a été mise en place

**Graphique 26 : répartition des cas d'intoxication au Datura (*Datura stramonium*) en fonction de leur gravité**

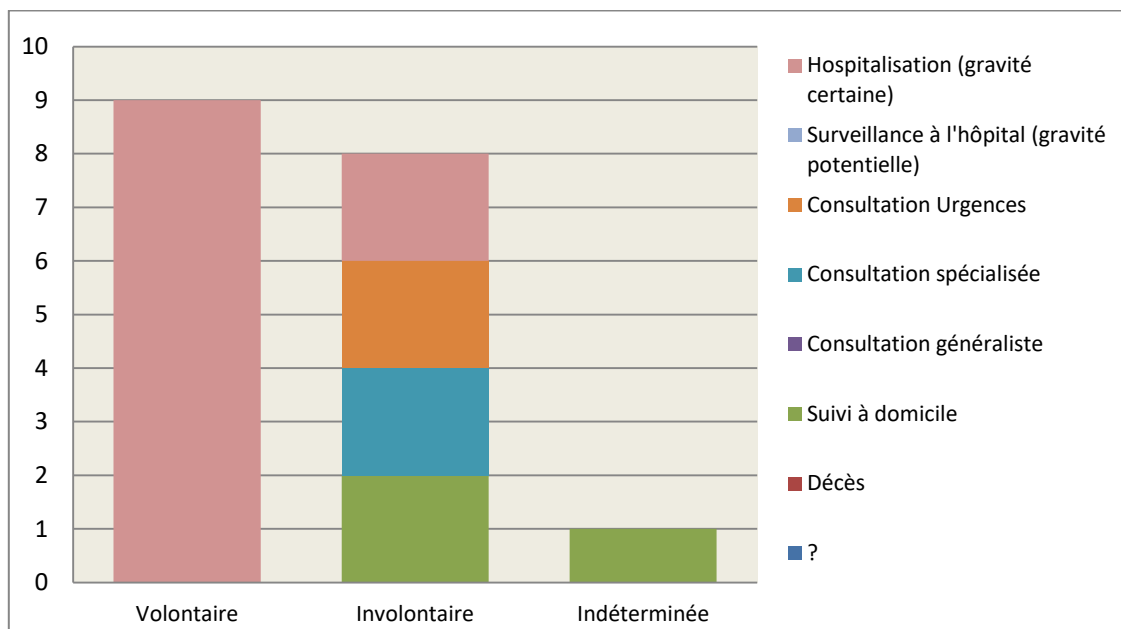


**Graphique 25 : prise en charge par le CAP des cas d'intoxication au Datura (*Datura stramonium*) entre 2012 et 2016**



psychiatrie, pour une prise en charge post-acte. Les données montrent une évolution favorable, retrouvée dans la plupart des cas d'intoxication au datura. [153]

Parmi les intoxications involontaires, 25% ont conduit à une hospitalisation, 25% à une consultation aux Urgences pour avis, 25% à une consultation spécialisée (en ophtalmologie lors de contacts oculaires) et 25% ont pu être suivis à domicile. La gravité des intoxications involontaire est moindre que celle des volontaires. [153]



**Graphique 27 : répartition des prises en charge de l'intoxication au Datura (*Datura stramonium*) entre 2012 et 2016 selon l'intentionnalité de l'intoxication**

## Utilisations thérapeutiques traditionnelles - Pharmacopées

### *Pharmacopée française et européenne*

Le datura, inscrit sur la **liste I des substances vénéneuses**, faisait partie de l'ancienne pharmacopée française (titrant 0,23-0,27% d'alcaloïdes totaux). Il a longtemps été utilisé sous forme de cigarettes pour traiter l'asthme bronchique ; on retrouvait également des propriétés antispasmodiques, antitussives, antisécrétoires, analgésiques locales (hémorroïdes) et antiparkinsoniennes. Cependant, les déviations d'usage ont fait retirer du marché en 1992 tous les médicaments à base de datura, qui ont ensuite été supprimés du formulaire national. [27] [31] [32] [33] [136] [138] [139] [144] [152]

Actuellement, les feuilles et la poudre de datura sont présentes dans la 8<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée européenne (teneur en alcaloïdes totaux = 0,25 ± 0,02%). Cependant, les utilisations de la plante sont inexistantes. [27] [31] [136] [138] [141]

Il semblerait que le datura soit **foetotoxique**. Une étude réalisée sur son utilisation dans le traitement de l'asthme montre lors de son usage une sécrétion continue

d'acétylcholine résultant en une désensibilisation des récepteurs nicotiniques, pouvant causer des dommages sur le fœtus. [152]

En homéopathie, *Stramonium* est utilisé dans la prise en charge du bégaiement, des terreurs nocturnes et insomnies avec peur du noir et/ou de la solitude, particulièrement chez les enfants. [136]

### *Pharmacopées étrangères*

Dans la pharmacopée chinoise, les feuilles de datura sont fumées dans la prise en charge de l'asthme et sont réduites en poudre pour une utilisation en tant que narcotique et anesthésiant pour les petites interventions chirurgicales. [138]

En Inde, les feuilles de datura sont utilisées comme extrait pour traiter asthme, sinusite et l'écorce dénudée est appliquée sur la peau pour traiter coups de soleil, fièvre et ulcères. Il est également utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires. [152]

En Algérie, la décoction de datura a la réputation de combattre la diarrhée et il est conseillé d'absorber de la poudre de graines dans le cas de douleurs fortes, de blessures, de fractures à réduire et d'affections génitales. L'application sur le cuir chevelu est utilisée pour réduire la chute des cheveux. En Kabylie, le datura est utilisé dans « l'eau de l'oubli » : 77 graines de datura sont mises à macérer dans un demi litre d'eau avec une grande amulette, jusqu'à dissolution de l'encre constituant la formule magique. La nuit qui suit l'enterrement, chaque proche du défunt absorbe une cuillerée à soupe de cette eau afin de retrouver le calme et le sommeil. [27] [152]

En Afrique, il est fumé pour traiter asthme et pathologies pulmonaires. [150]

Au Mexique, les Yaqui l'utilisent pour diminuer les douleurs de l'enfantement. [150]

### **Espèces voisines et apparentées**

Le genre *Datura* possède plusieurs autres espèces : *ferox*, *ceratocaula*, *discolor*, *inoxia*, *leichhardtii*, *metel*, *quercifolia*, *wrightii*. Celles-ci présentent de nombreuses ressemblances et diffèrent essentiellement par la forme et taille des feuilles et fleurs ainsi que par la capsule. Leur activité anticholinergique peut varier mais, comme signalé plus tôt, pas plus entre espèces qu'au sein d'une même espèce. Toutefois, il semblerait que *Datura ferox* ait un ratio atropine/scopolamine < 1, c'est-à-dire que la scopolamine est l'espèce chimique dominante. L'intoxication serait ainsi à composante plus sédatrice. [15] [145]

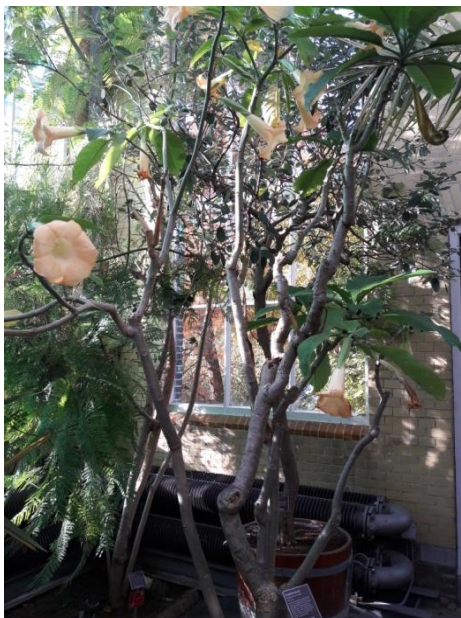


Photo 9 : *Brugmansia aurea*

arborent des couleurs éclatantes et leurs fruits sont des **capsules allongées lisses** contenant des graines noires, ne s'ouvrant pas à maturité mais se décomposant progressivement. Ce sont des espèces originaires d'Amérique



Photo 10 : capsules de différents brugmansias [15]

Centrale et d'Amérique du Sud, bien acclimatées sur le pourtour méditerranéen et surtout utilisées en horticulture. Elles peuvent vivre plusieurs décennies. [15] [27] [31] [136]

Toutes les parties des brugmansias sont toxiques et l'on retrouve, comme pour le datura, la scopolamine et l'hyoscyamine qui varient quantitativement et qualitativement d'une espèce à l'autre. Cependant, la **scopolamine est majoritaire** (contrairement aux daturas) et chez certaines espèces, elle peut parfois même atteindre 75% du total. [15] [27] [33] [153]

Les brugmansias sont connus depuis très longtemps des tribus d'Amérique et étaient utilisés, à l'instar des daturas, comme plantes magiques. Ils sont également utilisés traditionnellement comme vermifuge et pour traiter les insomnies, céphalées, abcès, douleurs rhumatismales et coliques et crampes d'estomac. [15] [27] [34] [138]

Les effets des brugmansias sont semblables à ceux des daturas (**syndrome anticholinergique**), avec une majoration des effets neuropsychiques tels qu'**hallucinations**

Le genre *Datura* est également proche du genre *Brugmansia*.

Les brugmansias (ou trompettes des anges) sont des espèces **arborescentes**, possédant des fleurs similaires à celles des daturas, au parfum suave mais au **port pendant** et qui sont en moyennes **deux fois plus grandes** (entre 20 et 30 cm). Les arbustes peuvent atteindre plusieurs mètres de haut, leurs feuilles sont très grandes, leurs fleurs



Photo 8 : fleurs pendantes de brugmansia



Photo 11 : fleur de *Brugmansia aurea*

terrifiantes, états d'anxiété et de détresse profonde etc. L'intoxication survient lorsqu'une partie de plante est ingérée. Fort heureusement, la saveur âcre et nauséuse de la plante ainsi que l'incapacité des espèces ornementales à produire des fruits matures et des graines sous nos latitudes réduisent le nombre d'intoxications involontaires. Des utilisations détournées, à des fins récréatives, de fleurs en tisane semblent émerger depuis quelques années mais les expériences désagréables (comme pour le datura) n'entraînent pas de nouvelles tentatives. Aucun décès n'a été noté pour l'instant. [15] [27]

### **Confusions**

Le datura est une plante caractéristique, prêtant peu à confusion. Les jeunes feuilles et pousses ont parfois été confondues avec des épinards. Il peut également être confondu avec un brugmansia, à la toxicité proche.

### 3. Fiche toxicologique – *Atropa belladonna*

#### Éléments de botanique

##### *Nom scientifique*

*Atropa belladonna* L. [25] [27] [28] [31] [32] [33] [35] [136] [138]

##### *Nom(s) vernaculaire(s)*

**Français :** ([25] [27] [28] [33] [136] [138] [143])

Belladone, Belle-dame, Herbe-au-diable, Morelle furieuse, Bouton noir, Cerise enragée, Herbe myope, Herbe empoisonnée, Cerise du diable, Guigne de la Côte, Morelle marine.

**Anglais :** ([25] [27] [28] [35] [119] [143] [157] [158] [162])

Deadly nightshade, Sleepy nightshade, Lethal solanum, Belladonna, Dwale, Banewort, Divale, Devil's berries, Death cherries, Beautiful death, Great morel, Dwayberry.

##### *Description morphologique*

La belladone est une plante herbacée vivace par une souche rhizomateuse charnue, pouvant mesurer jusqu'à 150 cm de hauteur. Elle possède d'épaisses tiges dressées, se ramifiant au même niveau en s'étalant, d'une couleur rose-violacé à la base. La belladone est couverte de poils fins légèrement collants et dégage une odeur vireuse, accentuée lors de la fructification et qui s'atténue à la dessiccation. [25] [27] [28] [31] [32] [33] [35] [135] [136] [138] [143] [155] [162]



Photo 12 : feuilles de belladone

Ses feuilles sont simples, molles, ovales-acuminées (jusqu'à 18 cm de long), entières, non stipulées et brièvement pétiolées. Les marges de la feuille peuvent être ondulés et leur couleur grise-verte mate est plus claire à leur face inférieure. Elles sont alternes à la partie inférieure de la tige. Au niveau de



Photo 13 : jeune plant de belladone

l'inflorescence, elles se rapprochent par deux, inégales et sans être opposées. La pubescence des jeunes feuilles disparaît graduellement pour ne rester, chez les feuilles âgées, qu'au niveau de la nervation. Les nervures latérales de la feuille, orientées à 60°, s'anastomosent près de la marge. [25] [27] [31] [32] [33] [35] [136] [138] [143] [155] [156] [162]



**Photo 14 : fleur de belladone**

La floraison de la belladone a lieu du mois de juin jusqu'au mois d'août. Les fleurs sont pentamères et régulières. Habituellement solitaires à l'aisselle des feuilles mais pouvant être gémées, elles sont pédonculées et penchées. Le calice est gamosépale et persistant. La corolle pubescente, d'environ 30 mm, est campanulée en large tube avec cinq lobes courts. La corolle est brun-violacé-pourpre à l'extérieur (une sous-espèce présente des fleurs jaune-brun) et jaune-verdâtre avec des nervures foncées à l'intérieur et parfois à l'extérieur près du calice. Les étamines sont insérées sur le tube de la corolle et le gynécée

comprend deux carpelles. [25] [27] [31] [32] [33] [35] [135] [136] [138] [143] [155] [162]

Le fruit est une baie globuleuse charnue (jusqu'à 1,5 cm de diamètre), verte puis d'un noir-violacé luisant à maturité (la sous-espèce à fleurs jaunes présente de baies jaunes). La baie donne l'impression d'être posée sur le calice persistant vert et développé

en cinq lobes lancéolés, étalés comme une étoile à cinq branches. La belladone donne des fruits entre le mois d'août et jusqu'à novembre. [25] [27] [28]

[31] [32] [33] [35] [135] [136] [138] [143] [155] [162]



**Photo 16 : fruit mûr de la belladone [136]**

La baie comprend de nombreuses petites graines réniformes, brun-noir, aplaties et chagrinées. Sa pulpe et son jus abondant, violet foncé, tâchent les mains. Elle aurait un goût plutôt doux. [25] [27] [33] [135] [136] [138] [156] [162]

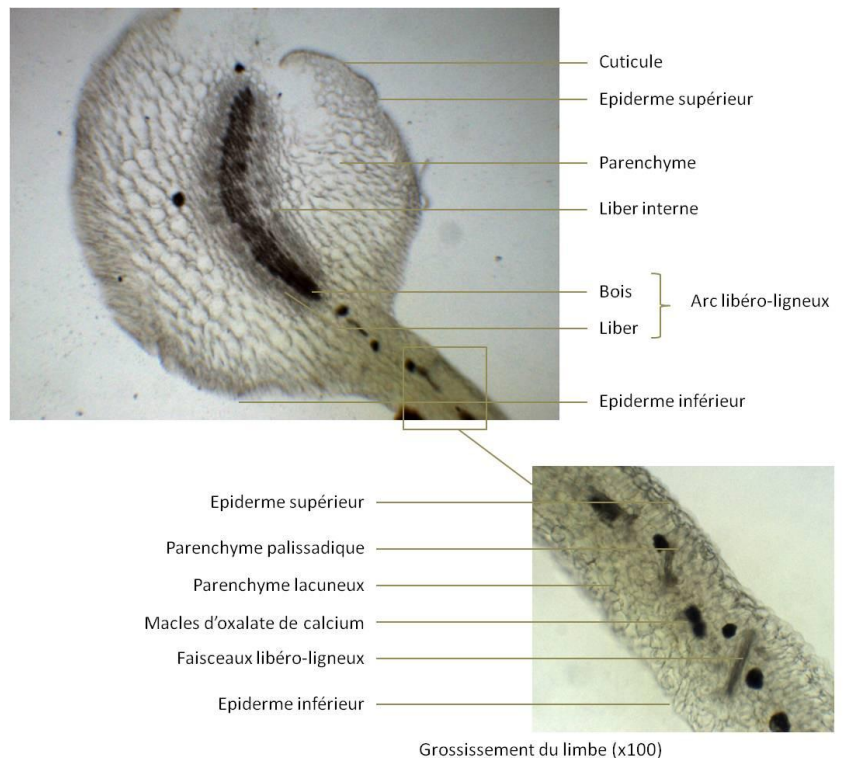


**Photo 15 : fruit vert de la belladone**

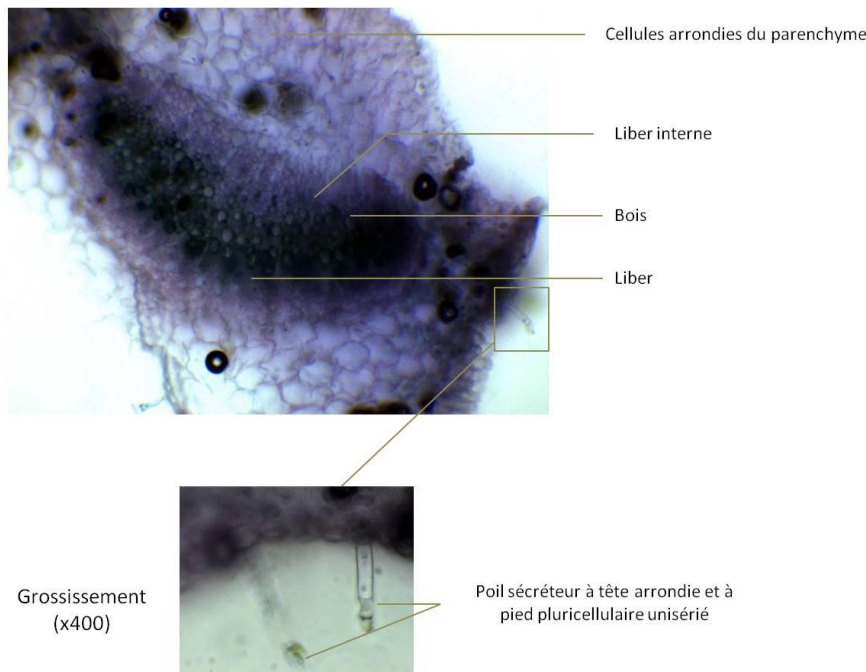
### Description anatomique

La section transversale de la feuille de belladone présente une nervure saillante à sa face inférieure et bombée proéminente à sa face supérieure. De la face supérieure à la face inférieure, la section présente les éléments suivants au niveau de la nervure médiane :

- Une cuticule finement striée recouvrant l'épiderme supérieur pilifère, formé d'une assise de cellules cellulosiques isodiamétriques à parois minces. Des poils tecteurs, pluricellulaires, unisériés sont assez rares. Les poils sécréteurs sont soit très courts, soit très longs, à pieds unisériés et pluricellulaires et à tête arrondie formée de quatre cellules en croix



Document 28 : coupe transversale d'une feuille d'*Atropa belladonna* montée dans de l'hydrate de chloral (x40)



Document 29 : coupe transversale d'une feuille d'*Atropa belladonna* révélée au carminovert aluné (x100)

- Un hypoderme collenchymateux cellulosique sur quelques assises sous-épidermiques

- Le parenchyme est composé de cellules arrondies laissant entre elle des lacunes et de cellules à sable d'oxalate de calcium surtout concentrées sous l'assise palissadique du limbe

- Le système conducteur en arc ouvert est composé d'un liber interne (formation surnuméraire à la base de l'arc) et d'un arc libéro-ligneux constitué d'un pôle de bois primaire, de bois secondaire entouré de parenchyme ligneux, d'une assise génératrice libéroligneuse, du liber secondaire et d'amas de liber primaire écrasé (peu visible)

- L'épiderme inférieur ressemble au supérieur mais est beaucoup plus riche en stomates.

Au niveau du limbe, les épidermes supérieurs et inférieurs sont semblables à ceux de la nervure médiane. Le mésophylle est hétérogène asymétrique, avec des macles d'oxalate de calcium et constitué d'un parenchyme palissadique, de faisceaux libéro-ligneux et d'un parenchyme lacuneux à la face inférieure. Un prélèvement d'épiderme montre des stomates de type anisocytique.

#### *Répartition géographique et biotope*

La belladone est une plante **assez rare** de nos jours en France, poussant plus en Europe centrale et méridionale, dans l'ouest de l'Asie et dans le nord de l'Afrique. Elle aime lieux ensoleillés, décombres, sites boisés, de préférence en terrain calcaire. Elle est ainsi fréquemment retrouvée en lisière de bois frais et humides, dans les haies et les buissons, dans les clairières aussi bien que dans les rocailles et en montagne jusqu'à 1600m d'altitude. Elle peut également être retrouvée au milieu de zones urbanisées, au pied d'habitations. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143] [156] [157]

#### *Histoire de la belladone*

La toxicité de la plante incita Linné, lorsqu'il renomma chaque plante pour son système binomial, à la dédier à l'une des trois Parques, déesses grecques de la destinée, Atropos (*Atropa*). *Belladonna* (belle-dame en italien) rappelle en parallèle l'usage qu'en faisait les italiennes dans les années 1500 : elles instillaient dans leurs yeux une goutte de belladone ou s'en enduisaient les paupières pour dilater leur pupille et aviver leur regard. Elles auraient aussi utilisé l'eau distillée de belladone afin d'entretenir la blancheur de leur teint. [27] [33] [35] [45] [119] [136] [138] [156] [157] [160] [162]

La belladone est connue et utilisée depuis des temps anciens. Chez les Grecs, elle était utilisée comme aide à la divination ; on raconte que la Pythie inhalait les fumées de Solanacées avant de rendre ses oracles. Dans les légendes de l'antiquité grecque, on disait

qu'Hécate, divinité lunaire malfaisante et sa fille, Circé, connaissaient les effets enivrants, stimulants et mortels de la plante. La belladone fut également associée, plus tard, au culte de Dionysos en étant mélangée avec d'autres plantes à du vin. [31] [33] [45] [119] [157]

Au Moyen-âge, elle entrait dans la composition « d'onguents de vol » des sorcières et, à moindre dose, pour leurs séances de divination. Il était dit que la belladone était la plante préférée du Diable, arrosée toutes les nuits de son propre sang. Curieusement, dans la tradition paysanne, garder une branche de belladone dans la maison protégeait le bâtiment, ses habitants et le bétail des mauvais esprits. [31] [33] [45] [119] [156] [157]

La belladone, malgré sa réputation, était quelque peu utilisée à des fins médicales. Chez les byzantins (deuxième siècle avant J.-C. jusqu'au quatrième siècle après J.-C.), elle était utilisée pour soulager toutes sortes de douleurs. [35] [119] [138]

## Constituants chimiques

### *Espèces chimiques et concentrations*

La belladone renferme des alcaloïdes tropaniques, **l'hyoscyamine** étant largement majoritaire (90%), racémisée parfois en atropine (par exemple dans les fruits mûrs) et accompagnée de faibles quantités de scopolamine (1-2%) et de leurs produits de déshydratation (apoatropine, aposcopolamine). Il semblerait que les plants d'un à deux ans renferment presque exclusivement de l'hyoscyamine alors que pour les plants plus âgés, et notamment dans la racine, l'atropine est retrouvée en quantités plus importantes. [25] [27] [28] [31] [32] [33] [136] [138] [143] [154] [155] [156] [157] [160] [162]

C'est une plante **fortement toxique**. Tous ses organes renferment des alcaloïdes, en particulier la **racine** et les **baies**. Les **teneurs** en alcaloïdes de chaque partie de plante sont **variables** en fonction du temps, du lieu de pousse ou de la luminosité (entre 0,3% à 1% dans la plante sèche). La racine est riche en alcaloïdes (0,7-0,9% d'alcaloïdes totaux) avec près de 70% d'hyoscyamine, une forte quantité d'apoatropine et d'autres alcaloïdes en quantités plus faibles (scopolamine, hydroxy-hyoscyamine etc.). La feuille a une teneur en alcaloïdes totaux qui varie de 0,3 à 0,6%. Les fruits et graines immatures contiennent principalement de la L-hyoscyamine mais elle se racémise en atropine dans les fruits mûrs, alors moins toxiques que les fruits verts. Les fruits comprendraient 0,65% d'alcaloïdes totaux et les graines 0,8%. [25] [27] [31] [32] [33] [35] [143] [156] [157]

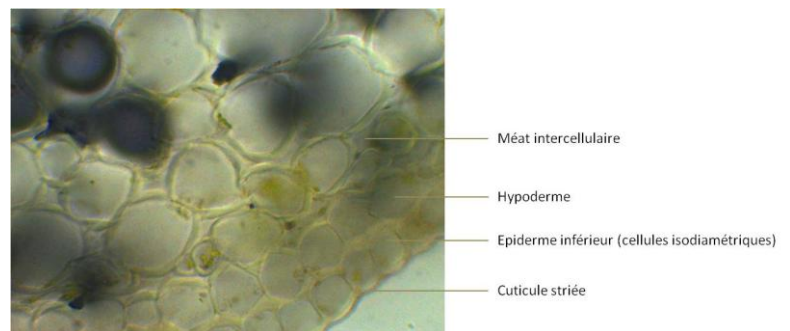
Elle est également riche en substances minérales (12-15%), comprenant essentiellement de l'oxalate de calcium, des chlorures et des nitrates. On retrouve, surtout dans la feuille, de petites quantités d'une coumarine, le **scopolétol** (acide chrysotropique), qui n'est pas présente chez les autres Solanacées mydriatiques. Cette dernière donne toutes les réactions du **tanin** et sa toxicité (ou non) n'est actuellement pas prouvée. [27] [32] [154]

#### *Etude histochimique*

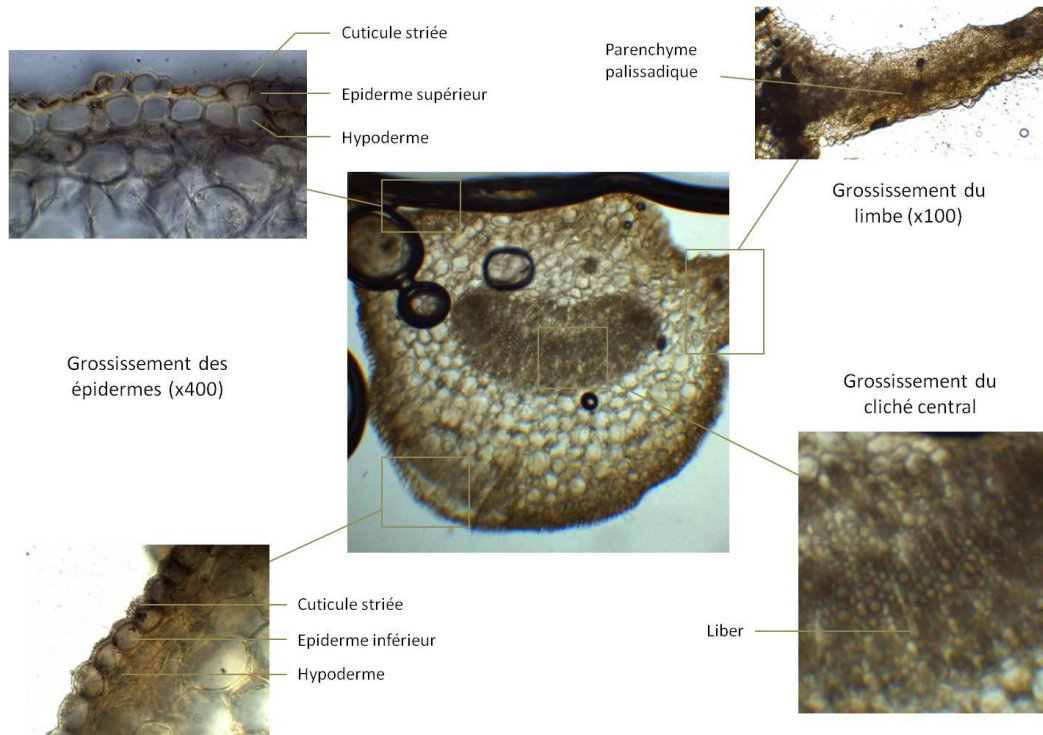
La coloration par le réactif de Dragendorff des coupes transversales de feuilles permet de mettre en évidence une coloration présente au niveau des cellules épidermiques et dans les assises sous-épidermiques. Il

y a également une réaction colorée du parenchyme cortical au voisinage du liber.

Le limbe de la feuille se colore au niveau du parenchyme palissadique, autour des faisceaux conducteurs et plus intensément à la partie inférieure de la feuille.



Document 30 : coupe transversale d'une feuille d'*Atropa belladonna* (épiderme inférieure ; témoin Dragendorff négatif) (x400)



Document 31 : coupe transversale d'une feuille d'*Atropa belladonna* et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40)

## Toxicologie

### *Circonstances d'intoxication*

La beauté de la baie la rend attrayante pour les **enfants** et son goût agréable, légèrement sucré et acidulé, occasionne chaque année des intoxications. Il n'y a pas que les enfants qui s'intoxiquent accidentellement par confusion avec des fruits comestibles. On a vu des intoxications chez l'adulte par consommation directe ou bien après préparation d'une tarte de baies de belladone ! [25] [27] [28] [31] [33] [119] [136] [157] [160] [161] [162]

Il est également retrouvé chez l'adulte, moins que pour le datura, des cas d'ingestion volontaire à des fins toxicomaniaques ou suicidaires. Une publication décrit un jeu qui avait lieu en Crète entre 1936 et 1956, où des jeunes adultes ingéraient délibérément des baies de belladone pour essayer leurs effets hallucinogènes. [28] [33] [160] [161] [162]

### *Parties impliquées dans les intoxications*

Ce sont surtout les grosses baies juteuses qui sont responsables d'empoisonnements. Les intoxications par les feuilles ou les tiges sont rares, d'autant que la plante sécrète une odeur peu engageante. Toutefois, les alcaloïdes franchissant facilement la barrière cutanée, l'application de jus de baies ou de cataplasmes de feuilles sur la peau peuvent induire des symptômes. [25] [31] [33] [136] [143]

Des cas d'intoxications après ingestion de chair ou de lait d'animaux consommant de la belladone mais résistants à ses effets (lapin, chèvre, rongeurs, oiseaux et escargots !) ont été vus, ainsi que des contaminations de plantes (consoude ou ortie avec des parties de belladone) et quelques intoxications avec du miel. [25] [27] [31] [33] [119] [136] [157] [162]

### *Manifestations cliniques*

La belladone ne renfermant pratiquement que de l'hyoscyamine et de l'atropine, l'action de la drogue totale se rapproche énormément de celle de l'atropine seule. Il a régulièrement été noté une **forte susceptibilité individuelle** à l'action de la drogue. La plante exerce une action paralysante du système nerveux parasympathique et provoque une symptomatologie **anticholinergique**, proche de celle des autres Solanacées mydriatiques mais avec une excitation corticale plus marquée (car elle contient moins de scopolamine). La symptomatologie apparaît rapidement après l'ingestion, 30 minutes à 2h plus tard. Un cas a été signalé, les symptômes survenant 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. [25] [27] [28] [31] [32] [136] [138] [143] [156] [157] [158]

Les quatre principaux symptômes sont : **rougeur de la face**, **sécheresse des muqueuses** et de la bouche associée à une soif intense et à des sensations de brûlures, **tachycardie sinusale** (120-150 battements/minute parfois) et une **mydriase bilatérale aréactive**. [25] [27] [28] [32] [33] [119] [143] [135] [156] [158]

D'autres symptômes anticholinergiques sont présents mais ne sont pas tous constants, qu'ils soient centraux ou périphériques. Les troubles du SNC surviennent souvent à plus fortes doses, avec un délire parfois qualifié de « furieux ». A terme, tremblements, convulsions, stupeur, coma et dépression respiratoire sont possibles conduisant à un arrêt cardiorespiratoire et au décès. Une phase dépressive avec hypothermie peut survenir avant le coma ou la mort. [25] [27] [28] [32] [33] [119] [135] [136] [138] [143] [156] [157] [158]

La symptomatologie peut être aggravée en cas de chaleur intense : l'inhibition de la sudation empêche ainsi la régulation corporelle de la température et peut conduire, plus rapidement, au coma et au décès. De plus, les enfants semblent plus susceptibles à l'hyperthermie, leur température corporelle commençant à augmenter entre 1 et 4h après l'ingestion et connaissant un pic d'intensité 6 à 8h après l'intoxication. [33] [119]

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. Les auteurs supposent que l'hypertension intracrânienne induite par l'intoxication soit 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. Plusieurs **présentations particulières** ont été publiées, notamment concernant rhabdomyolyse et pancréatite. Un cas d'hématome sous-dural a été signalé. Il a été traité par chirurgie et la guérison fut complète. [28] [156] [158] [159] [160]

### *Doses toxiques*

D'après quelques études, une baie compte 1 à 2 mg d'atropine. Sans tenir compte de la sensibilité individuelle, l'ingestion de 2 à 5 baies pourrait être fatale à un enfant et 10 à 20 baies pourraient l'être chez l'adulte. [25] [27] [28] [31] [32] [135] [143] [157]

### *Prise en charge de l'intoxication*

La prise en charge est similaire à celle du datura. Il faut **éliminer** les autres **diagnostics potentiels** et l'intoxication peut être évoquée devant des troubles du comportement associés à une mydriase intense et à une tachycardie, préférentiellement lors des mois d'été. La différence de la belladone d'avec les deux autres Solanacées mydriatiques peut toutefois être faite par **détection du scopolétole** par fluorescence sur un échantillon de tissu de la plante. [27] [32] [156] [157] [158] [161]

L'hospitalisation lors d'une intoxication à la belladone est vivement recommandée. La décontamination digestive serait efficace mais il n'est pas certain que, passé une heure, elle soit toujours utile. Une surveillance cardiaque et respiratoire doit être mise en place (risque de complications possibles) et le bilan biologique peut être surveillé, du fait des quelques cas de rhabdomyolyse et de pancréatite ayant eu lieu. [27] [32] [33] [119] [143] [156] [157] [158] [160] [161]

Le traitement le plus souvent mis en place est symptomatique. Théoriquement, les phénothiazines sont déconseillées par leur effet anticholinergique mais elles ont parfois été utilisées avec un certain succès à posologies moyennes. Une prise en charge spécifique peut être faite par la physostigmine pour des cas graves avec signes neurologiques ou cardiaques préoccupants. Elle donnerait également de bons résultats pour les intoxications de gravité moyenne. [27] [28] [32] [33] [119] [143] [156] [157] [158] [160] [161]

### *Evolution de l'intoxication*

En l'absence de prise en charge thérapeutique, un décès peut survenir à la suite d'un coma et d'une **paralysie respiratoire**, généralement au bout de 24h. Malgré tout, avec les moyens actuels, le pronostic de l'intoxication est généralement bon (mortalité < 2%). Une analyse entre 1966 et 1994 en Suisse avait dénombré 42 cas d'intoxication à la belladone et seulement 2 cas de convulsions et de coma. Aucun décès n'a été constaté. [33] [159] [162]

La mydriase et quelques troubles mictionnels peuvent persister pendant plusieurs jours (parfois jusqu'à dix jours !). Classiquement, le poison est éliminé de l'organisme en 72 à 96h et l'hospitalisation ne dure pas plus de quatre jours. Aucune séquelle n'est répertoriée à ce jour et les patients semblent ne garder que peu de souvenirs des actes effectués et des hallucinations vécues. [119] [159]

### *Statistiques d'intoxication*

Bien qu'elles soient systématiquement évoquées dans les ouvrages, les intoxications à la belladone sont rares. Sur nos cinq années d'études au CAPTV de Toulouse, entre 2012 et 2016, seulement deux cas ont été répertoriés. Comme signalé précédemment, la plupart des intoxications sont **accidentelles** et ont lieu chez les enfants, aux alentours du moins d'août. Cela correspond à la période de fructification de la plante, la baie étant la principale partie de plante absorbée. Nos deux cas, un adulte et un enfant (trois ans), ont été hospitalisés après ingestion de baies, l'un en septembre et l'autre en octobre. [31] [158] [162]

Les deux intoxiqués ont présenté des signes anticholinergiques. Pour l'enfant, le syndrome était modéré, avec mydriase, excitation et irritabilité. La dose ingérée était soupçonnée faible, les baies ayant été retirées de la bouche après avoir été mâchées. L'enfant a été placé sous surveillance et a pu rentrer chez lui trois heures plus tard après disparition des symptômes. Le cas de l'adulte fut plus grave (ingestion de sept baies) et il présenta quelques heures plus tard vertiges, troubles visuels et hallucinations. A son arrivée aux Urgences, il y avait sécheresse des muqueuses, mydriase, confusion, vasodilatation faciale, hypertension et tremblements fins. Il fut pris en charge par réhydratation, surveillance cardiaque et neurologique et passa deux jours en hospitalisation. Dans les deux cas, les signes cliniques régressèrent sans prise en charge symptomatique.

### **Utilisations thérapeutiques traditionnelles - Pharmacopées**

#### *Pharmacopée française et européenne*

La drogue est inscrite à la **liste I des substances vénéneuses** et faisait partie de la 10<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée française. On y retrouvait la poudre de belladone ainsi que la teinture et l'extrait. Anciennement, elle était employée dans le traitement des toux non-productives, de l'asthme, de la constipation, des spasmes digestifs et colopathies fonctionnelles, dans l'acidité gastrique et comme antalgique et antinévralgique. Actuellement, les usages sont rares, pour ne pas dire inexistant. L'extrait sec figure actuellement dans la 8<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée européenne. [27] [32] [136] [138]

*Belladonna* est utilisée en homéopathie dans le traitement des symptômes aigus associés à une fièvre élevée, une soif intense, une rougeur et une sécheresse des muqueuses et dans les douleurs battantes intervenant brusquement (otites, angines, rougeole, névralgies, convulsions fébriles à haute dilution). [32] [136]

### Pharmacopées étrangères

Au Maroc, les baies séchées seraient couramment utilisées pour faciliter le travail intellectuel et stimuler la mémoire. Elles sont également utilisées dans des pâtes euphorisantes et aphrodisiaques. [27]

Au Royaume-Uni, la teinture de belladone (dosée à 0,3 mg d'alcaloïdes par millilitre) reste utilisée pour soigner les spasmes gastro-intestinaux. [161]

### Espèces voisines et apparentées

Les autres espèces du genre (*Atropa pallidiflora* et *Atropa acuminata*) sont assez semblables à la belladone. Cependant, elles peuvent contenir jusqu'à 30% de scopolamine dans leurs feuilles, ce qui rend leur effet tout à fait différent, l'intoxication s'apparentant plutôt à celle de la jusquiame. [33] [119]

La mandragore (*Mandragora officinarum* L.), bien que différente, possède une histoire liée à celle de la belladone car les grecs les confondaient. [33] [119] [136] [138] [157]

Son nom vient du grec « mandra » signifiant étable et « aguros » pour nuisible. Son nom anglais, mandrake, dériverait de « man » (homme) et « dragon » (dragon), en référence aux propriétés magiques de la plante. Dans ses noms vernaculaires, on retrouve Main-de-



Photo 18 : mandragore (Adobe stock)

Gloire, Pommes du démon, Anthropomorphon ou Semi-homo. [33] [35] [118] [136] [138]

La mandragore possède une aire naturelle très localisée, dans l'ouest de l'ex-Yougoslavie et dans le Nord-Est de l'Italie et la Sicile et **n'existe pas en France** à



Photo 17 : fruits de la mandragore (Adobe stock)

l'état spontané. C'est une herbe vivace à grandes et larges feuilles ovales, brièvement pétiolées et groupées en rosette, distinctement côtelées sur la face supérieure. L'odeur est désagréable et la grosse racine bi ou tri-bifurquée peut atteindre 60 cm de longueur et rappelle, d'assez loin, un corps humain. Ses fleurs peuvent être blanches, bleues, rouges ou violacées et sont solitaires et campanulées. Elles produisent des baies jaunes de la forme d'un petit citron vert. [33] [35] [118] [136] [138]

La racine de la mandragore et toutes ses parties renferment les mêmes alcaloïdes que la belladone, avec environ 0,4% d'alcaloïdes totaux. Son intoxication produit une symptomatologie proche de celle de la belladone (signes anticholinergiques) mais est moins toxique. Elle était utilisée par les grecs et les byzantins pour ses propriétés soporifiques et anesthésiques au cours d'opérations chirurgicales mais aussi au Moyen-âge pour divers usages de sorcellerie (filtres d'amour, breuvages pour prédire l'avenir, envoûtements etc.). Elle a eu plusieurs rituels d'arrachage car l'on pensait qu'elle émettait un cri mortel lorsqu'on la déterrait. Dans la Bible (30 : 14-19), la mandragore aurait permis à Rachel d'enfanter d'un fils. Elle entrait dans la composition de la Thériaque et passait pour engourdissante, efficace contre les insomnies, les maux de tête, morsures de serpents, dans le traitement de l'arthrite, de la goutte, des rhumatismes, de la stérilité etc. [32] [33] [35] [118] [136] [138]

### **Confusions**

Les fruits de la belladone, noirs luisants et posés sur un calice étoilé, sont parfois confondus avec des myrtilles (dont la baie est mate et bleutée), avec du cassis (dont les fruits poussent en grappe) ou bien avec de grosses cerises noires (qui possèdent un long pédoncule). [31] [33] [138] [157] [160]

## 4. Fiche toxicologique – *Hyoscyamus niger*

### Éléments de botanique

#### *Nom scientifique*

*Hyoscyamus niger* L. [27] [32] [33] [120] [138] [143]

#### *Nom(s) vernaculaire(s)*

**Français :** ([27] [28] [33] [136] [138] [143])

Jusquiame noire, Herbe aux engelures, Fève à cochon, Main-du-Diable, Herbe à la teigne, Mort aux poules, Potelée, Herbe aux chevaux.

**Anglais :** ([27] [28] [35] [36] [120] [143])

Henbane, Black henbane, Fetid nightshade, Jupiter-bean, Devil's eye, Stinking nighshade.

#### *Description morphologique*

La jusquiame noire est une plante herbacée annuelle (variété *annua*) ou bisannuelle (variété *biennis*), pouvant atteindre jusqu'à 80 cm de hauteur et possédant une racine pivot puissante, épaisse et charnue. Elle est couverte de poils, visqueuse et dégage une odeur forte et désagréable.

[27] [28] [31] [32] [33] [36] [120] [136] [138] [143] [163]

La tige est robuste, dressée, creuse et subcylindrique. Elle peut être simple (*annua*) ou ramifiée (*biennis*) et porte des feuilles alternes, simples et non stipulées. Elles sont molles, ovales-allongées (25 cm x 5-7 cm), aux bords irréguliers,



Photo 19 : feuilles pubescentes et visqueuses de la jusquiame noire



Photo 20 : jusquiame noire (Adobe stock)

découpées en deux à cinq lobes triangulaires inégaux et d'une couleur gris-vert. Pétiolées à la base de la tige et disposées en rosette, elles deviennent sessiles ou légèrement embrassantes (sur la moitié de la tige) et cordiformes en haut de la tige. Le limbe est fortement pubescent et visqueux sur les deux faces de la feuille,

notamment au niveau des nervures principales. La nervure médiane est très développée et les nervures latérales de la feuilles forment un angle prononcé avec la nervure principale et se poursuivent jusqu'au sommet des lobes. Les vaisseaux de la feuille sont proéminents sur le dessus et déprimés sur le dessous. [27] [31] [32] [33] [120] [136] [138] [143] [163]

Elle porte au sommet des tiges des fleurs pubescentes, courtement pédonculées,



Photo 21 : fleur de jusquiame noire

groupées en une cyme scorpioïde dense unilatérale à l'aisselle d'une grande bractée. Elles sont d'un jaune pâle, délicatement veinées d'un réseau pourpre ou noir-violacé, plus rarement unicolore (jaune) et la gorge interne est de couleur pourpre foncé, autrefois évoquée comme « l'œil du Diable ». Le calice gamosépale, à cinq sépales velus et visqueux persistants, entoure la corolle à cinq pétales soudés en cloche, subrégulière

(actinomorphie incomplète) et à lobes arrondis. Les étamines sont insérées sur le tube de la corolle et le gynécée comprend deux carpelles. La floraison a lieu entre juin et septembre, la variété bisannuelle fleurissant plus tôt. [27] [28] [31] [32] [33] [36] [120] [136] [138] [143] [163]

Le fruit est une capsule biloculaire rigide, appelé pyxide et s'ouvrant par un couvercle. Le calice persistant accru, durci et à cinq



Photo 22 : sépales accrescents autour du fruit

dents épineuses, ressemblant à une couronne, entoure la pyxide, fortement renflée vers le pédoncule et semblable à une tulipe de 1,5 à 2 cm. Les pyxides sont alignées sur la tige et hérissées vers le haut. [27] [28] [32] [33] [120] [136] [138] [143] [163]



Photo 23 : alignement des pyxides sur la tige (Adobe stock)

A maturité, l'opercule se soulevant, la pyxide libère entre 200 et 350 graines noires ; un plant de jusquiame noire fournissant en moyenne 10 000 graines. Elles sont triangulaires, très petites (1 mm environ) et possèdent une surface réticulée visible à la loupe, leur donnant l'aspect d'éponges naturelles. [27] [28] [33] [120] [136]



Photo 24 : graines de jusquiame

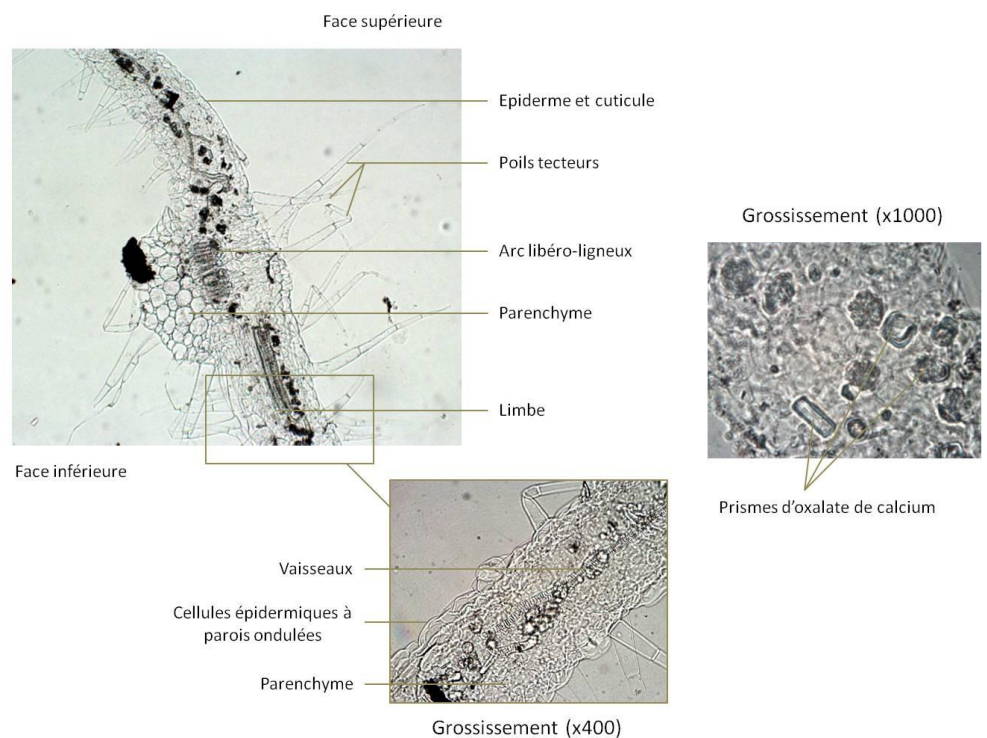
### Description anatomique

La coupe transversale de la feuille de jusquiame présente une nervure saillante à la face inférieure et presque plane à la face supérieure. Il est retrouvé, de la face supérieure à la face inférieure :

- Un épiderme à cellules épidermiques cuticularisées, surmonté de nombreux poils tecteurs pluricellulaires unisériés, le plus souvent fragmentés et accompagnés de poils sécréteurs de plusieurs types (parois minces, lisses et pied court unicellulaire, long pluricellulaire à tête claviforme bi- ou pluri-cellulaire).
- L'arc libéro-ligneux est porté par un parenchyme à grosses cellules arrondies laissant entre elles des lacunes
- L'épiderme inférieur porte également des poils tecteurs et sécréteurs, accompagné de stomates (plus présentes qu'à l'épiderme supérieur) anisocytiques et anomocytiques.

La jusquiame noire est une plante riche en oxalate de calcium, visible uniquement autour de la nervure et accompagné de prismes distinctifs (5 à 20  $\mu\text{m}$ ), localisés sous l'assise palissadique du limbe. Le mésophylle asymétrique ne possède qu'une assise

de cellules palissadiques et quatre à cinq assises pour son parenchyme lacuneux. Des vaisseaux annelés ou spiralés y sont visibles, à côté des faisceaux conducteurs des nervures secondaires.



Document 32 : coupe transversale d'une feuille d'*Hyoscyamus niger* et montage dans de l'hydrate de chloral (x100)

### *Répartition géographique et biotope*

Les origines de la jusquiame noire sont floues, entre l'Asie et l'Europe. Indigène des climats tempérés, elle est disséminée dans tout l'hémisphère nord (Europe, bassin méditerranéen, Asie centrale et occidentale etc.) et peut pousser jusqu'à 1 100m d'altitude. En France, c'est une plante peu commune. Elle affectionne les sols sablonneux et enrichis en azote et est retrouvée dans des terrains vagues, talus, décombres, au bout des chemins pierreux, dans les cimetières ou les friches, parfois autour des maisons de villages. [27] [32] [33] [36] [120] [136] [138] [143]

### *Histoire de la jusquiame noire*

Le nom de la plante, *hyoscyamus*, vient du grec « hyos » signifiant cochon et de « kyamos » voulant dire haricot ou fève. En effet, les cochons sont supposés manger sans problèmes les pieds de jusquiame noire, semblables à des plants de fèves. Le nom anglais, henbane, signifie littéralement tue-poule (hen = poulet et bana = meurtrier). [35] [120]

Les légendes grecques racontaient que les âmes des morts, errant à l'entrée du domaine d'Hadès, portaient des colliers de jusquiame pour mettre en garde les vivants. Elle était utilisée par les médecins grecs et byzantins comme sédatif pour les insomnies, comme antispasmodique et en cataplasme pour les douleurs. Au Moyen-âge, la jusquiame était utilisée pour pratiquer la sorcellerie et aurait fait partie des herbes favorites d'Hécate, maîtresse en sorcellerie et déesse grecque des morts. Elle était aussi inhalée pour soulager les douleurs dentaires et ses racines utilisées en collier pour les poussées dentaires des enfants. Jusqu'au 17<sup>ème</sup> siècle, les brasseries en cultivaient afin de renforcer d'extrait de graines les sensations de l'alcool dans les bières trop « légères ». [32] [33] [35] [36] [120]

La plante a souvent été utilisée de manière malveillante. Il semblerait que l'empoisonnement du marquis Gonzago à la jusquiame, à la fin du XVI<sup>ème</sup> siècle, ait constitué un modèle historique pour le meurtre décrit par Shakespeare dans Hamlet, quand le père de ce dernier meurt du poison versé dans l'oreille. A la cour du Roi Soleil, la plus célèbre des empoisonneuses, Catherine Voisin, affectionnait tout particulièrement la plante et s'en servit pour commettre de nombreux crimes avant d'être brûlée vive. En 1910, le Dr Crippen se procura des graines pour empoisonner sa femme et, lors de la Seconde Guerre Mondiale, les alcaloïdes de la jusquiame furent utilisés comme sérum de vérité. [33] [36] [120] [136]

## Constituants chimiques

### *Espèces chimiques et concentrations*

La jusquiame est particulièrement riche en substances minérales (18-20%) et son odeur nauséabonde proviendrait de la tétraméthylputrescine qui servirait à attirer les insectes pollinisateurs. Elle contient également 15 à 20% d'huile, sa teneur en flavonoïdes (rutoside) semble plus importante que chez les autres Solanacées mydriatiques et une dizaine de composés ont été isolés de ses graines (acide vanillique, sistostérol, glycérol, calystegines, withanolides, saponines etc.). Le scopolétole serait également présent en très faibles quantités. [27] [32] [36] [120] [154]

La jusquiame contient, comme les autres Solanacées mydriatiques, de l'**hyoscyamine** et de la **scopolamine**. L'hyoscyamine est l'alcaloïde majoritaire mais le pourcentage de **scopolamine** est très important, représentant **25 à 40% du total** (ce qui est bien supérieur à sa teneur chez le datura et la belladone). [27] [28] [31] [32] [33] [35] [120] [136] [138] [143]

Des trois Solanacées mydriatiques, la jusquiame noire est la moins riche en alcaloïdes totaux : 0,04 à 0,15%. Tous ses organes sont toxiques et renferment des alcaloïdes mais ce sont les **graines** (0,3%) qui en renferment le plus. Les racines comprennent 0,08% d'alcaloïdes totaux et les feuilles 0,17%. La cuisson et le séchage de la plante ne réduisent pas sa teneur en alcaloïdes. [27] [28] [31] [32] [33] [120] [136] [143]

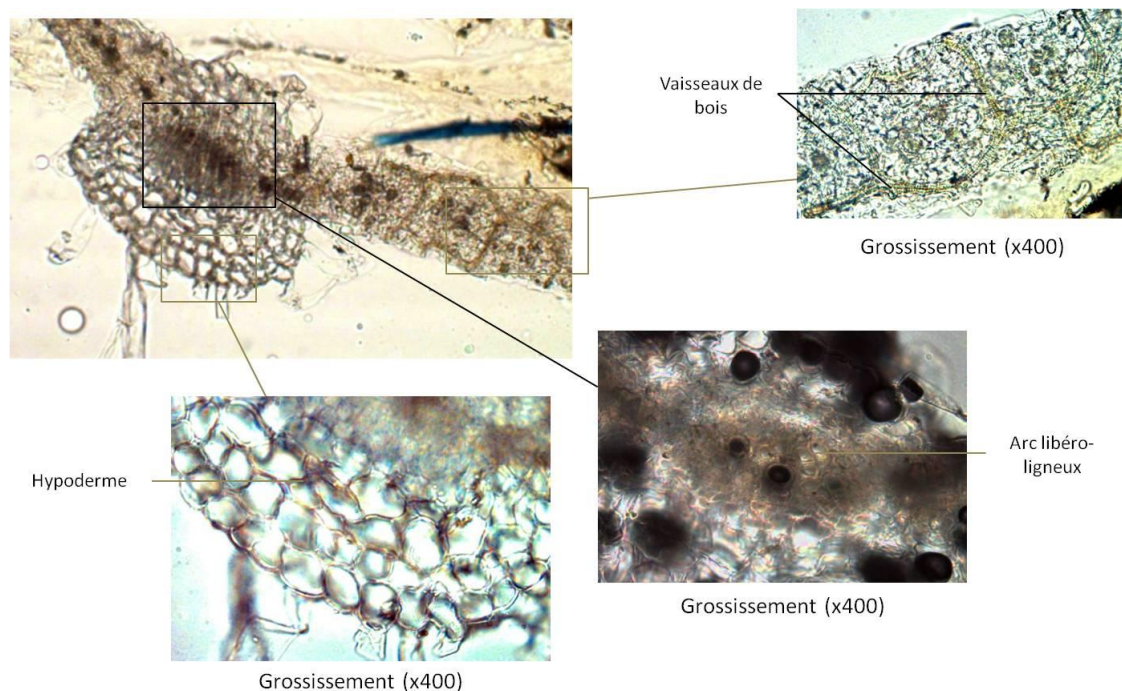
### *Etude histochimique*

La coloration au réactif de Dragendorff de la feuille a permis de mettre en évidence une coloration bien présente au niveau des vaisseaux du limbe, de l'arc libéro-ligneux de la nervure médiane ainsi qu'au niveau de l'épiderme inférieur et de l'hypoderme. Les poils épidermiques ne se sont pas colorés.

La coupe transversale provient d'une feuille de jusquiame qui avait fleuri et était en pleine fructification, même si sa taille était globalement petite.



Document 33 : coupe transversale d'une feuille d'*Hyoscyamus niger* (témoin Dragendorff négatif) (x100)



**Document 34 : coupe transversale d'une feuille d'*Hyoscyamus niger* et révélation des alcaloïdes par le réactif de Dragendorff (x100)**

## Toxicologie

### *Circonstances d'intoxication et parties impliquées*

Les intoxications involontaires à la jusquiame noire sont exceptionnelles et sa toxicité, réelle, n'est que rarement observée, les graines étant les seules parties de la plante vraiment riches en alcaloïdes. Les récits d'intoxications sont souvent anciens. Son odeur fétide et son aspect visqueux repoussent le consommateur accidentel ! Les confusions alimentaires surviennent souvent chez les enfants en recherche de nourriture et sont extrêmement rares dans nos pays. Quelques cas de « crises de folie passagère » ont été décrits chez les nomades sahariens, qui consomment des sauterelles friandes de jusquiame. De même, caprins, ovins et gazelles auraient la possibilité de brouter sans dommage les jusquiames mais il semblerait que leur chair soit toxique par la suite. [27] [31] [32] [33]

Des intoxications volontaires chez des adolescents, dans un contexte toxicomanogène, ont été plusieurs fois rapportées, dans différents pays. Des intoxications peuvent également être signalées, que ce soit lors de l'usage traditionnel de la plante ou bien lors de son utilisation dans un but criminel. [27] [28] [33] [120] [164]

Toutes les parties de la jusquiame sont utilisées lors des intoxications volontaires. Les confusions concernent le plus souvent les feuilles et les racines. [33] [120]

### *Manifestations cliniques*

La jusquiame possède une action **parasympholytique** (anticholinergique), se rapprochant de celle du datura ou de la belladone mais avec une **action dépressive du SNC** marquée, du fait de sa teneur importante en scopolamine. [31] [32] [33] [120] [138] [143]

Le tableau clinique associe un ou plusieurs signes anticholinergiques, les plus fréquents étant la **mydriase**, **l'érythrose faciale**, **l'agitation** et les **hallucinations**, à plus fortes concentrations. On retrouve nausées, vomissements, sensation de brûlure buccale par sécheresse, somnolence, tremblements, rétention urinaire, amnésie, tachycardie puis agitation, hallucinations, convulsions, hyperthermie et coma avec paralysie respiratoire et décès aux fortes doses (excitation centrale). Une application ou un contact avec la plante peut provoquer éruptions cutanées et démangeaisons. [27] [28] [33] [120] [136] [138] [143]

Une symptomatologie inhabituelle s'est présentée chez une femme de 34 ans, ayant ingéré une forte dose de teinture de jusquiame. Après une sensation de brûlure dans les membres, il y a eu une incapacité à les bouger pendant près de six jours. La récupération a ensuite été totale. [120]

### *Doses toxiques*

Les doses toxiques sont très peu précisées. Le seul exemple disponible est que la consommation de quatre fleurs chez un jeune enfant aurait conduit à des manifestations cliniques (mais sans détail supplémentaire). [120] [143]

### *Prise en charge de l'intoxication*

La prise en charge de l'intoxication à la jusquiame noire ressemble celle des intoxications aux autres Solanacées mydriatiques. Le diagnostic de l'intoxication est basé sur la **clinique**, sur l'histoire de l'intoxiqué et sur le contexte dans lequel il a été trouvé. Les **diagnostics différentiels** sont à évoquer. [27] [33] [120] [143]

La décontamination peut théoriquement être pratiquée dans les 48h suivant l'ingestion car l'intoxication anticholinergique ralentit le temps de transit. Cependant, l'efficacité d'un lavage gastrique ou du charbon activé n'est pas clairement établie. [120]

Le traitement entrepris est essentiellement symptomatique. Une restriction physique a été évoquée dans une publication afin de prévenir la rhabdomyolyse. La physostigmine est réservée, en principe, aux cas graves avec des signes neurologiques ou cardiaques

préoccupants. Certains auteurs défendent toutefois une utilisation précoce ainsi que dans le cadre d'une intoxication modérée. [27] [28] [120]

#### *Evolution de l'intoxication*

L'intoxication à la jusquiame noire est le plus souvent de **bon pronostic**. Le nombre de décès suite à une intoxication est très faible. [33] [120]

Comme pour les autres Solanacées mydriatiques, l'élimination des alcaloïdes prenant au moins 24h, la mydriase peut persister pendant quelques jours et une amnésie de l'évènement est assez fréquente. Des troubles de la mémoire à court terme ne seraient pas impossibles pendant quelques temps. [120] [136]

#### *Statistiques d'intoxication*

La jusquiame noire est peu répandue, ne donnant lieu en France qu'à peu d'intoxication. Cette intoxication est encore moins fréquente que celle à la belladone et n'a pas été répertoriée pendant nos cinq années d'études au CAP de Toulouse, entre 2012 et 2016. Dans d'autres pays, en Iran par exemple, l'intoxication est plus fréquente. Entre 1981 et 1991, la jusquiame représentait 1,6% des cas d'appels pour intoxications par les plantes, soit environ 900 cas sur 56 000 empoisonnements par les plantes. La majorité des intoxiqués étaient des enfants, de sexe masculin. La plupart des intoxications avaient eu lieu pendant le printemps et les principales manifestations étaient des hallucinations et convulsions. Les données temporelles coïncident avec d'autres rapports de CAP où la plupart des cas surviennent entre mai et juin. Quelques cas mortels ont été relevés en Turquie, lorsque des enfants mangèrent les feuilles qu'ils pensaient comestibles. [33] [120] [143] [162]

En Turquie, sur une étude d'un an entre 1982 et 1983, une proportion importante d'intoxications avait lieu dans un but hallucinogène (65%), sachant que pour certains, cette ingestion n'était pas la première. [120]

### **Utilisations thérapeutiques traditionnelles - Pharmacopées**

#### *Pharmacopée française et européenne*

La jusquiame est inscrite à la 10<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée française, avec la poudre (teneur en alcaloïdes entre 0,05 et 0,07%) et la teinture de jusquiame (teneur en alcaloïdes entre 0,009-0,011%). Elle était employée, jusqu'au début des années 90, comme

antispasmodique, sédatif, antiasthmatique, analgésique local, antinévralgique et antiparkinsonien. De nos jours, elle est très peu utilisée. [27] [32] [136] [138]

La jusquiame noire est déconseillée pendant la grossesse : les alcaloïdes traverseraient la barrière placentaire et le fœtus est sensible à la tachycardie et l'hyperthermie provoquée chez la mère. Elle n'est pas conseillée en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle ou de troubles prostatiques (comme tous les anticholinergiques). [120]

*Hyoscyamus* est un remède homéopathique contre l'insomnie chez les enfants nerveux, suite à une émotion de peur ou de jalousie et est également utilisée dans le traitement des toux spasmodiques. [136]

Des études plutôt récentes ont montré des propriétés anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique de la jusquiame sur des modèles animaux. L'extrait de graine aurait également montré des propriétés hypotensives, cardiosuppressives et vasodilatatrices. Mais ces propriétés ne semblent pas liées aux alcaloïdes tropaniques. [120]

#### *Pharmacopées étrangères*

Dans la médecine traditionnelle chinoise, la jusquiame est utilisée dans le traitement des douleurs gastriques, de la toux, des psychoses maniaques, des douleurs névralgiques et dans la prémédication à l'anesthésie pour réduire les sécrétions bronchiques et la bradycardie causée par l'anesthésie. Les médecins du Tibet l'utilisent également pour soulager les douleurs gastriques et comme antihelminthique, anti-tumoral et fébrifuge. La médecine ayurvédique l'emploie comme antiparkinsonien. [120]

En Afrique du Nord, la jusquiame est très réputée. Les feuilles ou les graines sont préparées en infusion ou en macération pour usage externe, pour traiter hémorroïdes, mycoses, pédiculoses, douleurs dorsales et crampes musculaires. L'application directe d'une feuille est parfois utilisée pour traiter les plaies récentes et les atteintes oculaires. En revanche, l'absorption de décoctions de feuilles ou de poudre de graines peut parfois causer des intoxications. [27]

En Iran, c'est une plante très utilisée : addiction à l'opium, bronchite chronique, désordres psychosomatiques, tremblements, insomnies, douleurs neuropathiques et abdominales, épilepsie et, localement, pour les douleurs oculaires ou dentaires. [120]

## Espèces voisines et apparentées

Le genre *Hyoscyamus* comprend une vingtaine d'espèces, dont la jusquiame blanche (*Hyoscyamus albus* L.) et la jusquiame d'Égypte (*Hyoscyamus muticus* L.), les plus connues. [27] [120]

La **jusquiame blanche** n'est présente que dans le sud de la France et en Afrique du Nord. Elle pousse sur des terrains nitrophiles exposés au soleil, dans les fissures des vieux murs et les rochers du bord de mer. C'est une plante très velue et visqueuse, mesurant jusqu'à 50 cm de haut,



Photo 25 : jusquiame blanche (Adobe stock)

avec des feuilles molles **toutes pétiolées**, ovales-orbiculaires, à marge sinuée dentée. Ses fleurs possèdent un calice très velu et ont une corolle irrégulière jaune pâle avec la gorge veinée de vert clair. Les pyxides de la jusquiame blanche sont **peu renflées** et comprennent une centaine de petites graines réniformes à surface réticulée. La jusquiame blanche a parfois été utilisée pour falsifier des lots de jusquiame noire séchée. Son intoxication est rare et similaire à celle de l'empoisonnement à la jusquiame noire. [36] [136] [138] [143] [163]

La **jusquiame d'Égypte** est commune au Sahara et au Proche et Moyen-Orient. Sa corolle est blanchâtre, d'un violet noir dans le haut du tube. Elle possède des étamines en partie violacées et **agglutine le sable**. C'est une jusquiame bien plus toxique que la noire, avec un pourcentage d'alcaloïdes compris entre 0,7 et 1,5% dans la plante entière. Elle est tristement célèbre pour avoir mis fin à la mission Flatters qui, en 1881, étudiait le trajet du transsaharien au Hoggar. Les Touareg l'auraient utilisée dans une oasis au pied de la falaise tassilienne pour éliminer les membres de la mission. [27] [120] [143]



Photo 26 : jusquiame d'Égypte (kykeonplants.mysimplestore.com)

## Confusions

Les confusions sont rares et souvent liée aux feuilles de la jusquiame, que certains consomment en légumes. Il a été signalé des confusions de la racine avec du persil, du salsifis noir ou de panais. [31] [33] [143]

## 5. Fiche toxicologique – *Nicotiana tabacum*

Cette monographie sera particulière : comme nous le verrons, peu de personnes s'intoxiquent au tabac en tant que plante. Ce sont surtout ses **produits dérivés** (cigarettes, mégots, cigares ; essentiellement depuis des cultivars de *Nicotiana tabacum* mais *Nicotiana rustica* pouvant être utilisée) qui sont impliqués dans les intoxications. Un point sera donc fait sur l'intoxication à la plante, à ses produits dérivés et les cigarettes électroniques et produits de sevrage tabagique seront évoqués. [32]

### Éléments de botanique

#### *Nom scientifique*

*Nicotiana tabacum* L. [32] [33] [138]

#### *Nom(s) vernaculaire(s)*

**Français** : ([32] [33] [138])

Tabac, Grand tabac, Tabac de virginie, Herbe à l'ambassadeur, Nicotiane, Herbe à la reine, Herbe du grand prier, Herbe de Sainte-Croix.

**Anglais** : ([33] [114] [115] [166] [168])

Tobacco.

#### *Description morphologique*

Le tabac est une plante annuelle pouvant mesurer jusqu'à 3 mètres, à tige simple ou peu ramifiée. Elle est couverte de poils sécréteurs, particulièrement présents au niveau des feuilles et du calice. [32] [33] [138]



Photo 27 : plant de tabac



Photo 28 : feuilles de tabac

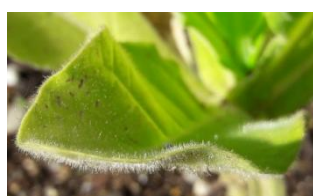


Photo 29 : pubescence des  
feuilles de tabac

Les feuilles du tabac sont entières, elliptiques

et lancéolées et peuvent mesurer jusqu'à 60 cm de longueur. Elles sont alternes, sessiles (ou légèrement pétiolée en partie inférieure) et les feuilles supérieures embrassent quelque peu la tige. [32] [33] [138]



Photo 30 : fleur de tabac (Adobe stock)

Les corolles surplombent le calice accrescent en forme de cloche. [32] [33] [138]



Photo 32 : fruit et graines de tabac

Le fruit du tabac est une capsule biloculaire, ovale-oblong et s'ouvrant par deux valves. Elle renferme de nombreuses graines rondes, marronnées et minuscules : on pourrait en placer 18 000 dans un dé à coudre ! [33] [138]

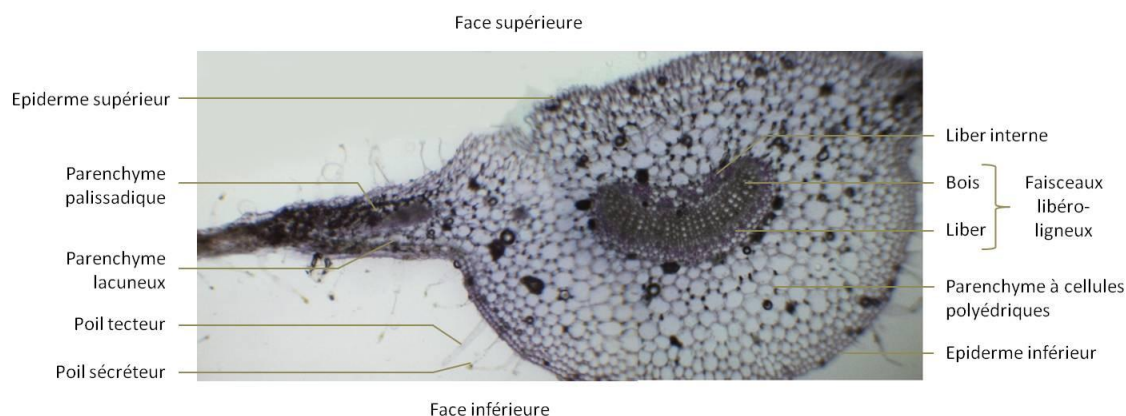


Photo 31 : panicule de capsules

### Description anatomique

La coupe transversale d'une feuille de tabac présente une nervure médiane proéminente à la face inférieure et plane à la face supérieure. Il est retrouvé les structures suivantes, de la face supérieure à la face inférieure :

- L'épiderme supérieur, pilifère, est constitué d'une assise de cellules isodiamétriques à parois celluloses minces
- Un hypoderme cellulosique
- Le parenchyme comprend des cellules polyédriques qui laissent entre elles des méats. On y retrouve quelques cellules à sable d'oxalate de calcium



Document 35 : coupe transversale d'une feuille de *Nicotiana tabacum* dans du carminoverte aluné (x40 ; assemblage de clichés)

- Le système conducteur, en arc libéro-ligneux ouvert est constitué par la superposition d'un liber interne (caractéristique des Solanacées), d'un bois secondaire et d'un liber secondaire dans des rayons libériens cellulotiques unisériés.

- L'épiderme inférieur porte de nombreux poils, plus abondants qu'à l'épiderme supérieur.

Les poils portés par les épidermes sont de deux types : il y a de grands poils tecteurs pluricellulaires effilés et des poils sécréteurs à pied pluricellulaire, courts ou longs, unisériés et présentant une tête globuleuse cloisonnée transversalement, où des sécrétions nicotiques jaunes sont présentes.

Le mésophylle de la feuille, riche en cellules à sable d'oxalate de calcium est hétérogène et asymétrique.

#### *Répartition géographique et biotope*

Le tabac est originaire d'Amérique tropicale et a conquis le monde. Cultivé sous contrôle des Etats, il est **rarement spontané** de nos jours. La culture du tabac concerne plus de 100 pays mais six d'entre eux engendrent les  $\frac{2}{3}$  de la production mondiale (Chine, Brésil, Inde, Etats-Unis, Malawi et Indonésie). [33] [114] [115] [138]

#### *Histoire du tabac*

En Amérique du Sud, le tabac était fumé, prisé ou chiqué mais également employé comme plante médicinale aux vertus calmantes ou comme plante magique au cours de cérémonies. Lorsqu'il aborda Cuba, Colomb découvrit les habitudes de ses habitants et ramena le tabac, semé en Europe par Thévet en 1556 et initialement utilisé comme médicament. Jean Nicot, ambassadeur français à Lisbonne, le conseilla à Catherine de Médicis pour soigner ses migraines et la plante devint rapidement consommée pour un usage plaisant (prise, mâchée et plus tard, fumée). Malgré les excommunications pour son usage, sa consommation se généralisa et l'on raconte que cinq moines, pour avoir fumé pendant l'office, furent emmurés vivants en 1692 ! [32] [33] [34] [138]

La culture du tabac se développa en France, à tel point qu'un monopole fut créé en 1674 par Colbert et que l'affaire était rentable pour le Roi Soleil, qui touchait de consistantes commissions. L'emploi du tabac devint un réflexe social, encouragé par la présentation favorable au sein du corps médical et progressant jusqu'aux trente glorieuses. La cigarette

remplaça petit à petit la pipe et devint un symbole de modernité et d'émancipation pour les dames. Dans les années 70, le tabac change d'image, des études montrant un lien entre diverses pathologies et sa consommation. La cigarette est interdite de publicité, le mécénat est banni et l'interdiction de fumer dans les lieux publics est votée. Pour abaisser son usage, l'Etat met en place le paquet neutre, augmente son prix, un forfait de 150 euros/an pour les substituts nicotiniques est instauré et, actuellement, quelques dispositifs de sevrage sont remboursés. Malgré tout, son usage ne régresse que très lentement. [32] [34]

## Constituants chimiques

### *Espèces chimiques et concentrations*

Le tabac contient des alcaloïdes, dont le principal est la **S(-)-nicotine**, qui est accompagnée de faibles quantités d'autres alcaloïdes structuralement proches (anabasine, nor nicotine ou l'anatabine). Ils ont tous une action globalement similaire. [32] [33] [138]

Les feuilles du tabac sont riches en glucides (40%) avec de l'amidon, pectine, cellulose et sucres solubles, ainsi qu'en protéines et en acides organiques (15-20%). [32]

La teneur en alcaloïdes du tabac est **très variable**, selon les pratiques de culture et la variété. Il semblerait que l'ensoleillement, la sécheresse et la chaleur jouent également un rôle dans la synthèse de la nicotine. Le rendement en alcaloïdes est plus élevé pendant la période de végétation et diminue avec le vieillissement de la plante. [32] [154]

La nicotine est présente dans **tous les organes** de la plante. En moyenne, la feuille et la tige contiennent entre 0,5 et 8% de leur poids en alcaloïdes. Chez *Nicotiana rustica*, certains variétés peuvent aller jusqu'à 18% de leur poids sec ! [32] [33] [117]

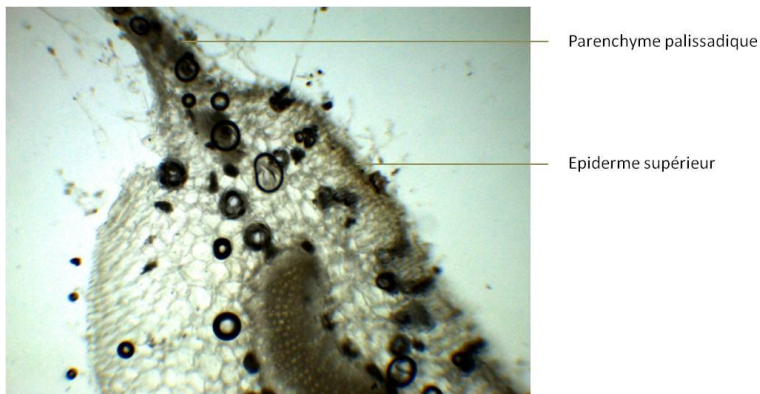
### *Etude histochimique*

La mise en évidence des alcaloïdes par le réactif de Dragendorff sur une coupe transversale d'une feuille de tabac a mis en évidence une faible coloration au niveau de l'épiderme supérieur de la nervure médiane et du parenchyme palissadique du limbe. Les poils sécréteurs n'ont que très faiblement réagit au niveau de leur tête.



Document 36 : coupe transversale d'une feuille de *Nicotiana tabacum* (témoin Dragendorff négatif) (x40)

Si nos localisations concordent avec les données retrouvées dans la bibliographie, la faible teneur de la feuille et de ses poils en alcaloïdes peut s'expliquer de plusieurs manières.



Document 37 : coupe transversale d'une feuille de *Nicotiana tabacum* et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40)

Le plant de tabac sur lequel la feuille a été récoltée était âgé, il avait déjà fructifié. De plus, les alcaloïdes semblant se former en présence de chaleur, les températures n'ont peut être pas été suffisamment

élevées afin d'obtenir une bonne production en nicotine. Enfin, la culture du tabac au Jardin Botanique Henri Gaussen est, de manière globale, difficile à mettre en œuvre.

## Toxicologie

### *Circonstances d'intoxication*

Les intoxications par **méprise** comme l'absorption d'une infusion de tabac ou la consommation de feuilles fraîches en légumes sont **extrêmement rares**. Des intoxications lors d'une utilisation médicinale existent mais sont peu nombreuses. Un cas d'intoxication sévère a été reporté chez un enfant de 8 ans, après application topique d'un remède traditionnel indien à base de tabac, sur des plaques d'eczéma. [31] [33] [169]

De nombreux cas d'ingestion par des jeunes enfants de tabac à fumer, de cigarettes, pastilles de sevrage etc., sont répertoriés chaque année et, plus rares, des cas accidentels d'intoxication ont aussi été relevés chez les adultes fumant avec des plaies dans la bouche (après extraction dentaire par exemple). L'augmentation des cas d'intoxication par les liquides de cigarettes électroniques inquiète actuellement les autorités de santé. Les expositions sont la plupart du temps accidentelles mais quelques cas volontaires d'intoxication (à visée suicidaire surtout) sont observés. L'absorption transcutanée de solutions de nicotine ou l'usage inapproprié de dispositifs médicaux de sevrage tabagique sont également des causes d'intoxications. [31] [33] [117] [166] [171] [172]

Le tabac peut également causer chez les travailleurs du tabac la **maladie du tabac vert** (partie II.1.1.3.2.5.2.). [31][33] [112] [114] [115]

### *Manifestations cliniques*

La toxicité des tabacs est liée à la présence de nicotine et l'intoxication qui en résulte est identique à celle de la nicotine pure. Après une stimulation centrale avec nausées,

vomissements, l'augmentation des doses conduit à une accélération du tonus intestinal, hypersudation, salivation, confusion, faiblesse, tachypnée, tachycardie et vasoconstriction. L'action ganglioplégique de la molécule provoque ensuite convulsions, léthargie et une paralysie respiratoire conduisant au décès par arrêt cardiaque dans des délais brefs (60 minutes) à fortes doses. [31] [32] [33] [112] [117] [138] [165] [168] [169] [170] [173]

L'apparition des symptômes, lors d'une intoxication à la plante ou de l'absorption d'un produit pour cigarette électronique, est généralement rapide. L'ingestion de cigarettes produit des symptômes dont la rapidité de survenue semble dépendre de la mastication. Les symptômes les plus retrouvés, toutes intoxications nicotiques confondues, sont des **vomissements**, une **tachycardie** et une **agitation**. [31] [117] [169] [170] [173]

### *Doses toxiques*

Les doses toxiques varient en fonction de l'accoutumance de la personne : 60 mg de nicotine est potentiellement létal, des signes toxiques pourraient apparaître dès l'ingestion de 2 à 5 mg mais ces doses sont augmentées pour les fumeurs, habitués à la toxicité de la molécule. Les données sur les parties de plante sont inexistantes. [32] [33] [166] [170]

On estime classiquement que l'ingestion de **deux cigarettes** chez l'enfant peut déclencher des **signes cliniques graves** et qu'une ingestion de plus d'un cm de cigarette est susceptible de provoquer des symptômes. En effet, une cigarette peut contenir entre 8 et 20 mg de nicotine (cependant, le fumeur n'en absorbe qu'un milligramme) et un cigare pourrait en contenir 10 à 50 fois plus. La dose pouvant être létale pour un enfant est estimée à 1 mg/kg de poids corporel et l'ingestion d'un seul milligramme chez un jeune enfant peut être suffisante pour causer nausées ou vomissements. [117] [165] [168]

Les **macérations** de tabac seraient encore **plus toxiques** que les cigarettes seules (nicotine lentement libérée dans l'estomac). Le tabac alcalin (cigares, pipes et tabac à priser) semble plus absorbé dans le tube digestif et donc serait plus toxique en prise orale que l'ingestion de cigarettes, qui serait relativement plus acide. Pour les cigarettes électroniques, l'ingestion d'une cuillère à café (5mL) d'une cartouche dosée à 1,8% (18 mg/mL) pourrait être létale pour un adulte (90 mg). [33] [170]

L'intoxication par un patch appliqué sur la peau provoquerait une symptomatologie dès 0,1 mg/kg de poids corporel pour les personnes non-habituées et toute plaie élève le passage transcutané. Le pic de concentration est estimé 3 à 6h après la pose du patch. [169]

### *Prise en charge de l'intoxication*

La prise en charge de l'intoxication à la nicotine doit être faite **rapidement**, du fait de sa toxicité. Les patients ayant ingéré volontairement de la nicotine ou présentant des symptômes autres que des vomissements ou des enfants ayant ingéré plus d'une cigarette ou de trois mégots doivent être vus par un médecin. [31] [33] [112]

L'évacuation du toxique et l'administration de charbon activé sont possibles dans l'heure suivant l'ingestion. Une sonde ultrafine d'oesogastroduodénoscopie a été utilisée dans le cadre d'un lavage gastrique, avec succès. Ce lavage a présenté l'avantage de ne pas nécessiter de protection des voies respiratoires mais n'est utilisable qu'en cas d'intoxication à la nicotine liquide. Une décontamination de la peau doit être entreprise en cas de contact cutané. [31] [33] [112] [123] [172]

Un monitoring cardiaque et respiratoire peut être mis en place pendant la surveillance et une ventilation assistée doit pouvoir être disponible rapidement. Le traitement est **symptomatique**, il n'y a pas d'antidote. [31] [33] [112] [125] [165] [169] [170]

### *Evolution de l'intoxication*

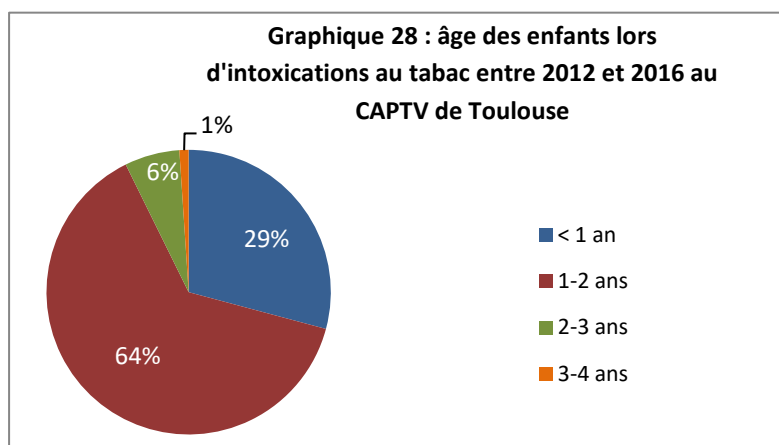
Malgré la toxicité de la nicotine, les **cas graves ou fatals** d'empoisonnement sont **très rares** et souvent causés par une intoxication volontaire. En l'absence de symptômes et en cas de doses pouvant produire une symptomatologie, **deux heures minimum d'observation** sont recommandées mais 4 à 6h sont plus souvent conseillées. Le lavage gastrique n'est que rarement pratiqué et une étude japonaise entre 2001 et 2006 a estimé que les intoxications chez l'enfant étaient souvent bénignes et ne nécessitaient pas forcément de traitement symptomatique. Aucune séquelle, à court ou à long terme, n'est mentionnée dans la littérature lors d'une intoxication nicotinique aiguë. [31] [32] [33] [112] [116] [117] [169]

### *Statistiques d'intoxication*

Il n'existe pas de statistiques concernant les empoisonnements au tabac par la plante non transformée. De nombreuses données sont en revanche disponibles pour les intoxications à ses dérivés (cigarette, mégots, cigares) et aux autres produits contenant de la nicotine (cigarette électronique, produit pour le sevrage tabagique). Notre analyse au CAP de Toulouse n'a concerné que les intoxications aux dérivés stricts du tabac. Un point sera toutefois fait sur les autres produits contenant de la nicotine.

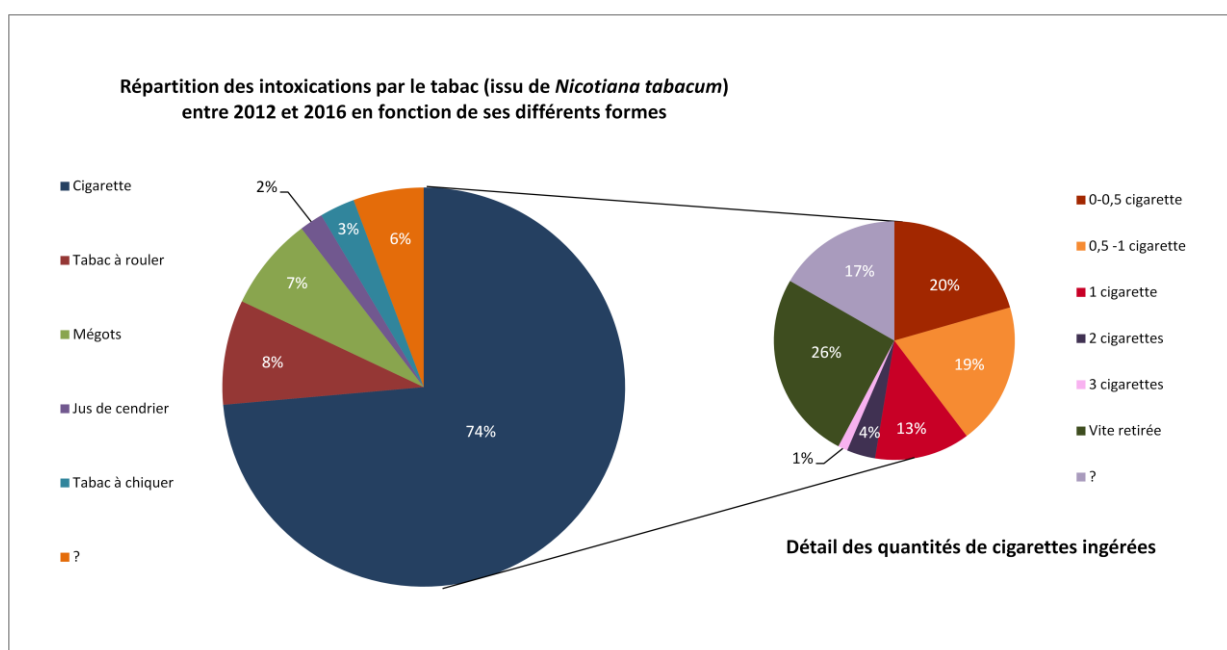
Les intoxications aux dérivés du tabac sont nombreuses. Entre 1983 et 2009, les CAP des Etats-Unis ont rapporté que les dérivés du tabac représentaient un total de **0,37%** des

cas d'intoxications. Les études montrent une très large majorité **d'enfants**, avec presque **90%** des cas chez les **moins de 6 ans**. Notre étude retrouve des résultats proches : 64% des enfants intoxiqués avaient entre un et deux ans et 29% n'avaient pas encore un an. [31] [33] [116] [166]



[168]

La majorité des intoxications aux dérivés du tabac (tous âges confondus) sont dues aux **cigarettes** : entre 2005 et 2009 aux Etats-Unis, elles représentaient 70% de ces intoxications (suivies ensuite par des mégots, tabac à rouler et cigares). Pour les enfants, les quantités ingérées peuvent être difficiles à estimer mais sont peu souvent supérieures à une cigarette. Une étude aux Etats-Unis a dénombré 82% d'ingestions d'une cigarette ou moins, 7% pour deux cigarettes et 10% entre deux et quatre cigarettes. [33] [116] [165] [166]

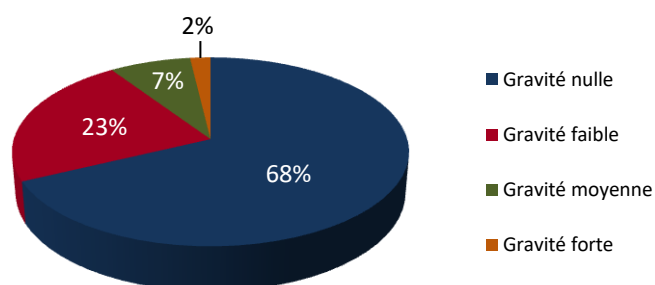


**Graphique 29 : répartition des intoxications par le tabac entre 2012 et 2016 en fonction de ses différentes formes**

Dans notre étude, les résultats concordent. Les cigarettes représentaient 74% des intoxications. 78% d'entre elles impliquent une cigarette ou moins (26% de mâchonnement et de retrait, 20% pour moins d'une demi-cigarette, 19% entre une demi et une cigarette entière et 13% pour une cigarette entière). Dans 17% des intoxications par une cigarette, les quantités n'ont pas pu être déterminées. Deux cigarettes représentaient ensuite 4% des intoxications et trois cigarettes seulement 1%. A côté des cigarettes, on retrouve du tabac à rouler (8%), des mégots (7%), du tabac à chiquer (3%) et du « jus de cendrier » (2%).

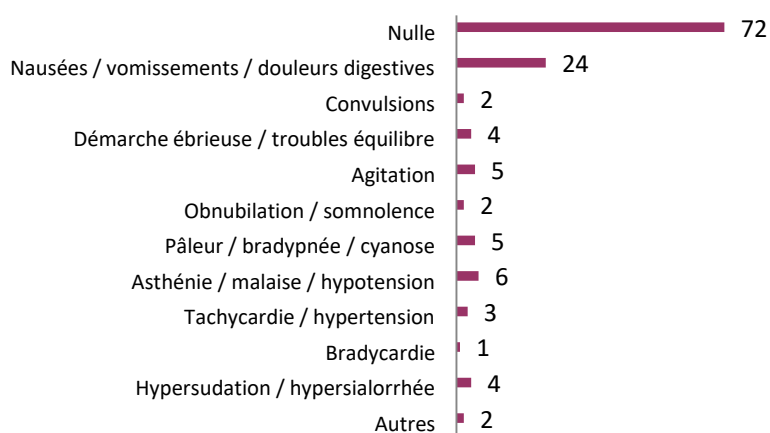
Globalement, alors que les produits dérivés du tabac peuvent contenir des doses toxiques, la plupart des cas d'intoxications sont **bénins** et peuvent être **gérés à domicile**. Plusieurs études retrouvent entre **50 et 80% d'asymptomatiques** sur le total d'intoxiqués et établissent qu'environ 90% des cas pourraient être simplement suivis à domicile. Dans nos résultats, 68% des patients n'ont pas présenté de signes cliniques (gravité nulle) et 23% ont eu une symptomatologie bénigne. 7% des cas étaient d'une gravité moyenne et 2% des cas d'une gravité forte. [33] [116] [165] [166]

**Graphique 30 : répartition des intoxications entre 2012 et 2016 au tabac en fonction de leur gravité**



Le symptôme le plus fréquent dans les intoxications au tabac est le **vomissement**. Il

**Graphique 31 : symptômes rencontrés lors des intoxications au tabac entre 2012 et 2016**



représente entre **30 et 97%** des cas symptomatiques dans les données de la littérature. Il y aurait ensuite agitation (20%), pâleur et absences (environ 6%) puis tremblements et faiblesse musculaire (moins de 2%). Dans notre étude, nausées

et vomissements, associés à des douleurs digestives étaient présents dans 70% des cas symptomatiques. L'agitation comptait pour 14%, fatigue et sensation de malaise pour 17%

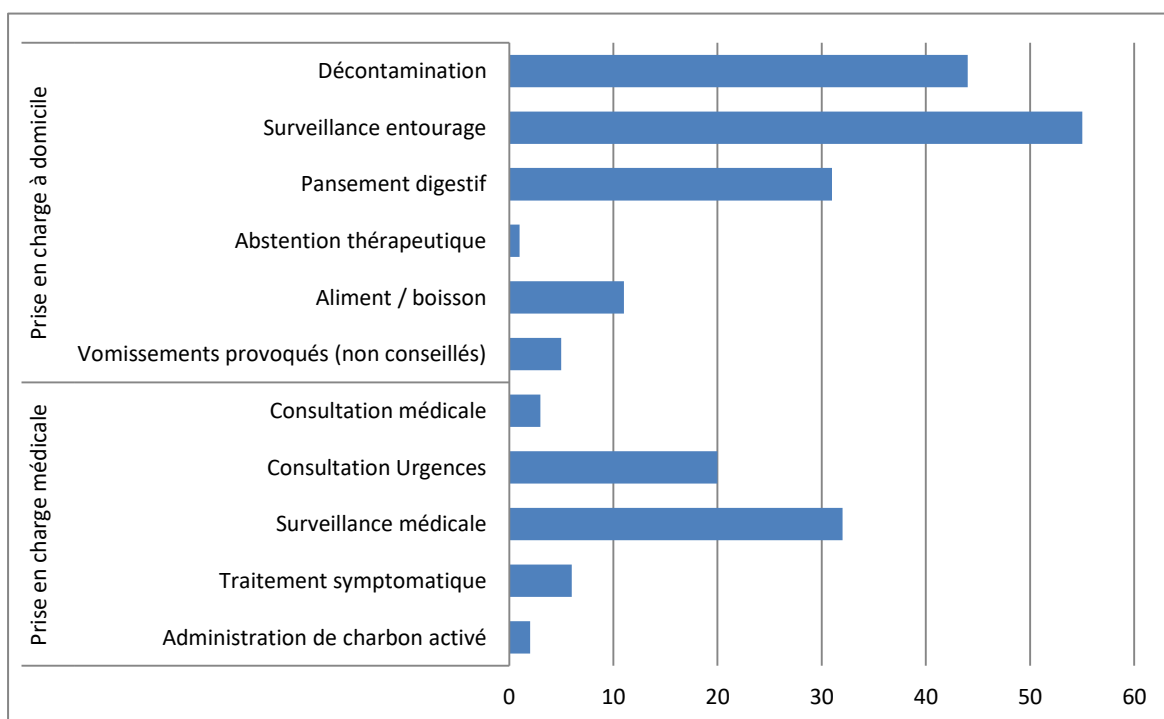
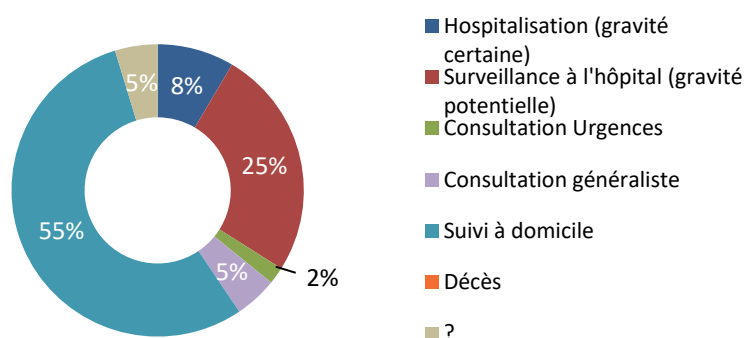
et 11% des cas ont eu des troubles de l'équilibre. Dans deux cas (6%), les patients ont eu des convulsions. [31] [165] [166]

Les études d'intoxications ne rapportent que **très peu de décès** et estiment que les intoxications graves représentent moins de 0,1% des intoxications chez les enfants. Entre 1983 et 2009 aux Etats-Unis, il y a eu 6 décès sur 217 340 contacts avec des produits dérivés du tabac. Parmi eux, 4 étaient liés à une intoxication volontaire, un cas ne donnait pas de détails et le dernier décès est survenu chez une enfant mais la causalité n'est pas établie : le lavage digestif se serait probablement compliqué d'une asphyxie. [165] [166]

L'étude faite à Long Island rapporte que seulement 12% des cas d'intoxication ont été vus aux Urgences et y sont restés en moyenne 6 à 8h mais précise qu'aucune consultation n'était vraiment nécessaire. D'autres études ont une moyenne de **25%** des cas d'intoxication **traités à l'hôpital**. [166] [165]

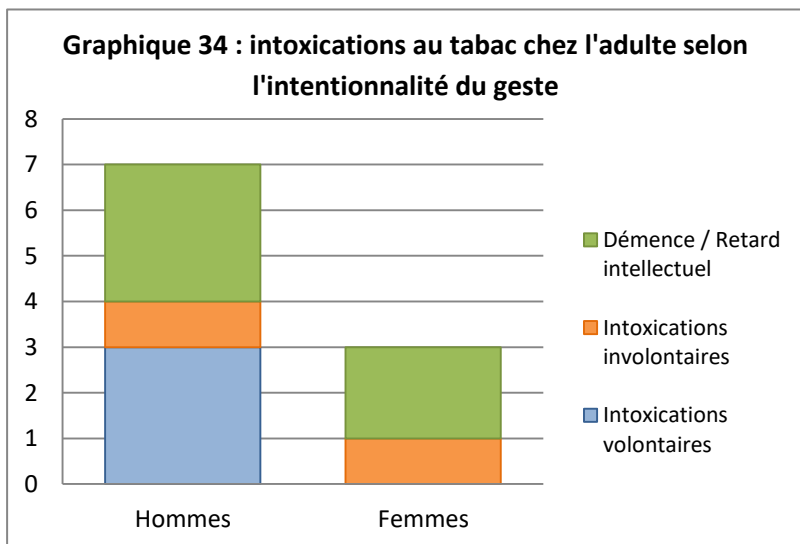
Dans notre étude, la prise en charge à domicile concerne

**Graphique 32 : pourcentages des différents types de prise en charge de l'intoxication au tabac**



**Graphique 33 : prise en charge par le CAP de Toulouse des cas d'intoxication au tabac entre 2012 et 2016**

52% des patients et comprend essentiellement décontamination, surveillance par l'entourage et l'administration d'un pansement digestif. 25% des intoxiqués ont été surveillés à l'hôpital, les doses pouvant donner lieu à une symptomatologie et 5% ont consulté leur généraliste. Il y a également eu 2% de consultations aux Urgences n'ayant pas conduit à une surveillance médicale. 8% des patients ont été hospitalisés pour une gravité avérée dont 75% ont reçu un traitement symptomatique.



Concernant les intoxications aux dérivés du tabac chez l'adulte, il y a eu dix adultes parmi les 106 intoxiqués dans notre étude. Sept étaient des hommes dont trois intoxiqués volontaires. Il n'y a pas eu d'intoxication volontaire chez les femmes. Il y avait, hommes et femmes

confondus, cinq patients déments qui ont mangé cigarettes, mégots ou bien avalé du jus de cendrier.

Plusieurs autorités de santé ont mis en avant une **augmentation des cas d'intoxication** aux cartouches de recharge de cigarette électronique (300% de progression entre 2012 et 2013 aux Etats-Unis). Entre 2010 et 2014, toujours aux Etats-Unis, les intoxications accidentelles sont survenues chez les enfants (51%) mais aussi chez les plus de 20 ans (42%). Plusieurs voies d'expositions sont répertoriées, contrairement au tabac classique où l'on relevait une exposition orale majoritaire (98%) et une petite partie d'exposition respiratoire (2%). On retrouve ainsi exposition oculaire (8%), cutanée (6%), inhalation (16%) et exposition orale (69%). Les appels pour les cigarettes électroniques compteraient maintenant pour près de la moitié des appels concernant une intoxication nicotinique. Les données inquiètent car les produits pour cigarettes électroniques sont concentrés et peuvent avoir des odeurs et des goûts attisant la curiosité des enfants. De plus, les cartouches peuvent contenir d'autres substances : de l'huile essentielle de gaulthérie ou de menthe poivrée ont pu être retrouvées ! [170] [171] [173]

Les produits de sevrage tabagique peuvent également être impliqués dans des intoxications. Il semblerait que la nicotine présente dans une tablette à fondre soit bien mieux absorbée que celle d'une cigarette mâchée. Dans une étude entre 1997 et 2009, aux Etats-Unis, 13% des cas d'intoxications nicotiques étaient liés aux produits de sevrage. 48% des intoxiqués ont présenté des symptômes et le décès est survenu pour 0,04% du total (décès surtout présents chez l'adulte, lors d'intoxication volontaire ou en cas de mauvaise utilisation des dispositifs). [117] [166] [168] [169]

### Utilisations thérapeutiques traditionnelles - Pharmacopées

#### *Pharmacopée française et européenne*

Aujourd'hui, le tabac n'est **plus utilisé** en thérapeutique et ne figure pas dans la pharmacopée. La **nicotine**, en revanche, est utilisée dans le **traitement de la dépendance tabagique** (patchs, inhalateurs, gommes à mâcher, pastilles). [33] [138]

*Tabacum* est un remède homéopathique, utilisé dans le mal des transports ou pendant la grossesse lors de nausées, vomissements, vertiges, sensations de malaise avec sueurs froides et lorsque ces symptômes sont améliorés par l'air frais ou les vomissements et aggravés par le mouvement passif (transports).

#### *Pharmacopées étrangères*

En Afrique, la plante s'utilise encore en médecine traditionnelle. Au Rwanda, ses feuilles servent à soigner coqueluche et empoisonnements. Au Congo, le jus de tabac est réputé soulager les douleurs rhumatismales et traiter la gale. [138]

### Espèces voisines et apparentées

Les tabacs regroupent plusieurs espèces, cultivées ou non pour produire des feuilles destinées à être fumées (surtout *Nicotiana rustica* et ses variétés). Elles contiennent toutes des alcaloïdes dont le principal est la nicotine. Si l'on connaît la toxicité de ces tabacs, **très peu de renseignements** sont donnés sur les diverses espèces de *Nicotiana* recherchées pour leurs caractères ornementaux (*Nicotiana affinis* ou *Nicotiana alata* par exemple), le plus souvent des hybrides présents dans les jardins publics ou privés. [31] [32]

*Nicotiana glauca* G. est une espèce de tabac ayant une forme arbustive. Surnommée Tabac en arbre ou Tabac bleu (*glauca* signifie en grec gris-bleu, en référence à la fine poudre couvrant l'arbuste), elle se distingue du tabac classique par des feuilles **glabres** et des fleurs jaunes et peut atteindre 6 mètres de hauteur. Le tabac en arbre pousse dans les lieux ouverts aux sols bien drainés. L'espèce, native d'Amérique du Sud mais naturalisée dans



Photo 34 : fleur de tabac en arbre

les pays méditerranéens,

contient de la nicotine et de

**l'anabasine** (qui représente parfois près de 98% des alcaloïdes). Elle était traditionnellement fumée par les

indiens Navajo lors de leurs rituels et utilisée comme plante

médicinale, malgré la toxicité des espèces qui la composent. Ces deux espèces chimiques produisent un **syndrome nicotinique** lorsque la plante est ingérée, similaire à celui provoqué par *Nicotiana tabacum*. L'intoxication, peu fréquente, est souvent le fait d'une confusion avec des plantes alimentaires (épinards, amarante). La survenue est rapide et la plante semble **très toxique** : sur 15 cas reportés dans la littérature, 7 sont décédés. Certaines consommations sont apparues également volontaires et des effets tératogènes sont reportés chez les animaux. [31] [122] [125]



Photo 33: tabac en arbre

## Confusions

Des confusions avec des plantes comestibles sont extrêmement rares et aucune plante n'a clairement été désignée. [31] [33] [169]

## 6. Fiche toxicologique – *Solanum dulcamara*

### Éléments de botanique

#### *Nom scientifique*

*Solanum dulcamara* L. [25] [27] [31] [33] [135] [138] [143]

#### *Nom(s) vernaculaire(s)*

**Français :** ([25] [27] [31] [33] [135] [136] [138] [143])

Morelle douce-amère, Morelle grimpante, Morelle rouge, Douce-amère, Vigne sauvage, Herbe de Judée, Vigne de Judée, Vigne de jardin, Herbe à la fièvre, Réglisse sauvage, Bronde.

**Anglais :** ([25] [27] [33] [66] [143] [175] [176])

Bittersweet, Woody nightshade, Blue nightshade, Climbing nightshade.

#### *Description morphologique*

La douce-amère est une plante vivace sarmenteuse, à tiges souples volubiles, parfois anguleuses et pouvant être couchées, dressées ou grimpantes. Elles sont ligneuses au moins dans le tiers inférieur. La douce-amère peut atteindre jusqu'à 4 mètres de hauteur. La saveur de son écorce mâchonnée est douce puis amère. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143] [175] [176]



Photo 35 : morelle douce-amère (plante entière)



Photo 36 : feuille de douce-amère

de deux types : simples, entières et ovales-acuminées voire cordiformes à la base de la tige et profondément incisées avec un à deux petits lobes latéraux à la base de la feuille à la partie supérieure. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138]

[143] [176]

Les fleurs, d'un à deux centimètres de large, sont regroupées en panicules d'une dizaine d'unités, lâches, pendantes et longuement pédonculées. Elles ont une forme assez spécifique des *Solanum* : les étamines sont regroupées en cône et forment comme une pyramide



Photo 37 : fleur de la douce-amère

au centre. La fleur, régulière et pentamère, arbore un calice à cinq sépales triangulaires et une corolle violet-bleu, à cinq pétales pointus tachés de jaune à leur base et largement récurvés, qui contraste avec les étamines jaune d'or. La floraison a lieu entre juin et septembre. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143] [175] [176]

Le fruit de la morelle rouge est une baie ovoïde charnue polysperme (10-15 mm x 8-10 mm), verdâtre puis jaune-orangé et



Photo 38 : panicule de baies mûres

rouge écarlate brillant à maturité. Souvent, les fleurs coexistent avec les fruits. Ces derniers sont très amers avant leur maturité complète mais deviennent plutôt sucrés en mûrissant. Ils sont généralement présents à partir du mois d'août et peuvent persister jusqu'en décembre. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143] [175] [176]



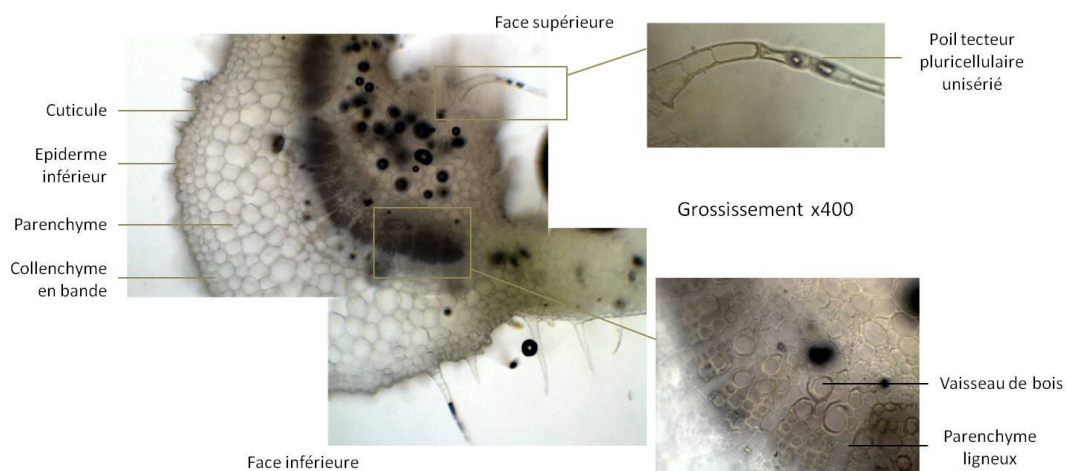
Photo 39 : baie verte de douce-amère

Les graines sont entourées par la pulpe du fruit, rouge et molle. Elles sont blanc-crème, lenticulaires, aplaties sur les bords et mesurent environ 3 mm. [25] [27] [31] [33] [136] [176]

### Description anatomique

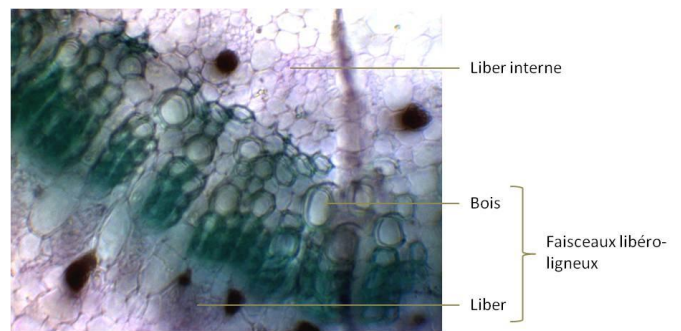
La coupe transversale de la feuille de morelle douce-amère met en évidence une face inférieure proéminente et une face supérieure légèrement bombée. De la face supérieure à la face inférieure, il est retrouvé différentes structures :

- Un épiderme supérieur composé de cellules isodiamétriques et soutenu par un collenchyme en bande

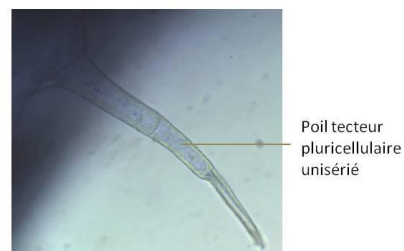


Document 38 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum dulcamara* et montage dans de l'hydrate de chloral (assemblage de clichés ; x100)

- Un parenchyme composé de cellules plus ou moins anguleuses et comprenant des cellules à sable d'oxalate de calcium, essentiellement localisées au dessus des faisceaux conducteurs



- Un arc libéro-ligneux composé de vaisseaux de bois et d'un liber secondaire, sous le liber interne caractéristique des Solanacées



- Un épiderme inférieur recouvert par une cuticule, aux cellules arrondies

**Document 39 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum dulcamara* dans du carminoverl aluné - Détail de l'arc libéro-ligneux et d'un poil tecteur (x400)**

- Les poils tecteurs, pluricellulaires et unisériés, sont présents au niveau des deux épidermes.

Le limbe de la feuille est constitué d'épidermes à cellules aplaties accompagnés de poils tecteurs. Le parenchyme, hétérogène, comprend une assise de cellules palissadiques et plusieurs assises de cellules lacuneuses.

### *Répartition géographique et biotope*

La morelle douce-amère est une espèce très commune, originaire d'Europe et de l'Asie occidentale. Introduite en Amérique du Nord, elle s'est rapidement répandue dans le nord des Etats-Unis et dans le sud du Canada. Elle est très présente dans toute la France et peut pousser jusqu'à 1 700 m d'altitude. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [138] [143] [175]

On la retrouve essentiellement dans les zones humides comme berges de cours d'eau, forêts alluviales, bois ombragés, haies mais peut parfois se retrouver dans des zones plus sèches et ensoleillées, décombres et jardins. Elle affectionne particulièrement les sols riches en azote et aime grimper sans s'accrocher dans les buissons ou sur des murets pour chercher la lumière. [25] [27] [31] [33] [135] [136] [138]

## Constituants chimiques

### *Espèces chimiques et concentrations*

Les substances toxiques retrouvées dans la morelle douce-amère sont des **glycoalcaloïdes**. D'autres composés ont également été mis en évidence : des **saponines stéroïdiques** donnant la saveur amère à la plante (aglycones de la yamogénine, tigogénine et diosgénine) et des **calystégines** dont la B<sub>2</sub>. [25] [27] [31] [135] [136] [138] [143] [176]

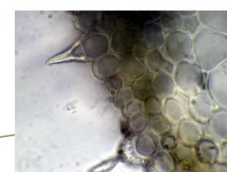
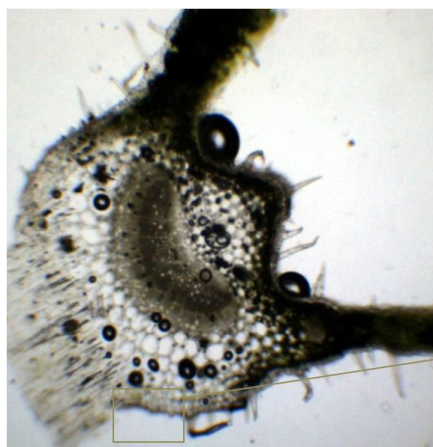
La morelle douce-amère, relativement uniforme sur le plan morphologique présente des **variétés chimiques** qui sont caractérisées par la présence d'alcaloïdes stéroïdiques majeurs différents. On retrouve un type à **tomatidénol** (solamarine  $\alpha$  et  $\beta$ ) plutôt en Europe de l'Ouest, un type à **soladulcidine** (soladulcine  $\alpha$  et  $\beta$ ) en Europe de l'Est et un type à **solasodine** (solasonine et solamargine), plus rare. Les teneurs en glycoalcaloïdes semblent également varier en fonction du chémotype. [27] [31] [32] [33] [176]

Toutes les parties de la morelle douce-amère contiennent des alcaloïdes mais la teneur change en fonction de l'organe. Elle est maximale dans le **fruit vert** (jusqu'à 0,65% de la masse sèche) et disparaît dans le fruit mûr. Pendant la croissance du fruit, la teneur en alcaloïdes augmente et atteint son maximum lorsque la morphologie du fruit est complète mais qu'il est encore immature. Cette teneur diminue ensuite fortement lors du mûrissement, les alcaloïdes stéroïdiques semblant métabolisés en saponosides. Ces derniers ont toutefois une légère toxicité digestive. [25] [27] [31] [32] [33] [66] [136] [143] [175] [176]

Les autres parties sont également toxiques, même si la concentration en alcaloïdes dans les feuilles et les tiges est inférieure à celle des fruits verts. De plus, il semblerait que les baies et organes végétatifs du chémotype tomatidénol soient plus riches en alcaloïdes que les deux autres variétés chimiques. [27] [32] [33] [136] [176]

### *Etude histochimique*

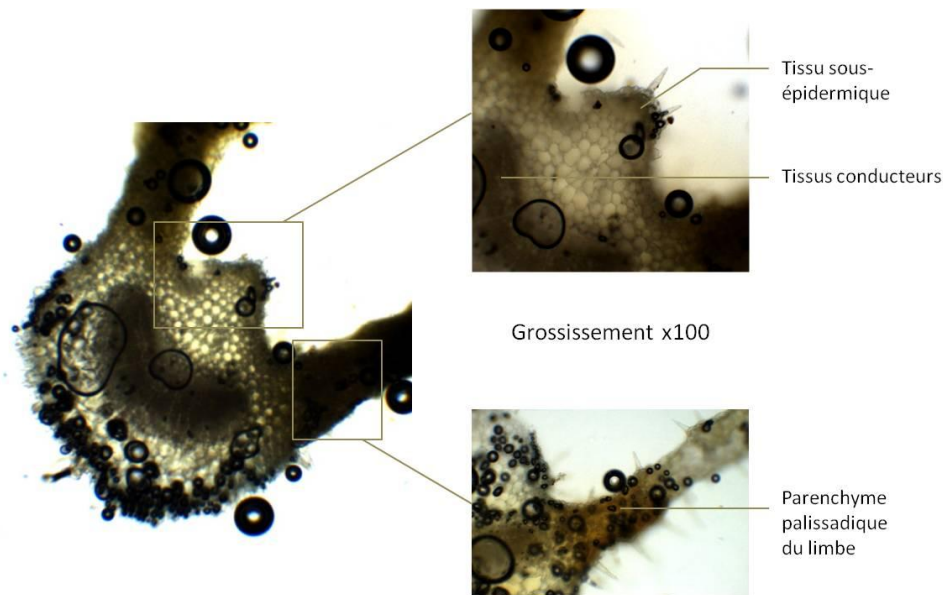
La section transversale de la feuille de morelle douce-amère, colorée au réactif de Dragendorff, met en évidence la présence de glycoalcaloïdes au niveau des vaisseaux conducteurs, du



Grossissement x400  
(Epiderme inférieure)

Document 40 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum dulcamara*  
(témoin Dragendorff négatif) (x40)

collenchyme de la face supérieure ainsi qu'au niveau du parenchyme palissadique du limbe.



Document 41 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum dulcamara* et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40)

## Toxicologie

### *Circonstances d'intoxication et parties impliquées*

L'ingestion de la baie par les **enfants**, attirante par sa couleur et sa brillance, est très fréquente et fait l'objet de nombreux appels auprès des CAPTV chaque année. Des confusions alimentaires avec les feuilles de la plante semblent peu courantes. [25] [27] [31]

### *Manifestations cliniques*

Les symptômes se manifestent le plus souvent tardivement, entre 4 et 19h après l'ingestion. Ce sont surtout les **signes digestifs** qui sont les plus présents (irritation de la bouche et gonflements, soif, nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales), pouvant être associés à quelques signes généraux (vertiges, céphalées, fièvre, fatigue, tremblements). [22] [25] [32] [33] [66] [135] [136] [138] [143] [175]

Des cas d'intoxications graves ont été anciennement décrits, avec engourdissements, dyspnée, convulsions, troubles visuels et cardiaques, lésions des vaisseaux sanguins et des muqueuses, nécrose gastrique et intestinale et collapsus cardiovasculaire. Cependant, aucun cas récent ne vient confirmer ces signes graves et les données sont très divergentes. Pour la même dose, certains auteurs mentionnent « des signes digestifs » et d'autres « des troubles pouvant entraîner la mort ». [25] [27] [31] [33] [66] [136] [143] [175]

La symptomatologie grave décrite dans la plupart des ouvrages semble être issue d'un cas mortel d'intoxication chez un enfant en 1948. L'autopsie a révélé des lésions gastriques et intestinales avec présence de fragments d'épiderme de la baie et le foie contenait 21 mg de solanine. Il y aurait eu une toxicité cumulée sur plusieurs jours et des lésions gastriques créées par les baies (dus aux saponosides et aux glycoalcaloïdes) auraient pu faciliter le passage sanguin de ces derniers. [31] [33] [175]

Un cas plus récent de signes importants est celui d'une enfant qui aurait utilisé des fruits et des feuilles afin de se fabriquer des produits de maquillage. Par la suite, elle a développé nausées, vomissements, tachycardie et mydriase. [31] [175]

Egalement, une fillette de 4 ans a présenté de nombreux **signes anticholinergiques** (fièvre, tachycardie, mydriase, rougeur) ayant régressé après injection de physostigmine. La seule espèce présente sur le terrain de jeu de l'enfant était une douce-amère dont les fruits renfermaient solasodine et diosgénine mais pas d'alcaloïdes tropaniques. L'origine du syndrome demeure non résolue et le cas, ainsi, ininterprétable. [27] [31] [66] [143] [175]

#### *Doses toxiques*

Aucune donnée n'aide à fixer un seuil de toxicité des baies, surtout si l'on doit tenir compte de leur degré de maturation, des chémotypes de la plante, de leur résorption intestinale variable et de la toxicité digestive propre aux saponosides. [31] [143]

Théoriquement, la dose toxique se situe entre 20 et 30 mg et en supposant la teneur en alcaloïdes des baies immatures optimale, les symptômes de l'intoxication ne devraient apparaître qu'après avoir consommé une dizaine de baies (adulte). 200 baies renfermeraient une dose mortelle (400 à 500 mg). [33]

#### *Prise en charge de l'intoxication*

Certains auteurs s'interrogent sur la nécessité d'un traitement évacuateur ou de l'administration de pansements digestifs en cas d'ingestion limitée. Ils recommandent qu'une **désintoxication primaire** (lavage gastrique, charbon activé) ne soit envisagée qu'en cas d'absorption d'un grand nombre de baies mûres ou à partir de trois baies immatures. La décontamination buccale est la première chose à faire. [27] [31] [33] [66] [143]

Le traitement de l'intoxication est **symptomatique**. Le maintien du niveau hydro-électrolytique est préconisé en cas de déshydratation. Un **pansement digestif** peut être

donné pour soulager l'appareil digestif. Un monitoring cardiaque et respiratoire est parfois nécessaire et l'administration de diazépam en cas de crampes envisageable. La physostigmine est recommandée par certains auteurs uniquement en cas de troubles anticholinergiques (qui ne sont pas censés être présents). [27] [31] [32] [33] [66] [143] [175]

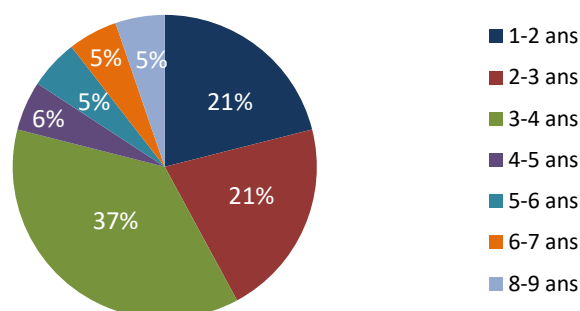
### *Evolution de l'intoxication*

Quand plus de cinq baies sont ingérées, une **surveillance** de quelques heures par l'entourage est recommandée ou, le cas échéant, par un médecin si les doses sont vraiment importantes. Les nausées et diarrhées peuvent persister pendant trois à six jours en cas de prise importante et les cas mortels sont plus qu'extrêmement rares. [33] [143] [175]

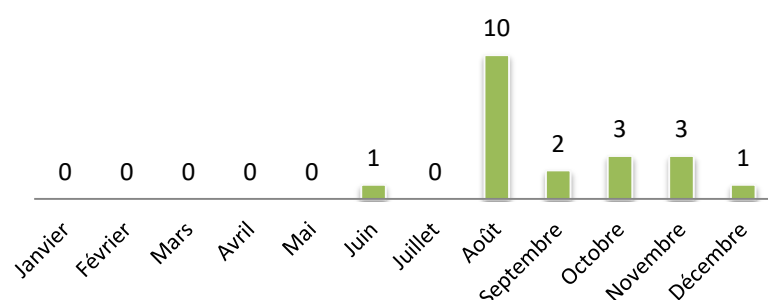
### *Statistiques d'intoxication*

La morelle douce-amère est responsable de **nombreux appels** aux centres antipoison, qui concernent presque toujours des **enfants**. Dans l'état de New-York en 1989, sur 319 appels pour la plante, 295 concernaient des enfants de moins de 10 ans (soit 92%). Une étude au CAPTV de Toulouse entre 2006 et 2008 a recensé 10 cas d'intoxication dont 9 enfants. Dans notre étude entre 2012 et 2016, 20 cas ont été relevés, avec 19 enfants (95%), dont 79% de moins de quatre ans. [25] [27] [31] [66] [143] [175]

**Graphique 35 : âge des enfants lors d'intoxications à la Morelle douce-amère (*Solanum dulcamara*) entre 2012 et 2016**



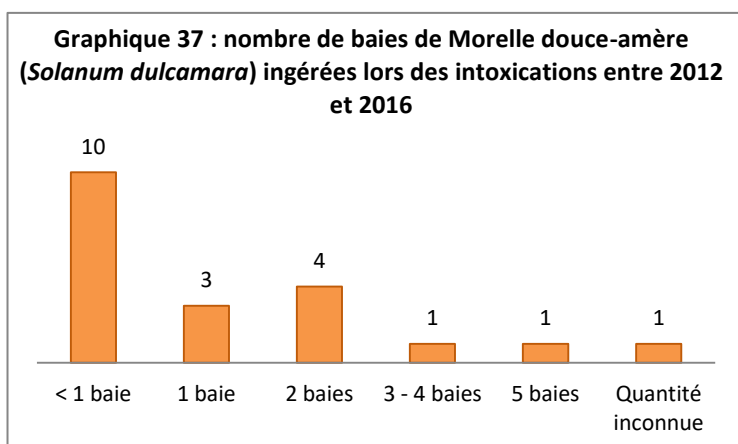
**Graphique 36 : répartition des cas d'intoxication à la Morelle douce-amère (*Solanum dulcamara*) entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année**



Généralement, la plupart des cas concernent les **baies**, attirantes pour les enfants par leur aspect rouge et brillant. Ce sont surtout les baies mûres qui sont ingérées, la baie verte étant

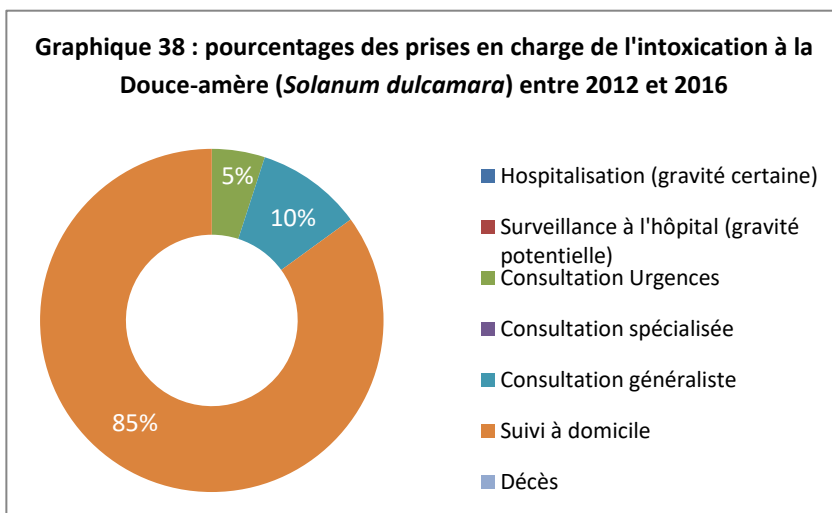
dures et moins attractives. Ainsi, la plupart des cas surviennent pendant la fructification de la plante, à partir **d'août**. [27] [31] [66] [143] [175]

Notre étude confirme ces données : les intoxications sont toutes survenues entre août et décembre sauf une (en juin) et les parties ingérées de la plante sont exclusivement des baies. L'état de maturation du fruit n'est cependant pas précisé dans les dossiers du centre antipoison. Dans 50% des cas, les quantités ingérées ne dépassent pas une baie,

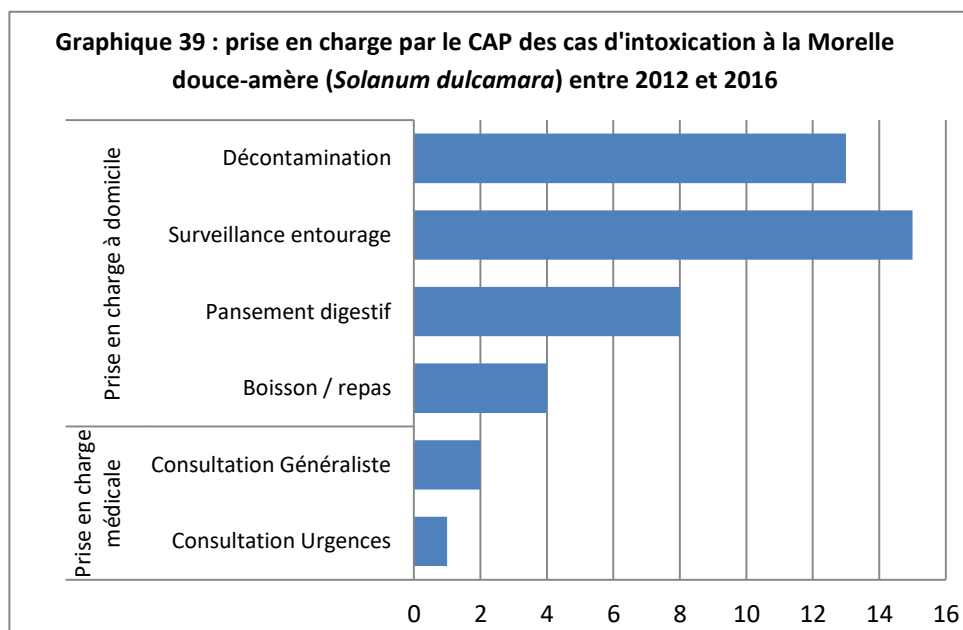


mâchonnée ou sucée puis crachée ou ôtée par les parents. 35% des cas restants concernent l'ingestion d'une à deux baies. Les quantités plus importantes sont rares et les cinq baies ont été ingérées par un adulte, par confusion avec des groseilles.

La **toxicité** de la plante est, de manière générale, bien **moins importante** que ne le laissent penser la lecture d'ouvrages anciens. Malgré le nombre important d'appels, les cas correspondant à une réelle intoxication sont rares. Une étude britannique a enregistré 25 cas d'ingestion de morelle douce-amère entre 1963 et 1979, dont 19 n'ont eu aucun signe. Les six restants ont conduit à une symptomatologie bénigne (douleurs abdominales, fatigue, rougeur de la peau). Les constatations ont été équivalentes en France sur 35 enfants : seulement six ont eu des symptômes, essentiellement agitation et troubles digestifs et, pour un, dysphagie, céphalées et douleurs oculaires. Sur Toulouse entre 2006 et 2008, deux cas sur dix ont été symptomatiques : diarrhées avec vomissements et douleur rétro-sternale avec troubles visuels et sécheresse des muqueuses. [25] [31] [32] [33] [135]



Pour notre étude, aucun des enfants n'a présenté de signes cliniques. Seul l'intoxiqué adulte a eu un léger trouble visuel qui s'est rapidement résolu. La prise en charge majoritaire a été une décontamination des muqueuses, une surveillance par l'entourage et quelques administrations de



pansement digestif ou d'encas pour protéger l'estomac. La consultation aux Urgences et l'une des consultations chez le généraliste ont été spontanées. En revanche, la seconde consultation médicale a été recommandée par le CAP, suite aux troubles visuels que présentait le patient. Le suivi à domicile a donc représenté 85% des cas et aucune hospitalisation n'a été nécessaire.

## Utilisations thérapeutiques traditionnelles - Pharmacopées

### *Pharmacopée française et européenne*

La douce-amère était un ancien remède populaire **dépuratif**, connue en décocté pour ses vertus aphrodisiaques, narcotiques faibles, contre les rhumatismes et pathologies respiratoires et en cataplasme de feuille pour lutter contre furoncles, abcès, ulcères, brûlures et dartres. Sa tige fut inscrite à la pharmacopée française jusqu'en 1949 et était utilisée comme diurétique, dépuratif et pour traiter certaines dermatoses comme le psoriasis ou l'eczéma chronique. [27] [31] [32] [33] [136] [138] [176]

*Solanum dulcamara* possède une monographie à l'EMA depuis 2013. Son utilisation **traditionnelle** est reconnue dans le soulagement de **l'eczéma récurrent léger**, en infusion ou en décoction de tige pour une **application cutanée** quatre à cinq fois par jour (1 à 2g pour 250 mL d'eau). L'utilisation chez l'enfant ou la femme enceinte n'est pas recommandée (malformations crânio-faciales congénitales chez le hamster) et une absence d'amélioration

après deux semaines doit conduire à une consultation médicale. La monographie mentionne l'absence d'effets indésirables reportés. Cependant, depuis la rédaction, deux études sur des patients avec eczéma chronique ont été conduites et un total de 24 patients sur 581 (soit 4%) ont ressenti une sensation de **brûlure** et un **érythème** à l'application d'une crème à base de douce-amère. Une urticaire s'est même développée chez un patient. [27] [174] [176]

L'homéopathie utilise *Dulcamara* en traitement de fond contre les verrues et certains troubles chroniques aggravés par temps froids et humides comme douleurs rhumatismales, affections respiratoires etc. C'est un traitement de fond important pour les personnes possédant un tempérament « sycotique ». [136]

La douce-amère est également présente dans les cosmétiques : *Solanum Dulcamara Stem Extract* (extrait de tige) est utilisé comme conditionneur de la peau. [176]

#### *Pharmacopées étrangères*

La plante est utilisée au Maghreb : les tiges feuillées servent de dépuratif au changement de saison et les baies sont employées comme aphrodisiaques, diurétiques, sudorifiques, laxatives et antirhumatismales. Les extraits de la douce-amère ont également la réputation d'être anti-tumoraux et antisyphilitiques. [27]

#### **Espèces voisines et apparentées**

Le lyciet (*Lycium barbarum* L.) est un arbuste mesurant jusqu'à deux mètres, à branches épineuses arquées et retombantes. Il porte des feuilles lancéolées,



Photo 41 : feuilles et fleur de lyciet

brièvement pétiolées, longues de 3 à 8 cm et des fleurs violet-pourpre en entonnoir, souvent groupées par deux ou trois, atteignant 1,5 cm de large et apparaissant entre mai et juin. Ses baies ovales au calice persistant appliqué au fruit, d'un rouge orangé brillant et à nombreuses graines peuvent parfois être confondues avec celles de la douce-amère et naissent à la même période



Photo 42 : lyciet commun (plante entière)



Photo 40 : baies de lyciet

(août). Elles ont une saveur sucrée. [33] [135] [138] [143]

Originaire de la région orientale de la Méditerranée, il est naturalisé en Europe et en Asie. Dans la littérature, il est souvent indiqué que ses baies sont toxiques (elles renfermeraient des saponosides et de la solanine) mais cette affirmation repose sur une étude de plus de 100 ans jamais confirmée. Elles sont transformées aujourd'hui en jus ou bien séchées et vendues (baies de Goji). Les jeunes feuilles sont également consommées en Chine comme légume ou bien en thé ! [16] [33] [135] [138]

Dans la médecine chinoise, le suc du lyciet est utilisé pour les affections oculaires et l'extrait est hypoglycémiant, hypotenseur et antispasmodique. La plante est recommandée contre la toux de la coqueluche ou de la tuberculose et aurait des vertus analgésiques, anti-inflammatoires, antirhumatismales et hormonales (lutéotrope). [16] [33] [138]

### **Confusions**

Les fruits de la douce-amère sont parfois confondus avec des **baies comestibles** : tomates cerises, groseilles ou cerises. [143]

## 7. Fiche toxicologique – *Solanum nigrum*

### Éléments de botanique

#### *Nom scientifique*

*Solanum nigrum* L. [25] [27] [31] [33] [138] [143] [179]

#### *Nom(s) vernaculaire(s)*

**Français :** ([25] [27] [33] [136] [138] [143])

Morelle noire, Morelle commune, Crève-chien, Tue-chien, Morette, Amourette, Raisin de loup, Herbe à gale, Herbe aux magiciens.

**Anglais :** ([25] [27] [33] [143] [177] [179])

Black nightshade, Garden nightshade.

#### *Description morphologique*

La morelle noire est une plante herbacée annuelle, atteignant au plus 80 centimètres de hauteur. Elle présente des tiges dressées, ramifiées, anguleuses et parfois verruqueuses. Aucune tige n'est ligneuse, même à la base. L'odeur de la plante est plutôt fétide, surtout lorsqu'on la froisse. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143]



Photo 43 : morelle noire



Photo 44 : feuilles de morelle noire

Les feuilles sont ovales, entières, triangulaires rhomboïdales acuminées. Les marges sont sinuées-dentées et le limbe est plutôt glabre. Elles sont alternes, pétiolées et possèdent des nervures secondaires diversement ramifiées. Elles ont une couleur vert sombre persistant à la dessiccation. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [143]

Les petites fleurs, pentamères, sont groupées par cinq ou dix en corymbes et pédonculées. Elles présentent un calice légèrement accrescent à cinq divisions soudées et une corolle blanche parfois veinée de bleu, formée de cinq pétales réguliers étalés en étoile. La fleur de la morelle est, elle



Photo 45 : fleurs de morelle noire

aussi, caractéristique des *Solanum* : ses étamines, alternipétales, sont jaune-orangé, volumineuses et groupées en un cône central. La floraison de la morelle noire a lieu du mois de juin au mois d'octobre. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143]

La fructification commence généralement en juillet et dure parfois jusqu'au mois de



Photo 47 : baies immatures

décembre. Le fruit de la morelle noire est une petite baie polysperme charnue sphérique, légèrement plus large que longue et de la grosseur d'un pois (elle ne dépasse pas 10 mm de diamètre). Elle est verte puis classiquement noir brillant à maturité (la variété *humile* possède des baies jaunes cireuses ou verdâtres et la variété *alatum* des rouge clair). Le calice orne la baie, en une petite étoile à cinq branches. Le pédoncule fructifère est recourbé vers le bas et la baie possède une saveur acidulée et une texture mucilagineuse. Les baies coexistent souvent avec les fleurs et peuvent persister sur la plante, même après sa dessiccation. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143]

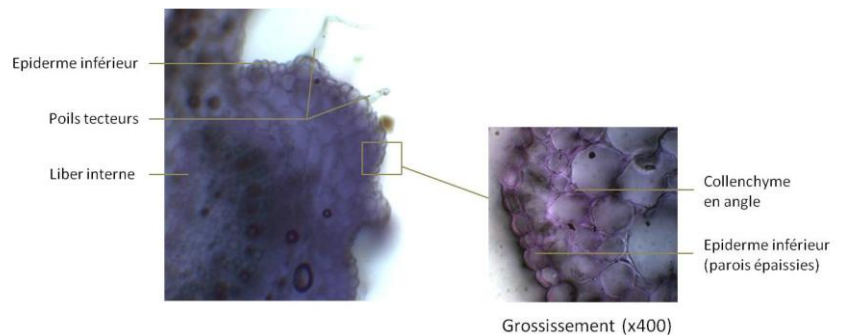


Photo 46 : baies mûres

La pulpe noire-violacée de la baie contient de nombreuses graines lenticulaires, à bords aplatis, gris-beige et d'un diamètre de trois millimètres. [25] [27] [31]

### Description anatomique

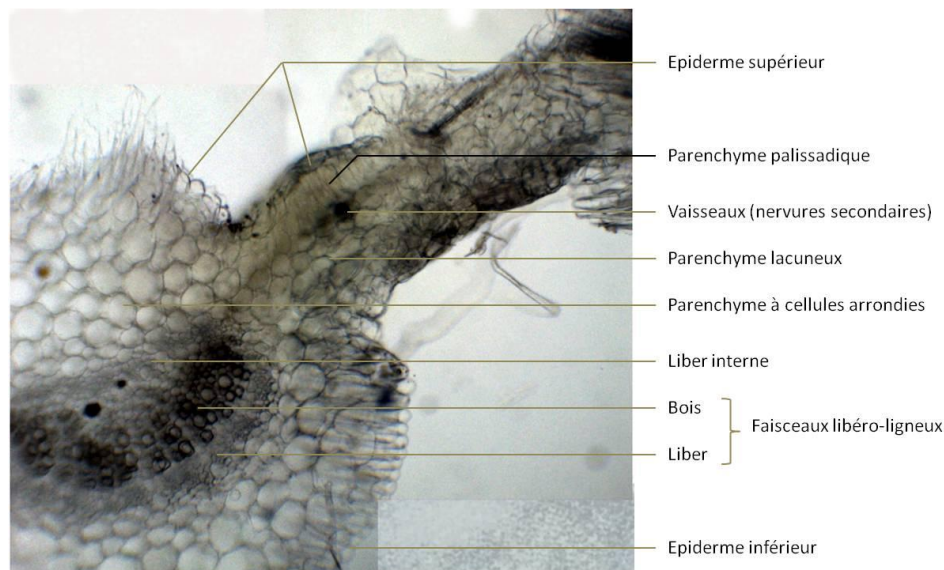
Les coupes transversales de feuilles de morelle noire montrent, de la face supérieure à la face inférieure, différentes structures :



Document 42 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum nigrum* dans du carminoverd aluné (x100)

- Un épiderme supérieur possédant des cellules légèrement aplaties
- Un parenchyme à cellules arrondies
- Un arc libéro-ligneux, composé de bois et de liber et surmonté d'un liber interne, caractéristique de la famille des Solanacées
- Un épiderme inférieur à parois épaissies, porté par un collenchyme en angle

Dans le mésophylle, on peut distinguer, de la face supérieure à la face inférieure, un épiderme à cellules aplaties en chapelet, un parenchyme palissadique, les vaisseaux des nervures secondaires ainsi qu'un parenchyme lacuneux.



**Document 43 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum nigrum* et montage dans de l'hydrate de chloral (assemblage de clichés ; x100)**

### *Répartition géographique et biotope*

La morelle noire est considérée comme une **mauvaise herbe** des cultures et des décombres. Elle est très fréquente en France mais semble être originaire du sud de l'Europe. Pouvant être rapidement envahissante, elle affectionne particulièrement cultures sarclées, amas de mauvaises herbes, décombres et habitations, bord des chemins et des clôtures. Elle pousse sur sols glaiseux frais, riches en nutriments, argileux ou sablonneux. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143]

### *Histoire de la morelle noire*

Dès l'époque d'Hippocrate, la morelle noire était recommandée pour préserver des « incontinenances spermatiques » nocturnes et Hildegarde de Bingen encouragera son usage en décoctions calmantes. Pour Dioscoride, les baies et jeunes pousses étaient considérées comme comestibles et, au début du siècle dernier, la plante était encore cultivée dans certaines régions de la méditerranée à des fins alimentaires. La plante était réputée pour ses propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antinévralgiques : Ambroise Paré, chirurgien de François 1<sup>er</sup>, l'employait en tant qu'antalgique sur les champs de bataille. [33] [136] [138]

C'est à partir de ses fruits qu'a été isolée en 1821 la solanine (mélange de plusieurs glycoalcaloïdes). [31]

## Constituants chimiques

### *Espèces chimiques et concentrations*

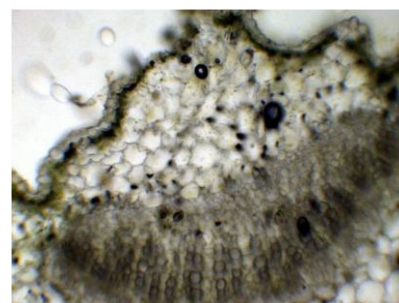
La morelle noire est une plante qui contient des **glycoalcaloïdes**. On retrouve la **solanine** et des hétérosides de la **solasodine** (**solasonine** et **solamargine**). Des **saponosides** (nigrumnines I et II) ont aussi été isolés et elle a tendance à accumuler nitrates et métaux lourds (cause d'intoxications chez le bétail). [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143]

Toutes les parties de la plante renferment des alcaloïdes stéroïdiques. Cependant, il existe une grande **variabilité de concentration** en fonction des plants. En effet, la morelle noire serait une espèce constituée d'un ensemble complexe de **sous-espèces**, **polyploïdes** et **hybrides**, parfois différenciés seulement par le diamètre de leurs fruits. Certains chercheurs considèrent que ces données expliqueraient que la plante puisse être comestible dans certaines régions et toxique dans d'autres. Une étude sur 22 plants de morelle noire aurait montré que les feuilles de quatre d'entre elles étaient dépourvues d'alcaloïdes et que pour les autres, cette teneur pouvait atteindre 2% de la masse sèche. En revanche, aucune des baies mûres testées ne contenaient d'alcaloïdes. [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143]

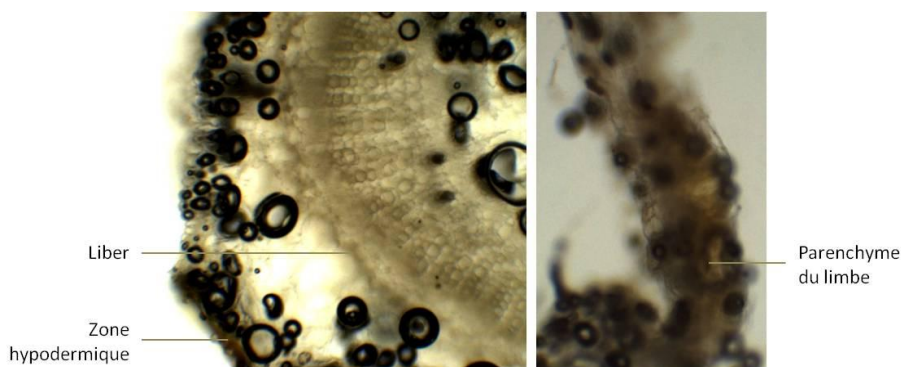
Globalement, les ouvrages considèrent que le **fruit immature** de la morelle est l'organe le plus riche en alcaloïdes stéroïdiques. Viennent ensuite les feuilles, la tige et le fruit mûrissant. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [138] [143]

### *Etude histochimique*

L'histo-localisation des alcaloïdes sur les coupes de morelle noire a permis de mettre en évidence une coloration de la zone hypodermique de l'épiderme inférieur, du parenchyme du limbe (sans que l'on puisse différencier le palissadique du lacuneux) ainsi qu'au niveau du liber.



Document 44 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum nigrum* (témoin Dragendorff négatif) (x100)



Document 45 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum nigrum* et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (assemblage de clichés ; x100)

## Toxicologie

### *Circonstances d'intoxication et parties impliquées*

La plupart des cas d'intoxication concernent les **enfants** qui, comme pour la douce-amère, portent en bouche les **baies**, le plus souvent mûres. Quelques confusions avec des baies alimentaires noires peuvent également survenir chez les adultes. [27] [31] [136]

Par ailleurs, la morelle noire poussant au voisinage des habitations et cultures, des fruits immatures ont pu être retrouvés, après récolte mécanique, dans des conserves de légumes (petits pois et haricots), ainsi que dans du chou frisé. Cependant, les quantités présentes étaient faibles et n'ont pas porté à conséquence. [32] [32] [33] [143]

### *Manifestations cliniques*

Il semblerait que les données sur la toxicité de la morelle noire soient encore plus **contradictoires** que celles pour la douce-amère : des intoxications ont indubitablement eu lieu chez l'homme et l'animal mais certaines populations continuent à cuire les jeunes pousses et à les consommer comme des épinards (et les glycoalcaloïdes ne sont pas détruits à la cuisson !). Actuellement, seule l'hypothèse des sous-espèces permettrait d'expliquer ces faits qui paraissent contradictoires. [31] [33]

L'intoxication semble survenir après quelques heures de latence et les signes les plus fréquents sont **digestifs** : nausées, vomissements, diarrhées, irritations de la gorge et douleurs abdominales. On retrouve également des signes généraux comme céphalées, vertiges, tremblements, fatigue et fièvre. Moins fréquemment, il a été noté pour des doses importantes des troubles neurovégétatifs (mydriase, nervosité, congestion de la face, tachycardie, convulsions, nécrose gastrique et intestinale, coma et paralysie respiratoire). Une hémolyse, due aux saponosides, peut également apparaître. Certains auteurs évoquent, à fortes doses, un syndrome atropinique avec délire. [25] [27] [31] [32] [33] [135] [136] [143]

La morelle noire, en plus de ses propriétés irritantes pour la muqueuse digestive, aurait une action sur la muqueuse rénale. Un cas de néphrite interstitielle aiguë, confirmée par biopsie, aurait été rapporté chez un patient âgé de 72 ans, après des prises répétées d'extrait, deux fois par jour pendant deux mois. Il présentait un œdème généralisé dont l'évolution a nécessité plusieurs dialyses. La mise sous anti-inflammatoires stéroïdiens a résolu la pathologie en une semaine. Le lien avec la plante est complexe à établir mais les chercheurs envisagent un mécanisme immunologique ayant atteint le rein. [138] [177]

### *Doses toxiques*

Les doses toxiques sont mal référencées, du fait de la variabilité de composition chimique de la plante (sous-espèces, variétés issues de polyploïdes et d'hybrides) ainsi que des différences de maturation possible de la baie. [31] [33] [143]

Globalement, il semblerait que l'ingestion de 5 à 10 baies (degré de maturation non précisé) puisse provoquer une symptomatologie bénigne (troubles digestifs essentiellement) et, qu'au-delà de 10 baies, la symptomatologie puisse être plus grave. [25] [135]

### *Prise en charge de l'intoxication*

La prise en charge de l'intoxication à la morelle noire est similaire à celle de la douce-amère. La première démarche est la décontamination buccale. Lors d'une ingestion de plus de cinq baies immatures, l'administration de charbon activé ou un lavage gastrique est possible. L'hospitalisation est recommandée en cas de troubles neurologiques. [27] [33]

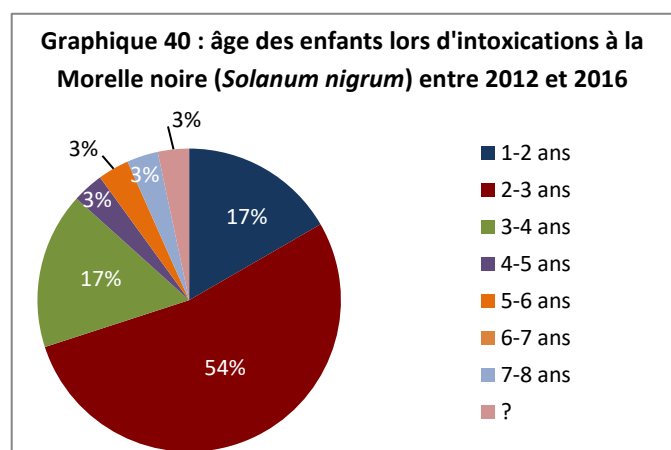
Le traitement est **symptomatique** et la déshydratation possible à surveiller. Lorsque ce sont des fruits mûrs qui sont consommés, une surveillance à domicile simple est recommandée, avec une consultation médicale en cas d'aggravation (troubles neurologiques, vomissements persistants). [27] [32] [33] [143]

### *Evolution de l'intoxication*

Dans presque tous les cas, l'évolution de l'intoxication est **favorable**. Des nausées et diarrhées peuvent persister pendant trois à six jours en cas de grandes quantités de plante. Lorsqu'un décès survient (extrêmement rare), il est souvent le fait de troubles du rythme ou d'une défaillance hémodynamique et/ou respiratoire. [27] [33]

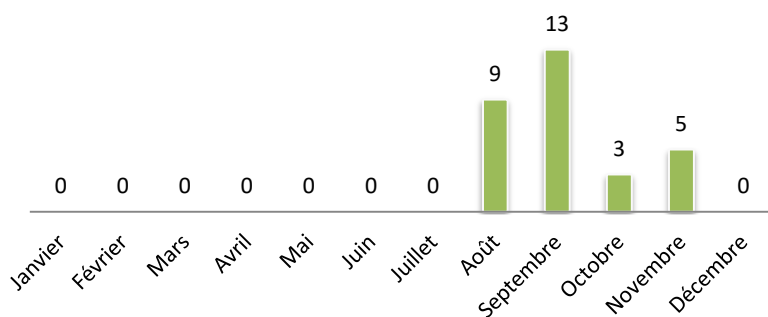
### *Statistiques d'intoxication*

L'intoxication à la morelle noire est relativement **fréquente**, en particulier chez les enfants et concernant presque exclusivement des baies. Au CAPTV de Toulouse, entre 2006 et 2008, sept intoxications ont été relevées et



concernaient uniquement des enfants. A Lyon, en 15 ans, 81 cas ont été comptabilisés au total. [25] [27] [31] [33]

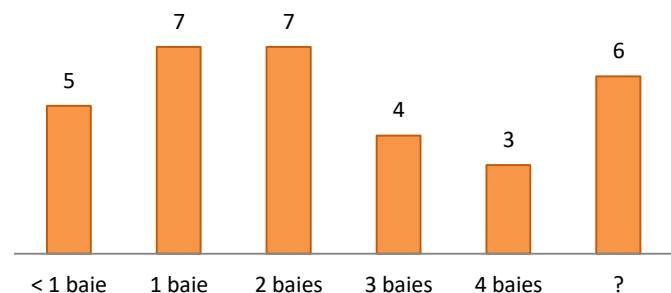
**Graphique 42 : répartition des cas d'intoxication à la Morelle noire (*Solanum nigrum*) entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année**



Notre étude entre 2012 et 2016 a recueilli 32 cas d'intoxications dont 30 enfants (soit 93%). 54% d'entre eux avaient entre deux et trois ans et, au total, les enfants de moins de 4 ans représentaient 88% des enfants intoxiqués. Les

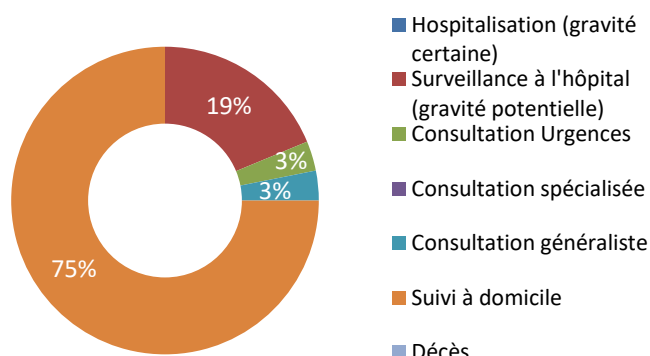
intoxications, toutes dues aux **baies** (degré de maturation non précisé), ont ainsi eu lieu pendant la période de **fructification** de la plante, entre août et novembre. Les quantités étaient comprises entre une et quatre baies, avec, pour certains cas, un retrait de la baie presque immédiat.

**Graphique 41 : nombre de baies de Morelle noire (*Solanum nigrum*) ingérées lors des intoxications entre 2012 et 2016**



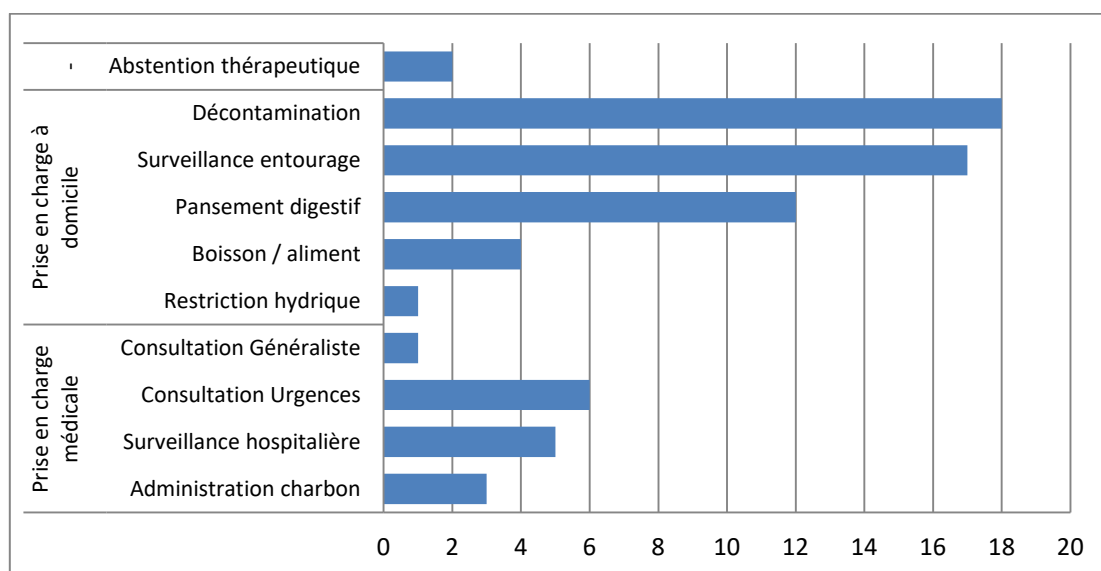
Comme précisé plus haut, la réputation toxique de la plante semble surfaite et la plupart des intoxications sont **bénignes**. Sur les 26 cas enregistrés en 1976 par les CAP de France, seulement trois ont été symptomatiques (deux mydriases et un état d'agitation) et,

**Graphique 43 : pourcentages des prises en charge de l'intoxication à la Morelle noire (*Solanum nigrum*) entre 2012 et 2016**



sur les 81 cas du CAPTV de Lyon, il y a eu une mydriase, cinq cas d'agitation, cinq fois de troubles neurologiques mineurs (vertiges, somnolence et tremblements) et environ 10% de troubles digestifs. Entre 2006 et 2008, sur les sept cas enregistrés par le CAPTV de Toulouse, aucun n'a eu de symptômes. [25] [27] [31] [32] [33]

Entre 2012 et 2016 au CAPTV de Toulouse, seul un adulte a présenté une symptomatologie (dysphagie). 75% des cas ont été pris en charge à domicile avec une décontamination des muqueuses, une surveillance de l'entourage et l'administration de nourriture ou d'un pansement digestif pour protéger l'estomac. Dans 19% des cas, une surveillance a été observée pendant quelques heures à l'hôpital, et trois patients ont reçu du charbon activé. Sauf pour le patient dysphagique, aucun symptôme n'est apparu.



**Graphique 44 : prise en charge par le CAP des cas d'intoxication à la Morelle noire (*Solanum nigrum*) entre 2012 et 2016**

### Utilisations thérapeutiques traditionnelles - Pharmacopées

#### *Pharmacopée française et européenne*

La tige feuillée de morelle noire fit l'objet d'une monographie dans la pharmacopée française jusqu'en 1962, pour ses vertus antinévralgiques et émollientes en voie externe (traitement des plaies, ulcères, inflammations, furoncles, hémorroïdes, eczéma, rhumatismes). Elle entrait également dans plusieurs compositions dont l'huile de jusquiame composée (traitement des rhumatismes en voie externe), le baume *tranquille* et l'onguent *populeum* (usage narcotique et sédatif) du codex 1937. [27] [31] [32] [33] [136]

Elle n'est plus guère utilisée dans la médecine actuelle mais des recherches mettent progressivement en évidence quelques propriétés : anti-ulcérogène, hypo-cholestérolémiante, anti-inflammatoire, antivirale, hépato-protectrice, cytotoxique etc. Ces essais concernent des tests *in vitro* et *in vivo* chez l'animal mais sont prometteurs. [27] [179]

Il semblerait également que la plante, par ses remarquables propriétés accumulatrices de métaux lourds (cadmium, arsenic et zinc surtout), puisse être une alternative écologique aux méthodes actuelles de décontamination des sols. [27]

### *Pharmacopées étrangères*

Dans la médecine traditionnelle chinoise, la morelle noire est utilisée pour ses effets diurétiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et dans le cancer du foie. [27] [138]

En Inde, la plante est utilisée dans le traitement de l'asthme. [179]

Au Congo, le jus de feuille est recommandé contre les diarrhées dysentériques et entre dans la composition d'un mélange vermifuge. [138]

Au Rwanda, les feuilles de la plante sont utilisées pour les ecchymoses et, associées aux tiges et aux fleurs, pour soigner les morsures de serpent. [138]

Au Maghreb, la décoction de feuille est utilisée localement pour soigner diverses affections cutanées et génitales. Les baies séchées réduites en poudre sont parfois ajoutées au k'hôl comme antiseptique oculaire et la feuille fraîche écrasée est utilisée en massages pour les douleurs articulaires, musculaires et en cataplasme pour les abcès du sein. [27]

Au Pakistan, la morelle noire est utilisée en décoction, en extrait, en pâte ou en jus pour traiter de nombreux maux : coupures, plaies, varicelle, diarrhées, fièvre, ulcères, hémorroïdes, douleurs cardiaques, diabète, douleurs oculaires et cancer du sein. Elle peut aussi bien être administrée par voie orale qu'en topique cutané ou oculaire. [178]

### **Espèces voisines et apparentées**

La morelle jaune ou velue (*Solanum villosum*) est une plante qui pousse dans les jardins abandonnés et les décombres. Les tiges et les feuilles sont velues et les fruits jaune-orangé à maturité sont inoffensifs. Cependant, les feuilles et les baies vertes ont une toxicité similaire à celles de la morelle noire. [136]



Photo 48 : fruits et fleurs de la morelle velue (Tela Botanica)

### **Confusions**

La morelle noire est souvent confondue avec des plantes à baies noires comestibles, essentiellement le cassis. [27] [143]

## 8. Fiche toxicologique – *Solanum pseudocapsicum*

### Éléments de botanique

#### *Nom scientifique*

*Solanum pseudocapsicum* L. [25] [31] [32] [33] [143]

#### *Nom(s) vernaculaire(s)*

**Français :** ([25] [31] [32] [33] [143])

Pommier d'amour, Cerisier / Cerise d'amour, Cerisier de Jérusalem, Oranger de savetier.

**Anglais :** ([25] [33] [143] [175] [180] [181])

Jerusalem cherry, Christmas cherry / orange, Winter cherry.

#### *Description morphologique*

Le pommier d'amour est un petit buisson à tiges glabres dressées, ramifiées et ligneuses. Il peut atteindre un mètre de hauteur. [25] [31] [33] [143] [175] [181]

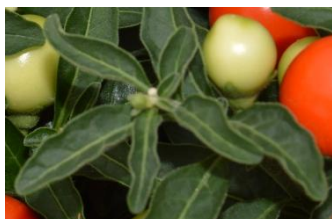


Photo 49: feuilles de pommier d'amour

Les feuilles, non stipulées, sont alternes et oblongues-lancéolées, avec des bords parfois entiers, parfois ondulés. Elles sont pétiolées, glabres et persistantes. [25] [31] [33] [143] [181]



Photo 50 : pommier d'amour en pot

Les fleurs du pommier d'amour sont petites et ont les étamines disposées en cône central, typique des *Solanum*. Elles sont le plus souvent solitaires, parfois groupées par deux et s'épanouissent de juillet à septembre. Le calice est vert à cinq dents et la corolle est blanche, à

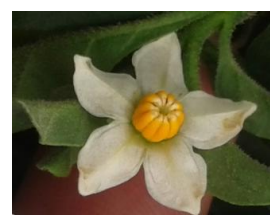


Photo 51 : fleur de pommier d'amour



Photo 52 : baies de pommier d'amour

tube court avec cinq lobes, plus ou moins triangulaires. [25] [31] [33] [143] [175]

Les fruits apparaissent en fin d'été, semblent couvrir l'arbuste et persistent tout l'hiver. Ce sont des baies globuleuses, de un à deux centimètres de diamètre et brillantes. Initialement vertes lorsqu'elles sont immatures, leur couleur peut varier à maturité, allant de l'orange

clair au rouge écarlate. [25] [31] [33] [136] [143] [175] [181]

Les nombreuses graines que renferment les baies sont blanc-jaunâtre, plates et réniformes. Elles mesurent environ quatre millimètres dans leur grand axe. [25] [33] [181]

### Description anatomique

Les coupes transversales d'une feuille de pommier d'amour permettent de mettre en évidence, de la face supérieure vers la face inférieure, plusieurs structures à la nervure médiane :

- Un épiderme recouvert d'une cuticule, entièrement dénué de poils. Les parois des cellules épidermiques ainsi que celles des cellules hypodermiques sont épaissies

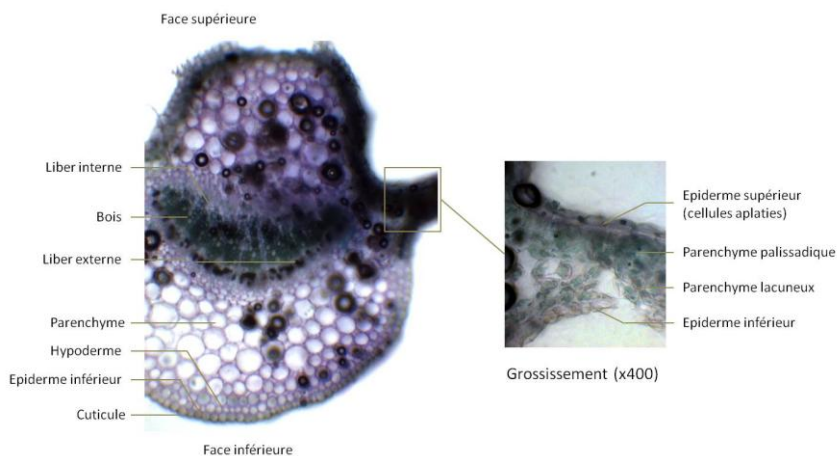
- Un parenchyme à cellules arrondies dotée de quelques rares cellules à sable d'oxalate de calcium

- Des faisceaux libéro-ligneux en arc ouvert, avec le bois et le liber, surmontés d'un liber interne

- Un épiderme inférieur, couvert par une cuticule et totalement glabre, aux parois épaissies également

Au niveau du limbe, les épidermes inférieurs et supérieurs sont formés d'une assise

de cellules aplaties. Entre les deux épidermes, on retrouve un parenchyme palissadique et, en dessous, un parenchyme lacuneux.



**Document 46 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum pseudocapsicum* et montage dans de l'hydrate de chloral (x100)**

**Document 47 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum pseudocapsicum* dans du carminovert aluné (x100)**

### Répartition géographique et biotope

Le pommier d'amour est une plante très utilisée en **intérieur** et à qui les baies éclatantes confèrent un bel **aspect décoratif**. Elle est également utilisée en plates-bandes de jardin. Originaires du Moyen-Orient, elles se sont largement acclimatées dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales et peuvent être retrouvées à d'assez hautes altitudes. Elles sont très cultivées en France. [25] [31] [33] [136] [143] [175] [181]

### Constituants chimiques

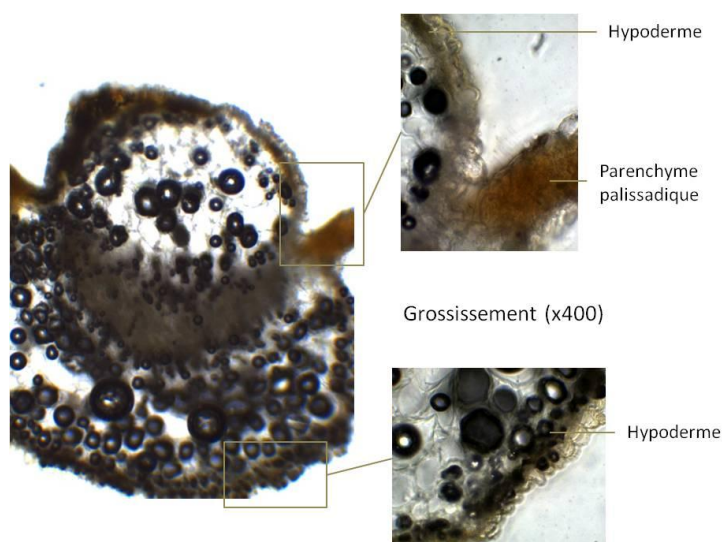
#### Espèces chimiques et concentrations

Les principaux constituants mis en évidence dans le pommier d'amour sont des **alcaloïdes stéroïdiques**. On retrouve essentiellement la **solanocapsine**, qui a la particularité d'être une base di-azotée à l'état libre dans la plante, c'est-à-dire non liée à des oses. Il y a également, en plus petites quantités, solacapsine, solacapsine, episolacapsine, isosolacapsine et *o*-méthylsolanocapsine. [25] [31] [32] [33] [143] [175] [181]

Toutes les parties renferment de la solanocapsine. Cependant, les données sont plus ou moins contradictoires concernant le fruit. Certaines études auraient montré que sa maturation n'avait pas d'impact sur sa teneur en alcaloïdes mais d'autres affirment que la baie mûre en serait dépourvue. En revanche, il n'est fait aucune mention des teneurs moyennes de chaque partie de plante. [25] [31] [32] [33] [136] [143] [175]

#### Etude histo-chimique

Notre étude d'histo-localisation sur la feuille du pommier

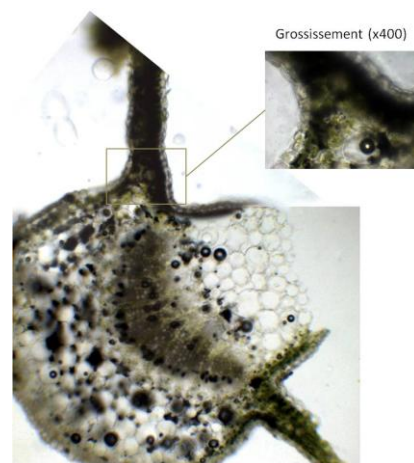


d'amour  
met en  
évidence  
une  
coloration

au niveau du  
parenchyme

palissadique du limbe et, de manière  
moins marquée, à l'hypoderme.

Document 49 : coupe transversale d'une  
feuille de *Solanum pseudocapsicum*  
(témoin Dragendorff négatif ; x40)



## Toxicologie

### *Circonstances d'intoxication et parties impliquées*

Le pommier d'amour est une plante **fréquemment impliquée** dans les intoxications par les plantes et provoque chaque année un grand nombre d'appels aux centres antipoison. Elle figure généralement parmi les trois premières plantes responsables d'appels. Le plus souvent, ce sont des intoxications accidentelles chez **l'enfant**, qui concernent les **fruits**, alléchants et semblables à des tomates-cerises. [20] [25] [31] [32] [33]

### *Manifestations cliniques*

Les premiers signes de l'intoxication sont **digestifs**, avec souvent nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales. La symptomatologie semble survenir quelques heures après l'ingestion et peut perdurer pendant plusieurs jours. Ces signes peuvent aussi être accompagnés de **signes généraux** tels que salivation, somnolence et asthénie, céphalées, malaise et hyperthermie. Lors d'ingestions massives, il a parfois été constaté quelques troubles neurologiques et anticholinergiques. [25] [32] [143] [175]

Théoriquement, la solanocapsine serait **bradycardisante** et les concentrations toxiques pourraient engendrer des arythmies sinusales. Si des troubles hémodynamiques ont quelques fois été relevés (bradycardie, hypotension, tachycardie), la résorption digestive du composé semble faible. [31] [33]

Un cas apparemment unique est survenu chez une fillette italienne de quatre ans. Après ingestion de graines et organes d'un pommier d'amour, elle développa un **tableau anticholinergique** typique et marqué, quelques heures plus tard. Le syndrome fut résolu avec de la néostigmine (la physostigmine n'est pas disponible en Italie) et les analyses urinaires retrouvèrent des stérols de la solanocapsine. Deux choses sont étonnantes avec ce cas : *a priori*, les glycoalcaloïdes stéroïdiques ne sont pas censés provoquer de syndrome anticholinergique et la néostigmine n'est pas supposée passer la barrière hémato-encéphalique, ne pouvant théoriquement pas résoudre les signes atropiniques. Les auteurs évoquent une perméabilité possible de la BHE à la néostigmine, due à l'âge de l'enfant ainsi qu'un épisode de gastroentérite qui aurait pu rendre perméable la barrière digestive (absorption augmentée de solanocapsine) et la BHE. Ce ne sont que des suppositions. Pour l'instant, le cas reste inexpliqué. [31] [180]

Un cas mortel aurait eu lieu au Mexique chez un enfant de 5 ans, il y a plus de 30 ans mais l'identité de la ou les plante(s) en cause et les quantités ingérées sont incertaines. Il aurait eu douleurs abdominales, vomissements et somnolence puis des douleurs dans les jambes accompagnées d'une asthénie musculaire croissante sont apparues pour terminer en une paralysie respiratoire, hyperthermie et tachycardie ventriculaire. Soixante heures plus tard, l'enfant décéda d'un arrêt cardiaque. [33]

#### *Doses toxiques*

Certains textes évoquent une toxicité plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. Toujours est-il que l'ingestion de moins de cinq baies ne semble provoquer aucun trouble. Entre cinq et dix baies, les signes, quand ils sont présents, sont surtout digestifs. Au-delà de dix baies, il est plus fréquent d'avoir des troubles digestifs et, parfois, une symptomatologie neurologique apparaît. [25] [31] [33] [143] [175]

Nous ne parlons ici que de la voie orale mais il semblerait que l'alcaloïde, mal résorbé dans le tube digestif, soit bien plus toxique en voie intra-péritonéale chez l'animal. [31] [33]

#### *Prise en charge de l'intoxication*

La prise en charge de l'intoxication est **symptomatique** : un rétablissement du niveau hydro-électrolytique suffit le plus souvent. [32] [143] [175]

Si l'on prend en compte la sévérité des intoxications décrites précédemment, une observation et une décontamination pourraient être entreprises, même après la consommation d'un nombre peu important de baies. Cependant, dans le plus grand nombre de cas, un **suivi à domicile** avec **surveillance de l'entourage**, décontamination de la bouche et administration d'un pansement digestif est largement suffisant. Une observation médicale reste recommandée en cas d'ingestion massive. [32] [33] [143] [175]

#### *Evolution de l'intoxication*

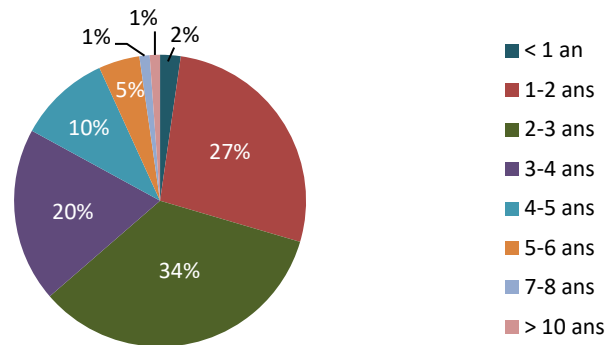
Les intoxications sont pratiquement toujours **bénignes**. Le cas de la fillette en Italie semble unique et celui du petit au Mexique n'est pas certain. Aucune séquelle n'a jamais été relevée post-intoxication. Les signes digestifs peuvent toutefois persister pendant quelques jours, en cas de forte intoxication ou de fragilité digestive. [31] [33]

## Statistiques d'intoxication

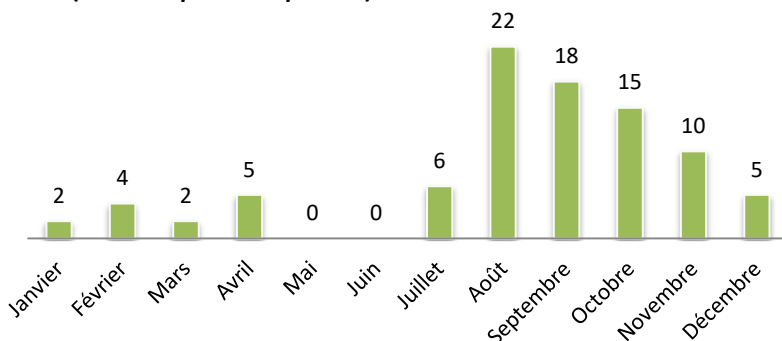
Le pommier d'amour provoque de nombreux appels chaque année aux centres antipoison. Une enquête menée dans cinq pays européens à la fin des années 90, a montré que la plante était la deuxième cause d'appel en France, la septième cause en Belgique, la huitième cause en Suisse et en Allemagne et la neuvième cause en Grande-Bretagne. Entre 2006 et 2008 au

CAPTV de Toulouse, la plante a été à l'origine de 56 appels, le plus souvent pour des ingestions chez l'enfant de baies, en faibles quantités (moins de cinq baies). [25] [31] [33]

**Graphique 46 : âge des enfants lors d'intoxications au Pommier d'amour (*Solanum pseudocapsicum*) entre 2012 et 2016**



**Graphique 45 : répartition des cas d'intoxication au Pommier d'amour (*Solanum pseudocapsicum*) en fonction des mois de l'année**

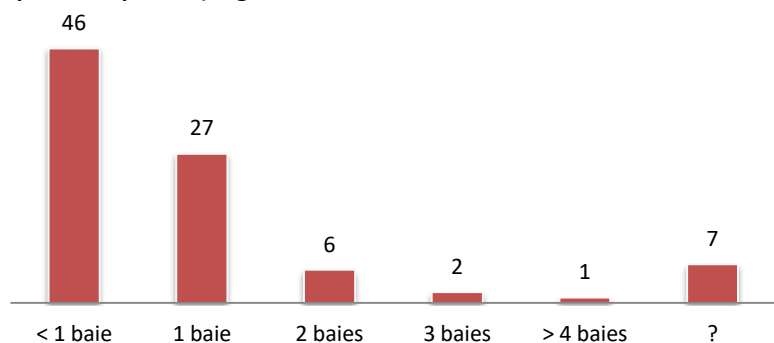


[136] [143]

Dans notre étude entre 2012 et 2016, il y a eu 89 cas d'intoxication au pommier d'amour. C'était tous des enfants, dont 83% avaient moins de quatre ans. Les intoxications se répartissent

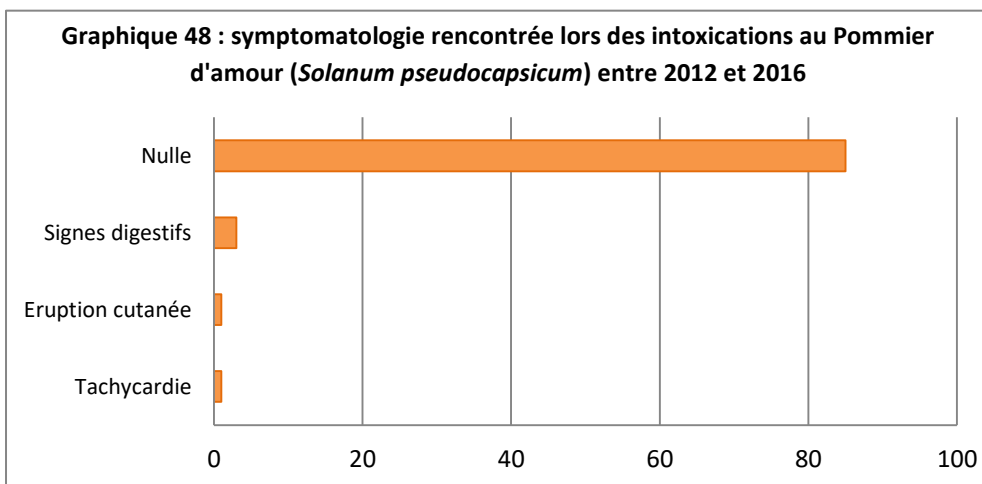
tout au long de l'année, avec toutefois un pic en août puis une décroissance régulière des cas jusqu'aux mois d'hiver où, à partir de décembre, quelques intoxications ont lieu tous les mois. Le nombre de baies ingérées était plutôt faible. 82% des enfants avaient ingéré une baie ou moins (seulement mâchonnée, sucée ou portée en bouche).

**Graphique 47 : nombre de baies de Pommier d'amour (*Solanum pseudocapsicum*) ingérées lors des intoxications entre 2012 et 2016**



Comme évoqué plus tôt, le pommier d'amour est une espèce qui pose rarement problème. Les fréquences d'appels sont importantes mais les conséquences très souvent mineures, avec quelques troubles gastro-intestinaux. Une enquête de 1978 sur les CAP de France a noté, pour 118 appels enregistrés, seulement six troubles mineurs digestifs (nausées, vomissements et diarrhées). Une autre étude sur 676 cas a mis en évidence que

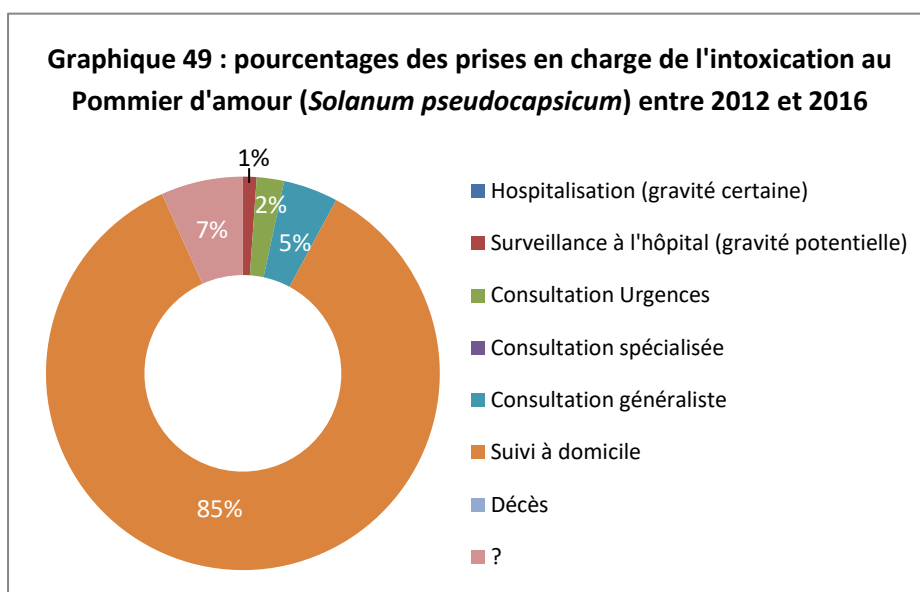
l'ingestion d'une à dix baies causait 11% de troubles digestifs, 2,6% de signes généraux et 1,5% de troubles neurologiques (les signes en question ne sont pas



précisés). Sur les 56 cas du CAP de Toulouse entre 2006 et 2008, seulement trois enfants ont eu des troubles (soit 5% du total) : deux vomissements et un avec hypersialorrhée, irritation et éruption cutanée. [25] [31] [33] [136] [143]

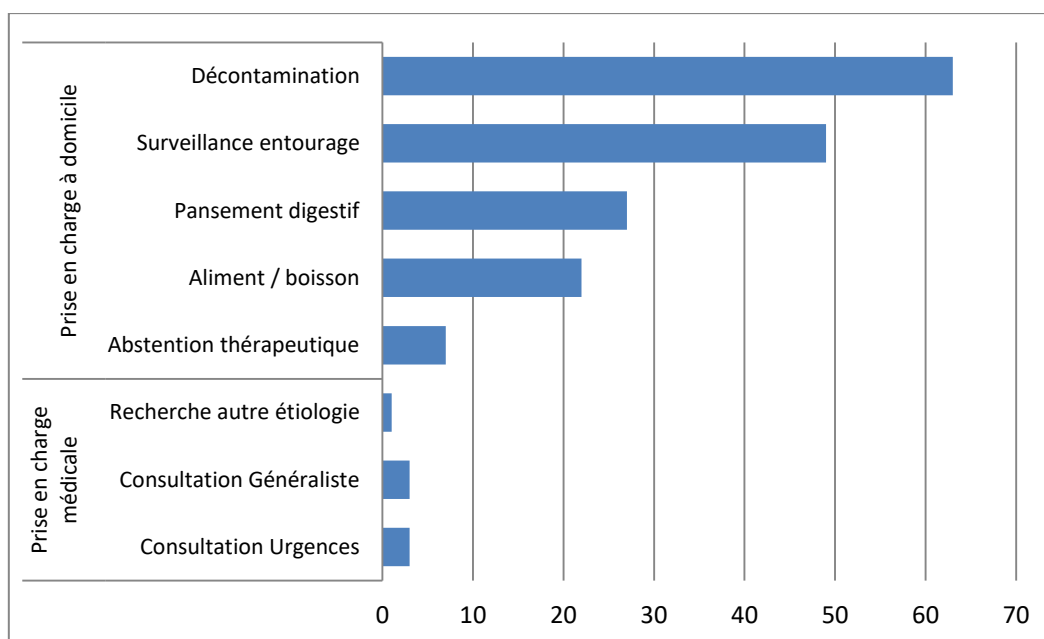
Lors de notre étude entre 2012 et 2016, sur 89 enfants, 85 ont été asymptomatiques (soit 95% du total). Chez un enfant, une éruption cutanée au bas du ventre a été constatée le lendemain. Trois enfants ont eu des troubles digestifs, dont l'un accompagnés d'une tachycardie. Les troubles sont apparus dans les 6h post-ingestion pour deux d'entre eux.

La prise en charge des intoxications s'est faite à domicile dans 85%



des cas. Il y a eu essentiellement décontamination, surveillance par l'entourage et administration de pansements digestifs ou d'aliments pour protéger la muqueuse digestive.

Sur les cas restants, il y a eu six consultations aux urgences et chez le généraliste. Elles étaient toutes spontanées et, pour cinq d'entre elles, le centre antipoison a recommandé un retour à domicile et une surveillance simple par l'entourage. Dans le sixième cas, une mise sous pansement gastrique a été faite pendant plusieurs jours. Le CAP a recommandé une consultation médicale pour l'enfant qui présentait une tachycardie associées à des diarrhées. Tout est rapidement rentré dans l'ordre avec un traitement.



**Graphique 50 : prise en charge par le CAP des cas d'intoxication au Pommier d'amour (*Solanum pseudocapsicum*) entre 2012 et 2016**

### Utilisations thérapeutiques traditionnelles - Pharmacopées

Le pommier d'amour ne figure pas et n'a jamais figuré dans la pharmacopée française. *A priori*, il n'est également pas utilisé à des fins thérapeutiques dans le monde. Toutefois, depuis quelques années, plusieurs chercheurs se penchent sur ses propriétés. Il semblerait que certains extraits aient des propriétés cytotoxiques, antimicrobiennes, antivirales, antispasmodiques et anti-hypertensives *in vitro* et chez l'animal. [181]

### Confusions

Les fruits du pommier d'amour sont parfois confondus avec des tomates-cerises. [136] [143]

## 9. Fiche toxicologique – *Solanum tuberosum*

### Éléments de botanique

#### *Nom scientifique*

*Solanum tuberosum* L. [31] [32] [33] [104] [111] [138] [182]

#### *Nom(s) vernaculaire(s)*

**Français :** ([31] [32] [33] [138] [182])

Pomme de terre, Parmentière, Morelle tubéreuse, Patate, Patate de Virginie.

**Anglais :** ([33] [104] [111] [182])

Potato, Virginia potato, Irish potato, Garden potato.

#### *Description morphologique*

La pomme de terre est une herbe vivace bisannuelle ou annuelle, dressée et rameuse, qui peut atteindre jusqu'à un mètre de hauteur. Ses tiges souterraines sont renflées et accumulent des réserves en formant des tubercules. Ces derniers permettent la multiplication et la propagation végétative de la plante. [33] [104] [138] [182]

Selon les variétés, les tubercules peuvent être de formes et de couleurs différentes. Ils mesurent 5 à 8 cm et pèsent



Photo 53 : différents tubercules  
(Adobe stock)

120 grammes en moyenne. Un tubercule porte des feuilles réduites à l'état d'écailles, formant des « yeux » placés dans des creux plus ou moins profonds. Les yeux sont positionnés en spirale, comme les feuilles sur une tige normale. Au

sommet du tubercule, il y a le bourgeon terminal, premier à se développer à la germination. D'autres bourgeons, dits axillaires, se forment ensuite et créent de nouvelles tiges aériennes. [33] [138] [182]

La plante possède de grandes feuilles alternes, pennées avec sept à douze folioles ovales, alternativement grands et petits. Les feuilles ont un pétiole longuement décurrent et certaines variétés sont velues. [33] [104] [138]



Photo 54 : pomme de terre  
(plante entière)



Photo 55 :  
feuilles de  
pomme de terre



Photo 57 : fleur de  
pomme de terre

Les fleurs de la pomme de terre sont typiques des *Solanum* : elles possèdent cette pyramide centrale formée par les étamines soudées. Selon les variétés, elles peuvent être blanches, violettes, mauves ou bleues. Groupées en cymes denses et disposées le plus souvent en deux volutes longuement pédonculées au sommet de longs rameaux, elles sont régulières et de type cinq. La corolle est pentagonale, formée par les cinq pétales soudés. Les sépales sont également soudés entre eux et les étamines jaunes sont unies à la corolle. L'ovaire est composé de deux loges. [33] [104] [138] [182]



Photo 56 : fleur de pomme  
de terre (variété différente)  
(Adobe stock)



Photo 58 : baie de la  
pomme de terre  
([www.jardinier-  
amateur.fr](http://www.jardinier-amateur.fr))

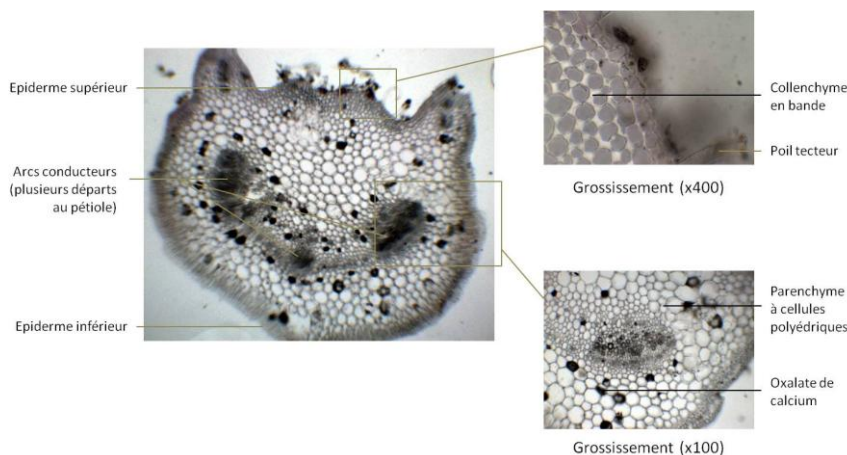
Le fruit de la pomme de terre est une baie verte globuleuse charnue, qui tombe souvent précocement mais qui noircit quand elle mûrit. Relativement rares, les fruits ressemblent à des tomates violacées. [33] [138] [182]

La baie renferme de nombreuses graines blanc-jaunâtre qui ne sont semées que pour l'obtention de nouvelles variétés (multiplication sexuée, le plus souvent entre organes d'une même fleur). [33] [138] [182]

### Description anatomique

Les coupes transversales de la feuille de pomme de terre permettent d'identifier plusieurs structures. Il y a, en allant de la face supérieure à la face inférieure (proéminente) :

- Un épiderme supérieur à une assise de cellules à fines parois
- Un collenchyme en bande.

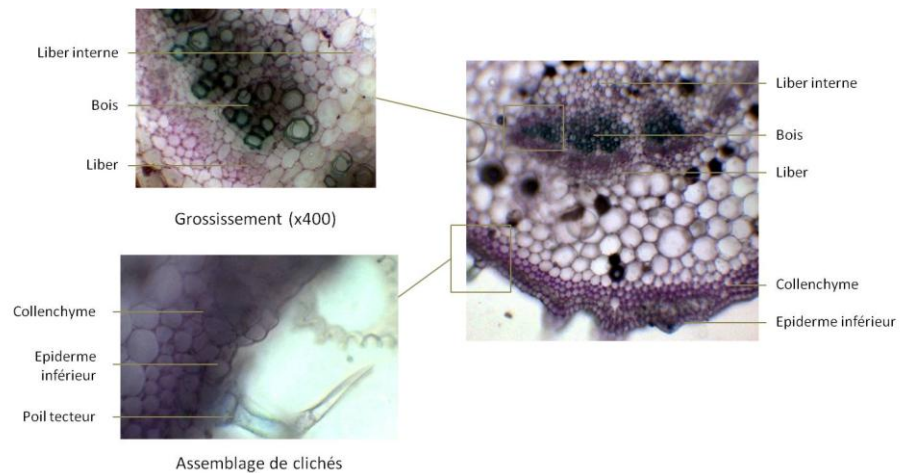


- Un parenchyme à cellules polyédriques, comprenant quelques cellules à sable d'oxalate de calcium, régulièrement réparties
- Les faisceaux sont divisés en plusieurs arcs conducteurs ouverts

car il y a plusieurs départs au niveau du pétiole puisque la feuille est composée (folioles). On retrouve un liber inter, puis le bois et le liber secondaire.

- L'épiderme inférieur est semblable au supérieur, avec un collenchyme en bande.

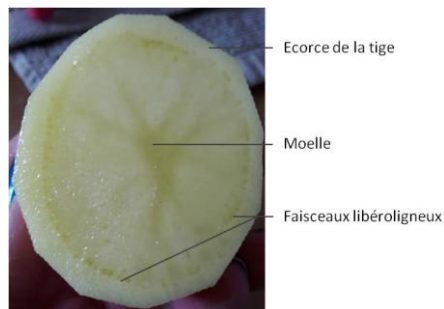
Les poils tecteurs, à pied pluricellulaire et à tête unisériée pluricellulaire terminée en pointe sont rares mais



Document 51 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum tuberosum* dans du carminoveraluné (x100)

présents surtout au niveau de l'épiderme supérieur.

Dans la coupe du tubercule, on distingue dans la chair une zone périphérique, généralement jaune pâle et correspondant à la zone corticale de la tige. Au centre, il y a la moelle, séparée de l'écorce par des faisceaux libéro-ligneux. [182]



Document 52 : coupe transversale de tubercule de *Solanum tuberosum*

### Répartition géographique et biotope

La pomme de terre, originaire d'Amérique du Sud (Andes péruviennes et boliviennes), est cultivée partout dans le monde mais est parfois sub-spontanée. Elle fait partie des **plantes vivrières essentielles** et se place en quatrième position, après le blé, le riz et le maïs. Elle a une production annuelle d'environ 300 millions de tonnes et son aire de culture correspond aux zones tempérées et tropicales d'altitude. C'est une plante appréciant un air frais et doux et sa température optimale de croissance est comprise entre 13 et 24°C. [33] [104] [111] [138] [182]

### Histoire de la pomme de terre

Il y a plus de dix mille ans, les premiers *Solanum* sauvages sont mis en culture par les Incas mais ces tubercules primitifs sont très amers. Ce ne sera qu'au deuxième millénaire

avant J.C. qu'ils obtiendront des tubercules de meilleure qualité gustative, un des fondements de leur alimentation. [16] [104] [108] [111] [182]

L'arrivée de la pomme de terre en Europe a lieu après les expéditions coloniales : elle débarque depuis des navires de colons en Espagne aux alentours de 1570. Elle est globalement mal accueillie par la population. En France, on pense que la pomme de terre, à qui l'on trouve une parenté avec la belladone et la mandragore, peut donner la lèpre. Mustel, botaniste amateur, est l'un des premiers à avoir cultivé les tubercules et aurait redistribué sa production à des agriculteurs près de Rouen. En 1770, le Dr Budd remarqua l'effet antiscorbutique du tubercule. Parmentier, pharmacien militaire, est charmé par la pomme de terre et, en 1786, met en place une opération de promotion : il plante des champs de pommes de terre et les fait garder la journée ; ainsi, des tubercules sont dérobés dans la nuit. Il utilise aussi, pendant près de 40 ans, ouvrages scientifiques et populaires pour convaincre les français des effets bénéfiques du tubercule. Associés à cette « propagande », l'accroissement de la population et les famines secouant l'Europe permettent à la pomme de terre de s'implanter. [16] [33] [104] [108] [111] [138] [182]

En Irlande, le tubercule est cultivé très tôt car très adapté au climat et devient rapidement une ressource alimentaire essentielle. Un champignon dévastateur, *Phytophthora infestans*, atteint l'Irlande en 1845 et cause la Grande Famine jusqu'à 1852. Elle provoque la mort de près d'un million d'irlandais et l'immigration d'un million et demi de plus. L'agriculture irlandaise mettra plus de cinquante années à s'en remettre. [104] [111] [182]

## Constituants chimiques

### *Espèces chimiques et concentrations*

La pomme de terre renferme, dans ses tubercules, des réserves nutritives sous forme d'**amidon**, représentant 20% du poids du tubercule, ainsi qu'une proportion non négligeable de **vitamine C**. Des **calystegines** A<sub>3</sub>, B<sub>2</sub> et B<sub>4</sub> sont présentes dans la plante et, dans son suc, il a été isolé un terpénoïde antifongique, la phytorubine. De plus, comme la morelle noire, c'est une plante qui a tendance à accumuler les **nitrate**s, essentiellement au niveau de ses parties aériennes. [31] [32] [104] [106] [108] [138] [182]

Elle comprend également des **glycoalcaloïdes**. Ces derniers sont constitués à 95% d'un mélange d'**α-solanine** et d'**α-chaconine**, avec une prédominance de l'**α-chaconine**. Leurs homologues partiellement hydrolysés les accompagnent (**β-solanine**, **γ-solanine**, **β-**

chaconine et  $\gamma$ -chaconine) ainsi que des produits voisins ( $\alpha$ -solamarine,  $\beta$ -solamarine et tomatidénol). [31] [32] [33] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [138]

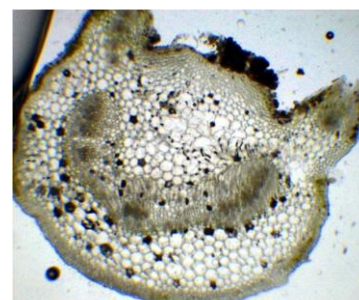
Tous les organes de la pomme de terre contiennent des glycoalcaloïdes mais ces derniers sont surtout présents dans les feuilles et parties aériennes (300-900 mg/kg), les fruits (400 mg à 1 g/kg) et les fleurs (3 à 5 g/kg). Il semblerait que la teneur des feuilles en alcaloïdes stéroïdiques varie en fonction de leur localisation sur la tige. De plus, l'infection fongique, virale ou parasitaire de la plante augmente les teneurs en alcaloïdes stéroïdiques. [31] [32] [33] [104] [105] [106] [107] [108] [110] [182]

Dans des conditions normales, les tubercules ne renferment que très peu de glycoalcaloïdes, entre 25 et 100 mg/kg de masse fraîche (variations de teneurs en fonction de la variété et des conditions de culture) et ces composés chimiques sont essentiellement concentré dans la « peau » du tubercule et dans les couches cellulaires sous-jacentes. Il est admis que l'épluchage des tubercules élimine entre 60 et 95% des alcaloïdes stéroïdiques. Cependant, certaines conditions sont susceptibles d'augmenter les teneurs, qui peuvent alors rapidement devenir importantes. L'exposition à la lumière pendant 6h multiplie par quatre les concentrations. Le moindre traumatisme, choc ou coupure entraîne une augmentation locale de 200 à 300% (il est ainsi préférable de ne pas attendre avant de cuire des pommes de terre découpées). La germination et le verdissement concentrent les glycoalcaloïdes, les germes peuvent parfois atteindre 2 à 5 g/kg ! Enfin, cuire la pomme de terre avec ses germes favorise la diffusion des alcaloïdes dans le tubercule et augmente son potentiel toxique. [31] [32] [33] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [138] [182]

D'autre part, le tubercule contient environ 200 mg/kg de vitamine C. Son amertume, liée à l'augmentation des glycoalcaloïdes, pourrait être liée à la présence du diglycoside  $\beta_2$ -chaconine. Les calystegines seraient plus présentes au niveau des yeux et des germes de la pomme de terre et représenteraient jusqu'à 3,3 mg/g de masse fraîche. [31] [108] [182]

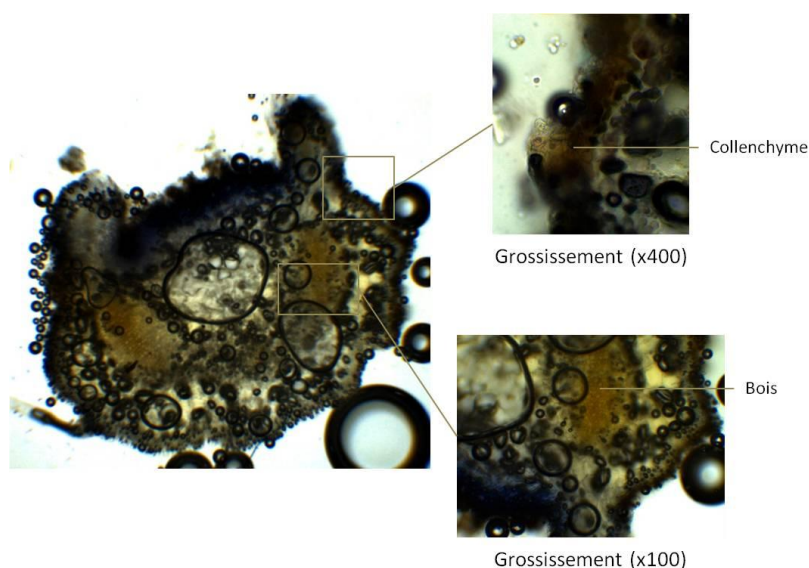
#### *Etude histochimique*

Les coupes transversales de feuilles de pomme de terre, traitées au réactif de Dragendorff, permettent de localiser les alcaloïdes stéroïdiques. Une coloration se développe ainsi au niveau du collenchyme et dans les faisceaux libéro-ligneux,



Document 53 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum tuberosum* (témoin Dragendorff négatif) (x40)

même si ces derniers ont une coloration moins intense.



Document 54 : coupe transversale d'une feuille de *Solanum tuberosum* et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x40)

Nos résultats permettent de confirmer ceux retrouvés dans la littérature. Même si nous n'avons pas fait d'essais sur les tubercules, il paraît important d'évoquer la localisation des glycoalcaloïdes, pour soutenir les affirmations énoncées plus haut. Au niveau du tubercule, les composés toxiques sont localisés au niveau de l'épiderme et dans les cellules les plus internes du liège et sont également présent au voisinage des yeux. Si l'on coupe le tubercule, ils apparaissent au niveau des cellules sous-jacentes à la coupure et dans celles qui se cloisonnent pour former un liège protecteur. [154]

## Toxicologie

### *Circonstances d'intoxication et parties impliquées*

Les intoxications par le tubercule sont, *a priori*, plutôt rares, si l'on tient compte du nombre de gens consommant des pommes de terre. Il semblerait que la plupart des intoxications surviennent lorsque les pommes de terre ont un seuil de solanine (mélange d' $\alpha$ -solanine et d' $\alpha$ -chaconine) supérieur à celui recommandé et lorsqu'elles sont verdies et/ou germées (les glycoalcaloïdes sont stables à la cuisson !). Dans tous les cas, établir un lien causal entre la symptomatologie et l'alimentation est difficile. Il y a également des cas rares de personnes s'intoxiquant avec des parties de plante, notamment les baies et les feuilles. De manière globale, les intoxications sont accidentelles. [33] [104] [108]

### *Manifestations cliniques*

L'intoxication peut se déclarer après plusieurs heures de **latence**. Dans les quatre premières heures, c'est essentiellement la toxicité locale des glycoalcaloïdes qui cause des **troubles digestifs** : nausées et vomissements, sensation de brûlure buccale, diarrhées non sanguinolentes et douleurs digestives. Quelques troubles généraux sont parfois notés, comme fièvre, céphalées, somnolence et rougeur du visage. Une présentation récurrente a été relevée avec un œdème de la face associé à un **rash cutané** sous forme de papule rouges évoluant en pustules, au bas de l'abdomen et aux cuisses. [32] [104] [108] [109] [111]

Dans les intoxications plus importantes, des troubles neurologiques et cardiaques sont survenus, avec troubles visuels, confusion, hallucinations, nervosité, tachycardie, hypotension, tachypnée et convulsions. Selon d'anciennes sources, la mort peut survenir par paralysie respiratoire, défaillance cardiaque et coma. [32] [33] [104] [105] [109] [111]

### *Doses toxiques*

Les doses symptomatiques et toxiques de solanine ont été évaluées chez l'homme entre 2 et 5 mg/kg. La dose fatale a été estimée entre 3 et 6 mg/kg. Il semblerait également que la toxicité des glycoalcaloïdes soit plus importante en prise unique plutôt qu'en doses répétées sur plusieurs jours. [31] [33] [105] [108] [111]

Les concentrations critiques de glycoalcaloïdes dans les tubercules correspondraient à 350 mg/kg. Il semblerait que la saveur des tubercules se détériore (amertume) à partir de 100 mg/kg de tubercules et que les premiers signes d'intoxications puissent apparaître à partir de 200 mg/kg. L'OMS a ainsi fixé des normes pour la sûreté de consommation, avec une teneur maximale de 200 mg/kg (les pommes de terre de consommation sont souvent en dessous de 100 mg/kg). Cependant, il semblerait que le ratio entre les glycoalcaloïdes influence davantage la toxicité que la quantité totale. En conséquence, les données de l'OMS ne seraient pas forcément valables... [33] [104] [105] [107] [108] [109] [110] [111] [182]

### *Prise en charge de l'intoxication*

Il faut différencier une intoxication aux glycoalcaloïdes d'une infection alimentaire par des bactéries ou des mycotoxines, notamment celles de certains *Fusarium*, parfois présentes dans des tubercules flétris. Il est possible de faire une recherche de l'intoxication à la solanine par la mesure de l'activité de la cholinestérase plasmatique. [33]

En cas d'ingestion de deux à trois baies de pomme de terre, le charbon activé est recommandé. Si l'ingestion concerne plus de quatre baies ou bien un germe d'une taille supérieure à cinq centimètre, certains auteurs conseillent un lavage gastrique, praticable jusqu'à deux heures après l'ingestion. [33] [104]

Le traitement est surtout **symptomatique**. La réhydratation est importante et si, malgré tout, les patients déshydratés ne répondent pas au remplissage, un monitoring cardiaque et des vasopresseurs peuvent être employés. En cas de crampes, l'administration de diazépam est possible. Il est recommandé de surveiller le patient jusqu'à la disparition complète des symptômes. [32] [33] [104]

### *Evolution de l'intoxication*

Les décès suite à l'intoxication ne sont pas bien documentés dans les écrits récents. Les seuls cas reportés impliquaient des patients malnutris qui n'avaient pas pu recevoir les soins adéquats. Le plus souvent, l'intoxication est bénigne, les maux de ventre et diarrhées pouvant persister jusqu'à six jours selon les doses impliquées. [33] [104] [108]

### *Statistiques d'intoxication*

La problématique des intoxications aux glycoalcaloïdes est son sous-diagnostic possible par la ressemblance entre sa symptomatologie et celle d'une gastro-entérite. Plusieurs intoxications importantes à la pomme de terre ont eu lieu tout autour du globe et se sont déroulées selon le même schéma : de nombreux intoxiqués légers et seulement quelques intoxiqués graves. Un travail de 1984 relate plus de 2000 cas d'intoxication dont une trentaine de patients seraient décédés. Cependant, les diagnostics différentiels n'ont pas été envisagés et l'état nutritionnel des populations n'a pas été estimé. [31] [105] [111]

Le dernier épisode majeur est survenu en 1969 à Londres dans une école, les pommes de terre incriminées contenaient entre 250 et 330 mg de glycoalcaloïdes par kilogramme. Sur 78 enfants atteints, 17 ont nécessité une hospitalisation avec majoritairement des troubles digestifs apparus jusqu'à 19h après l'ingestion. Il a également été constaté des troubles plus généraux : fièvre (15 enfants), confusion (12 enfants), céphalées (7 enfants) et hallucinations (4 enfants). La plupart des enfants alternaient des phases d'agitation et de somnolence, certains ont aussi eu troubles de la vision, tachycardie et tachypnée. Il aura fallu jusqu'à onze jours avant que certains enfants puissent rentrer chez

eux, avec parfois quelques troubles visuels encore présents, s'estompant progressivement. Aucune séquelle n'a été constatée après un mois. [31] [104] [108]

Dans notre étude au CAPTV de Toulouse entre 2012 et 2016, il y a eu dix appels concernant la pomme de terre, dont trois enfants. Sur la totalité des cas, huit étaient relatifs à une ingestion de tubercule germé ou verdi et deux à une ingestion de feuilles. Quatre intoxiqués sont restés asymptomatiques et, pour un cas, l'étiologie est douteuse (symptomatologie plus de deux jours après). Pour les patients restants, les signes ont été digestifs (nausées, amertume, dysgueusie, sensation de ballonnements, douleurs digestives, vomissements et diarrhées) avec un cas de fatigue associée aux troubles digestifs. Pour une patiente, les diarrhées et douleurs digestives ont persisté pendant dix jours. Dans huit cas, le suivi à domicile a été suffisant. Une consultation chez le généraliste a été conseillée pour la patiente à l'étiologie douteuse et celle ayant des troubles digestifs persistants.

### **Utilisations thérapeutiques traditionnelles - Pharmacopées**

#### *Pharmacopée française et européenne*

Au 19<sup>ème</sup> siècle, la pomme de terre était utilisée pour ses propriétés émollientes et calmantes. La chair crue était appliquée sur les brûlures et les cernes marqués et, cuite et écrasée, elle était associée en cataplasme à des décoctions de plantes mucilagineuses pour une action adoucissante, calmante et maturative. [138] [182]

Récemment, des chercheurs se sont intéressés aux propriétés anticancéreuses, anti-inflammatoires, antipyrétiques, antiallergiques etc. des alcaloïdes stéroïdiques de la pomme de terre. Ils seraient également tératogènes mais leur concentration alimentaire resterait inoffensive. [32] [104] [107] [108]

Au plan diététique, le tubercule est une source importante de vitamine C, concentrée sous la peau. Eplucher le tubercule avec un économe évite ainsi de trop en perdre ! C'est un féculent beaucoup moins calorique que les pâtes ou le riz (85 kCal/100gr contre 148 kCal pour les pâtes et 116 kCal pour le riz). Au niveau des oligoéléments, elle contient de fortes teneurs en potassium (543 mg/100g, plus importantes que dans la banane !), de bonnes teneurs en fer (760 µg/100g) et en magnésium (21mg/100g). Les protéines du tubercule seraient davantage bénéfiques que celles du blé car composées de plus d'acides aminés essentiels. [108] [111] [182]

Par leur forte teneur en potassium, les tubercules sont à restreindre dans l'alimentation de l'insuffisant rénal chronique. La pomme de terre est utilisée comme succédané de pain pour les diabétiques mais signalons que ses sucres sont plus rapidement assimilés si elle est longuement cuite et réduite en purée : la purée est considérée comme un sucre rapide alors que les pommes de terre cuites moins de vingt minutes ont un indice glycémique lent, proche de celui des pâtes. [138] [182]

### *Pharmacopées étrangères*

Au Rwanda, le suc de la pomme de terre est utilisé comme antiacide gastrique et la décoction des tiges feuillées est employée comme anti-diarrhéique, antitussif et en injections vaginales contre les leucorrhées. [138]

En Guadeloupe, la chair râpée des tubercules est appliquée sur brûlures et engelures. Pour les œdèmes et les hématomes, la pulpe et la fécule sont faites en cataplasmes. [138]

### **Espèces voisines et apparentées**

Il y a deux autres espèces de *Solanum* alimentaires cultivées tout autour du monde : la tomate (*Solanum lycopersicum*) et l'aubergine (*Solanum melongena*). Ces deux espèces contiennent également des glycoalcaloïdes pouvant être toxiques et qui sont testés pour leurs propriétés. [107] [183]

#### *Solanum lycopersicum* L.

La tomate (tomato en anglais), est une herbacée vivace en climat chaud et annuelle sous nos latitudes. Elle peut être légèrement lignifiée et atteint parfois plus d'un mètre de hauteur. Elle possède des feuilles velues dessus et glauques dessous, pennatiséquées et portées par de grosses tiges grimpantes. Les fleurs jaunes sont de type cinq, typiques des *Solanum* par leurs étamines jaunes disposées en cône et l'ovaire est divisé en dix à douze loges.



Photo 60 : fleur de tomate

Le fruit, la tomate, est une baie verte puis classiquement rouge ou jaune à maturité, qui



Photo 59 : pied de tomate

contient de nombreuses petites graines. Sa forme, sa taille et sa couleur changent en fonction des variétés. [104] [138]



Photo 62 : baies de tomates (Adobe stock)

A l'origine, la tomate était une plante cultivée au Mexique et au Pérou et dont les explorateurs européens rapportèrent quelques graines. [104]

La plante entière contient des **glycoalcaloïdes**, dont les plus importants sont l'**α-tomatine** et la **déhydrotomatine**, avec un ratio 10 : 1 en général. Ils sont retrouvés dans les feuilles (2,1 g/kg), les tiges (1,8 g/kg), les fleurs (5,8 g/kg) et surtout dans les baies immatures (17,6 g/kg). Quelques traces ont été trouvées dans les racines mais rien dans le fruit mûr (< 5 mg/kg). [31] [104] [106] [107] [138]

Cependant, même si les pieds de tomate ont été associés à des intoxications aux glycoalcaloïdes dans la littérature (notamment via des thés brassés de plante), peu de données indiquent réellement que les baies aient causé des intoxications. Pourtant, des études ont estimé que 72% des glycoalcaloïdes restaient après la préparation d'une friture de tomates vertes et, au Bangladesh, les feuilles de tomates sont utilisées comme denrées alimentaires, tout cela sans apparente toxicité... Au Pérou, la population possède une variété de tomate très amère et concentrée en glycoalcaloïdes, mais qu'ils semblent consommer impunément. Les glycoalcaloïdes de la tomate semblent ainsi bien moins toxiques que ceux de la pomme de terre. [104] [106] [107] [138]

Toutefois, la **prudence** est de mise avec les tomates non mûres et la prise en charge d'une éventuelle intoxication est identique à celle mise en œuvre pour la pomme de terre.

### *Solanum melongena* L.

L'aubergine (eggplant en anglais ou brinjal pour le fruit) est une herbacée annuelle poilue et érigée, pouvant atteindre jusqu'à un mètre de hauteur. Ses feuilles sont alternes et pétiolées et ont une forme ovale-elliptique. Selon les variétés, elles peuvent être



Photo 63 : feuille d'aubergine

couvertes de poils et posséder des épines à la partie

médiane de la feuille. Ses fleurs sont blanches à pourpres, actinomorphes, avec un calice à cinq sépales et une corolle gamopétale tubuleuse avec une marge incurvée. Les fruits sont de larges baies charnues, isolées ou en



Photo 64 : plant d'aubergine

grappes. Elles sont de tailles et de couleurs différentes selon les variétés.



Photo 65 : baie d'aubergine

Mûres, elles sont consommées crues ou cuites selon

les régions. La baie contient de nombreuses graines brunes. [16] [104] [107] [183]



Photo 66 : fleur d'aubergine

C'est une plante qui nécessite du soleil et de l'humidité. Elle est cultivée aux quatre coins du globe, surtout en Chine, Inde, Turquie, Japon, Mexique, Grèce, Egypte et Syrie. L'aubergine fait partie des légumes les plus consommés dans le monde. [104] [183]

L'aubergine (plante entière) renferme de la **solasonine** et de la **solamargine**, des saponosides (melongoside N, O et P), des flavonoïdes (solanoflavone), des anthocyanines ainsi que des calystegines (A<sub>3</sub> et B<sub>2</sub>). La baie contient 6,5 à 55,6 mg/kg de poids frais de glycoalcaloïdes ainsi que de grandes quantités d'antioxydants. En théorie, la baie non mûre contient une plus grande proportion d'alcaloïdes stéroïdiques et n'est pas conseillée à la consommation. Toutefois, l'aubergine est mangée non mûre dans certaines régions sans troubles particuliers. [16] [104] [107] [183]



Photo 67 : différentes baies d'aubergine (Adobe stock)

Une espèce apparentée à l'aubergine, *Solanum macrocarpon*, est consommée (baies immatures et feuilles) en Afrique. Il semblerait cependant que cette espèce contienne entre 1,4 et 2,2 g/kg d'alcaloïdes, ce qui ne la rend, *a priori*, pas sûre à la consommation. Le fruit est d'ailleurs très amer. [16] [107]

## Confusions

Aucune confusion n'est évoquée dans la littérature.

## 10. Fiche toxicologique – *Physalis alkekengi*

### Éléments de botanique

*Nom scientifique*

*Physalis alkekengi* L. [31] [33] [135] [138]

*Nom(s) vernaculaire(s)*

**Français :** ([33] [135] [138])

Coqueret, Amour-en-Cage, Alkékenge, Cerise d'hiver, Herbe aux lanternes, Lanterne chinoise, Pomme d'amour, Coccigrole, Cerise de juif.

**Anglais :** ([33])

Cape gooseberry, Winter cherry, Chinese lantern.

*Description morphologique*

Le coqueret est une herbacée vivace par un rhizome traçant. Ses tiges dressées et rameuses, aux angles émoussés et pubescentes, peuvent atteindre jusqu'à un mètre de haut. [33] [135] [138] [184]

L'alkékenge possède des feuilles molles longuement pétiolées, avec un limbe ovale-acuminé, parfois cordé et à marge entière ou sinuée. Les lobes peuvent être inégaux et le limbe asymétrique à la base. Elles sont souvent groupées par deux. [33] [135] [138] [184]



Photo 68 : feuilles de Coqueret



Photo 70 : calice du coqueret

La plante fleurit entre mai et août. Les fleurs sont isolées et portées par un pédoncule pubescent recourbé vers le bas. Elles sont localisées à l'aisselle des feuilles et leur corolle est blanc-verdâtre, en forme de roue. Le calice est d'abord petit, vert et velu puis s'accroît après la fécondation en prenant une couleur rouge vermillon à la maturité du fruit. Il acquiert l'aspect d'une « vessie nervurée » (du grec physalis : vessie), invaginée à la base et qui entoure le fruit sans le toucher en lui



Photo 69 : *Physalis alkekengi* (plante entière)

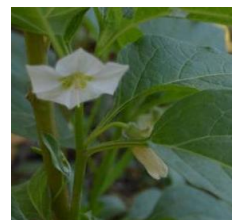


Photo 71 : fleur de coqueret

conférant un très bel aspect décoratif. [31] [33] [135] [138] [184]

Le fruit est une baie globuleuse brillante, orangée à rouge écarlate, d'une taille équivalente à celle d'une cerise (environ 1,5 cm de diamètre). La baie possède une saveur acidulée et légèrement amère. [33] [135] [138] [184]



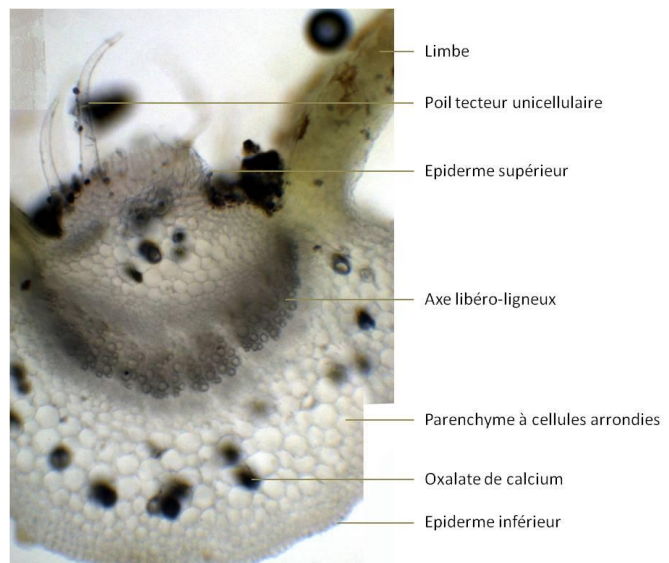
Photo 72 : baie du coqueret

La pulpe du fruit est molle et renferme de nombreuses graines blanc-jaunâtre aplaties et réniformes, d'environ deux millimètres de diamètre. [33] [184]

### Description anatomique

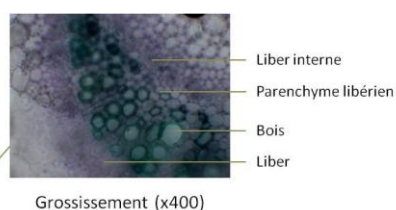
Les coupes transversales réalisées sur la feuille de coqueret ont permis de mettre en évidence plusieurs structures avec, de la face supérieure à la face inférieure :

- Un épiderme comptant quelques poils tecteurs (longs et unicellulaires) et qui semble être couvert d'une cuticule et soutenu par un collenchyme en bande.

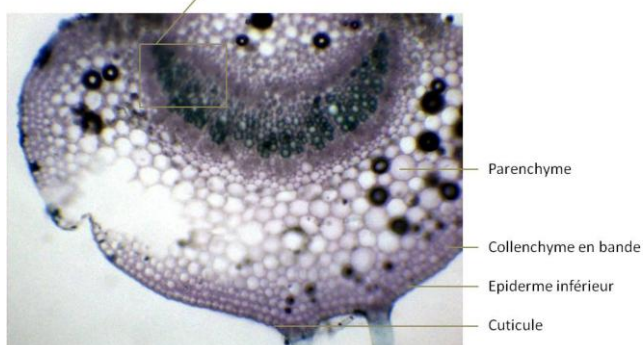


Document 55 : coupe transversale d'une feuille de *Physalis alkekengi* et montage dans de l'hydrate de chloral (assemblage de clichés ; x100)

- Le parenchyme est à cellules arrondies, avec des cellules à sable d'oxalate de calcium



Grossissement (x400)



Document 56 : coupe transversale d'une feuille de *Physalis alkekengi* dans du carminvert aluné (x100)

- Les faisceaux conducteurs sont en arc ouvert bicollatéral avec le liber interne.

- L'épiderme inférieur possède moins de poils que l'épiderme supérieur

Au niveau du mésophylle, les épidermes ont des cellules aplaties. Le parenchyme du limbe est palissadique puis lacuneux.

### *Répartition géographique et biotope*

Le coqueret est une plante présente en Europe, en Asie et aux Etats-Unis. Elle est commune en France et orne fréquemment les plantations. Les limites de son aire de distribution originelle ne sont pas reconnaissables en raison de l'acclimatation fréquente d'exemplaires échappés des jardins. [33] [135] [138] [184]

Elle préfère les sols riches en nutriments et les terrains calcaires, poussant volontiers dans buissons touffus, forêts ripicoles chaudes, coteaux et vignobles pierreux. [33] [138]

### **Constituants chimiques**

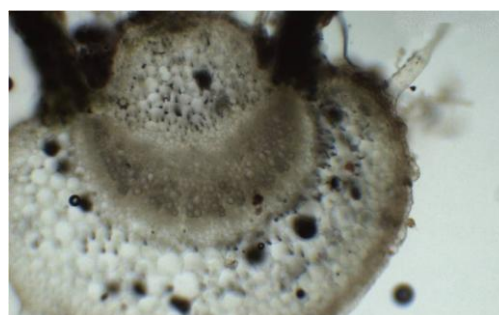
#### *Espèces chimiques et concentrations*

Il est retrouvé diverses espèces chimiques dans l'alkékenge, notamment des **withanolides** (withaphysaline et withaperuvine) ainsi que des stéroïdes qui leur sont structuralement proches, les **physalines**. Il y a également des flavonoïdes, des pigments anthocyanes et des calystegines. [31] [33] [76] [184]

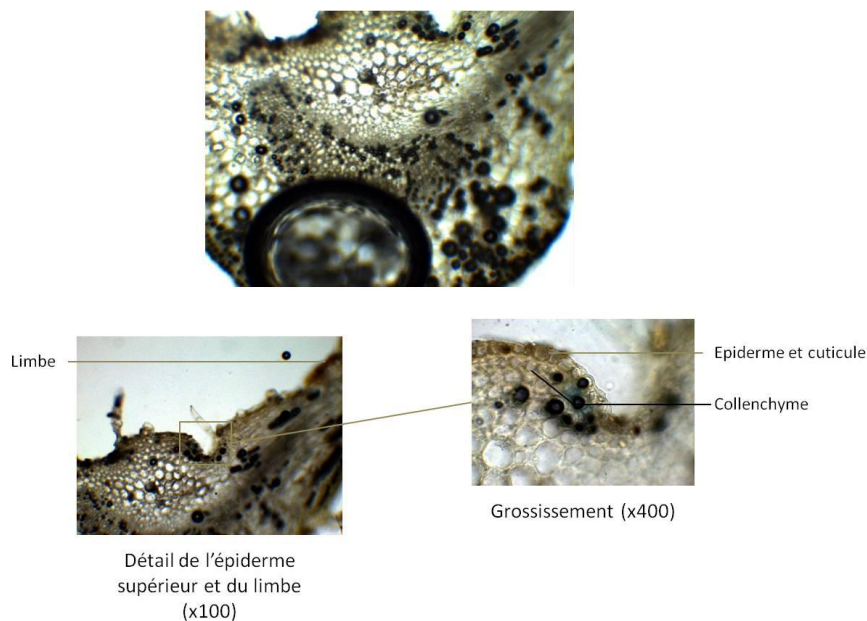
Tous les organes de l'alkékenge contiennent des withanolides, des physalines et des flavonoïdes. En revanche, il semblerait que ces composés soient plus concentrés dans le **calice**, les **fruits verts** et les **parties aériennes**. Les calystegines sont surtout présentes dans les racines de la plante, même si les parties aériennes en contiennent de petites quantités. Le fruit mûr est comestible, dans la mesure où il n'entre pas en contact avec la paroi interne du calice (transfert des composés par l'intermédiaire des poils sécréteurs). [31] [33] [135] [138] [184]

#### *Etude histochimique*

Concernant la localisation des composés chimiques de l'alkékenge, les physalines réagissent au Dragendorff. La coloration se retrouve au niveau des épidermes et, plus légèrement, au niveau du collenchyme.



Document 57 : coupe transversale d'une feuille de *Physalis alkekengi* (témoin Dragendorff négatif ; x100)



Document 58 : coupe transversale d'une feuille de *Physalis alkekengi* et révélation des alcaloïdes au Dragendorff (x100)

## Toxicologie

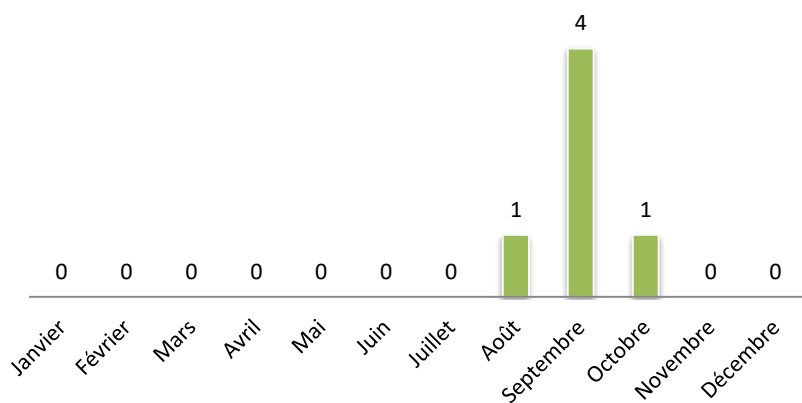
Très peu de données sont disponibles sur une éventuelle toxicité de l'espèce. D'anciens ouvrages mentionnent une toxicité de toutes les parties de la plante, excepté la baie mûre, comestible crue ou cuite en quantités modérées. Cependant, peu d'études ont été réalisées. Il semblerait que les physalines soient toxiques mais la plupart des modèles animaux ont supporté de fortes doses sans le moindre effet. Quelques-uns, notamment des souris diabétiques, ont été plus sensibles et le cycle œstrogénique de rattes aurait été désorganisé par l'administration d'un extrait aqueux de baie. [31] [33] [135] [138] [184]

Les cas relevés dans les centres antipoison semblent confirmer la **faible toxicité** de la plante. Sur l'ensemble des cas examinés par le CAP de Suisse, seuls trois enfants ayant

consommé des baies parfois immatures ont eu des diarrhées, nausées et douleurs abdominales. [31] [33] [184]

Notre étude au CAPTV de Toulouse n'a comptabilisé que six cas sur les cinq années étudiées. Tous les cas ont eu lieu entre le mois d'août et le

Graphique 51 : répartition des cas d'intoxication à l'amour en cage (*Physalis alkekengi*) entre 2012 et 2016 en fonction des mois de l'année



mois d'octobre, ce qui correspond à la période de fructification de la plante. Cela concerna toujours les baies, avec une quantité maximale ingérée par une mère et sa fille de six à sept baies chacune. Il n'y a eu aucun symptôme et la prise en charge a majoritairement été à domicile. Dans un cas, un pansement digestif a été administré.

### **Utilisations thérapeutiques traditionnelles - Pharmacopées**

#### *Pharmacopée française et européenne*

Autrefois, au titre de la médecine des signatures, le coqueret était considéré efficace pour soigner les inflammations de la vessie. Il fut ensuite utilisé dans la prise en charge de la toux, des otites de l'oreille moyenne et l'inflammation de la gorge. Ses fruits furent officinaux en France jusqu'aux alentours de 1930 et entraient dans la composition du sirop composé de rhubarbe (aussi appelé sirop composé de chicorée et utilisé surtout chez les enfants à des fins laxatives), inscrits au Codex de 1937. [33] [138] [184]

Plus récemment, des études *in vitro* et animales concernant des extraits ou des espèces chimiques isolées de l'alkékenge ont été menées. Elles mettent en évidence des propriétés variées (anti-inflammatoire, anti-tumorale, antimicrobienne, antioxydante, immunomodulatrice, antidiabétique, antiasthmatique). Il semblerait que ces effets soient liés essentiellement aux physalines, aux withanolides et aux flavonoïdes. [184]

Au niveau alimentaire, les baies mûres sont riches en caroténoïdes et en vitamine C et auraient un léger effet laxatif et diurétique. Par précaution, la plante est déconseillée aux femmes enceintes par l'effet hormonal mis en évidence chez le rat. [135] [138] [184]

#### *Pharmacopées étrangères*

Dans la médecine traditionnelle chinoise, les baies et le calice du coqueret sont utilisés (voie interne et voie externe) dans de nombreuses pathologies : toux, pharyngite, mucosités, pemphigus, eczéma, jaunisse, hémorroïdes, dysurie, dystocie, encéphalopathies et cancer des voies hautes. [184]

En Extrême-Orient, le rhizome est utilisé comme expectorant, antitussif et utéro-actif et en Turquie comme diurétique, antipyrétique et sédatif. [138] [184]

## Espèces voisines et apparentées

Il existe plusieurs autres espèces de *Physalis*, dont l'une est particulièrement connue, *Physalis peruviana*. Les fruits de ces espèces sont comestibles et sont utilisés traditionnellement dans plusieurs pays. [31] [138]

*Physalis peruviana* L., le coqueret du Pérou, ressemble beaucoup à l'alkékengé. Ses feuilles et sommités fleuries renferment également des physalines, des withanolides et des hétérosides. Il est traditionnellement utilisé à Madagascar et au Rwanda comme antirhumatismal et sédatif. En Turquie, la plante est employée comme antispasmodique, diurétique, antiseptique et antiparasitaire. [138] [185]



Photo 73 : baie du coqueret du Pérou



Photo 74 : fleur et fruit de *Physalis peruviana* (Adobe stock)

Plus récemment, en Turquie, il a été décrit des utilisations intensives dans la perte de poids avec des effets secondaires cardiaques (hypertension et tachycardie ventriculaire) ainsi que des épisodes maniaques. Des essais de toxicité sur animaux n'ont pas montré de décès dans les 24h mais une mortalité de 50% après trois mois. Toutefois, les scientifiques ignorent si l'inflammation digestive globale a favorisé un affaiblissement de l'organisme par des difficultés d'alimentation et/ou si les hétérosides sont cardiotoxiques. [185]

Le faux coqueret, *Nicandra physalodes* S., est parfois confondu avec un *Physalis*. De la famille des Solanacées, l'espèce était initialement répartie entre Madagascar, Afrique du Sud et Inde mais est actuellement retrouvée un peu partout, cultivée pour ses propriétés esthétiques. C'est une herbacée pouvant atteindre 80 centimètres, à feuilles alternes, amples, pétiolées et avec un limbe un peu fripé. Les fleurs ont un important calice caréné enveloppant la base de la corolle, bleu-violacée et qui forme un entonnoir et s'étale



Photo 75 : faux coqueret



Photo 76 : fleur et fruits du faux coqueret

ensuite en cinq lobes. Le fruit est une baie enfermée dans le calice. [135] [138]

L'espèce contient des withanolides dans ses parties aériennes, dont la nicandrénone qui s'avère cytotoxique *in vitro*. Les racines

renferment des alcaloïdes pyrrolizidiniques. Il faut préciser qu'une toxicité hépatique de ces composés a été mise en évidence chez plusieurs plantes, mais pas encore chez le faux coqueret. Les baies sont toxiques et il semblerait que les graines soient riches en solanine. Aucune précision n'est donnée sur la nature des empoisonnements évoqués. [33] [138] [186]

### **Confusions**

Des confusions sont évoquées avec la baie de *Nicandra* et avec celle d'autres espèces de *Physalis* (mais qui sont la plupart du temps comestibles). [33] [135]

## 11. Fiches synthétiques



### **DATURA STRAMONIUM**

*Stramoine, datura, pomme épineuse, herbe aux sorcières*

- Floraison : juillet à octobre ; fructification : août à novembre
- Espèce envahissante très commune (terrains vagues, décombres, chantiers, champs)



#### Constituants chimiques

**Alcaloïdes tropaniques** :  $\frac{2}{3}$  L-hyoscyamine (se racémise en atropine) et  $\frac{1}{3}$  scopolamine

Teneurs variables selon les organes mais surtout présents dans les fleurs et les graines

#### Circonstances d'intoxications

Intoxication souvent **volontaire** dans une population majoritairement jeune et masculine

Quelques cas accidentels (exposition cutanée, oculaire, contamination de denrées alimentaires)

#### Manifestations cliniques

**Syndrome anticholinergique** avec composante neuropsychique importante liée aux fortes teneurs en scopolamine

- Signes périphériques : **mydriase bilatérale aréactive toujours présente** ; autres signes inconstants (sécheresse buccale, tachycardie sinusale, vasodilatation faciale, hyperthermie, rétention urinaire, vomissements et nausées, ralentissement du transit etc.)
- Signes centraux : désorientation spatiotemporelle, agitation, **hallucinations**, agressivité, ataxie, convulsions et, à fortes doses, coma puis décès par détresse respiratoire
- Cas particuliers : rhabdomyolyse, hyperréflexie, hépatite

#### Doses toxiques

*Dose hallucinogène proche de la dose toxique*

30-50 graines → symptômes ; 300 graines → doses mortelles

⚠ Infusions : fort relargage d'alcaloïdes après 24h avec scopolamine majoritaire

#### Prise en charge – Intoxication par contact

Décontamination (règle des trois quinze)

Contact oculaire : la mydriase, souvent unilatérale, peut persister pendant plusieurs heures – consultation ophtalmologique conseillée

#### Prise en charge – Intoxication par ingestion ou inhalation

- Hospitalisation recommandée – surveillance cardiaque et respiratoire
- Décontamination digestive jusqu'à 24h post-ingestion (digestion lente des graines) mais inutile pour les infusions. Prudence car troubles de la conscience prévisibles
- Intoxications bénignes à modérées : traitement symptomatique peu nécessaire et souvent suffisant (rafraîchissement externe, isolement, réhydratation, sédation)
- Intoxications graves : traitement symptomatique et utilisation de la physostigmine possible, plus adaptée que les psychotropes sédatifs

#### Modérée

Hallucinations  
Agitation  
Tachycardie sinusale < 130 / mn  
Fièvre < 40°C

#### Grave

Hallucinations sévères  
Agitation importante  
Tachycardie sinusale > 130 / mn  
Fièvre > 40°C  
Convulsions  
Détresse respiratoire  
Coma

#### Evolution de l'intoxication

- Retour à la normale sous 2 jours en moyenne – Amnésie de l'épisode fréquente et troubles mnésiques sur quelques mois possibles – Persistance régulière de la mydriase jusqu'à 7 jours
- Complications psychiatriques décrites : schizophrénie, bouffée délirante
- Peu de décès, souvent liés aux actes inconsidérés provoqués par les hallucinations mais risque possible d'apnée, de troubles du rythme et de convulsions
- Pas de dépendance signalée (expérience souvent désagréable et pénible, peu retentée en général)

#### Espèces apparentées

- Autres *Datura* : toxicité analogue
- Genre *Brugmansia* (« daturas arborescents ») : toxicité similaire avec composante neuropsychique importante (scopolamine majoritaire)

#### Confusions

Rares car espèce caractéristique – parfois entre les jeunes pousses et les épinards



## ATROPA BELLADONNA

*Belladone, Belle-dame, Morelle furieuse, Bouton noir, Cerise enragée, Herbe myope*

- Floraison : juin à août ; fructification : août à novembre
- Assez rare, aime les lieux ensoleillés, les décombres et sites boisés



### Constituants chimiques

**Alcaloïdes tropaniques** : 90% de L-hyoscyamine (se racémise en atropine avec le temps), 2% de scopolamine  
Teneurs variables selon les organes mais surtout présents dans la racine et les baies (graines en particulier)

### Circonstances d'intoxications

Intoxication **accidentelle** par les baies ++, cas de contact cutané ou d'intoxication par la chair animale (lapin, chèvre, rongeurs, escargots) ou par du miel  
Quelques cas volontaires (toxicomanie ou suicide)

### Manifestations cliniques

**Syndrome anticholinergique** avec une excitation corticale marquée

- Quatre principaux symptômes périphériques : **rougeur de la face**, **sécheresse des muqueuses** (avec soif intense), **tachycardie sinusale** et **mydriase bilatérale aréactive**. Autres signes périphériques inconstants (rétention urinaire, nausées et vomissements, ralentissement du transit etc.).
- Signes neurologiques : délire dit « furieux » avec forte agitation, tremblements, convulsions, stupeur avec à terme un coma avec une dépression respiratoire ou un arrêt cardiaque conduisant au décès.
- Intoxication sévère : troubles neurologiques importants non accompagnés d'une tachycardie -> signe de gravité
- Cas particuliers : rhabdomyolyse, pancréatite, hématome sous-dural

### Doses toxiques

*Peu précises ; une baie compterait 1 à 2 mg d'atropine*  
Dose létale estimée chez l'adulte : 10-20 baies  
Dose létale estimée chez l'enfant : 2-5 baies

### Prise en charge – Intoxication par contact

Décontamination (règle des trois quinze)  
Contact oculaire : mydriase unilatérale – consultation ophtalmologique conseillée

### Prise en charge – Intoxication par ingestion

- Hospitalisation recommandée – surveillance cardiaque et respiratoire
- Décontamination digestive efficace dans l'heure qui suit. Prudence car troubles de la conscience prévisibles
- Surveiller la température (pic d'intensité 6-8h après l'intoxication) : aggravation rapide possible
- Intoxications modérées : traitement symptomatique (rafraîchissement externe, réhydratation, sédation).
- Intoxications graves : traitement symptomatique et utilisation de la physostigmine possible (bons résultats également dans les gravités moyennes)

### Evolution de l'intoxication

- Décès possible en 24h sans prise en charge – Pronostic bon (< 2% de mortalité) quand intoxication prise en charge
- Retour à la normale en 72 à 96h en moyenne
- Mydriase et troubles mictionnels pouvant persister jusqu'à 10 jours – Amnésie fréquente de l'intoxication
- Pas de séquelles répertoriées

### Espèces apparentées

- Autres *Atropa* : proportion plus importante de scopolamine – toxicité apparentée à celle de la jusquiame
- *Mandragora officinarum* : non présente en France spontanément, toxicité proche moins importante

### Confusions

Confusions des baies avec des myrtilles, du cassis ou bien des cerises



## HYOSCYAMUS NIGER

*Jusquiame noire, Fève à cochon, Mort aux poules, Herbe aux engelures*

- Floraison : juin à septembre
- Peu commune en France, retrouvée dans les terrains vagues, talus, décombres et chemins pierreux



### Constituants chimiques

**Alcaloïdes tropaniques** : L-hyoscyamine majoritaire et 25-40% de scopolamine  
Teneurs variables selon les organes mais surtout présents dans les graines

### Circonstances d'intoxications

Intoxications accidentelles très rares, par confusion ou bien avec de la chair animale (ovins, caprins et sauterelles)  
Quelques cas volontaires (toxicomanie, suicide)

### Manifestations cliniques

**Syndrome anticholinergique** avec action dépressive marquée, liée aux fortes teneurs en scopolamine

- Signes périphériques : **mydriase bilatérale aréactive**, **érythrose faciale**, nausées, vomissements, sécheresse buccale avec sensation de brûlure, rétention urinaire, tachycardie, hyperthermie
- Signes centraux : **agitation**, **hallucinations**, somnolence, tremblements, convulsions et coma avec paralysie respiratoire à fortes doses
- Cas particulier : paralysie des membres pendant 6 jours (récupération totale ensuite)

### Doses toxiques

Non précisées – La jusquiame noire a toutefois des concentrations totales en alcaloïdes plus faibles que la belladone et le datura

### Prise en charge – Intoxication par contact

Décontamination (règle des trois quinze)  
Contact oculaire : consultation ophtalmologique conseillée – mydriase unilatérale théoriquement possible

### Prise en charge – Intoxication par ingestion

- Hospitalisation recommandée – surveillance cardiaque et respiratoire
- Décontamination digestive possible mais efficacité peu prouvée. Prudence car troubles de la conscience prévisibles
- Traitement symptomatique (rafraîchissement externe, isolement, réhydratation, sédation) et utilisation de physostigmine dans les cas graves avec signes neurologiques préoccupants (quelques recommandations pour une utilisation précoce dans les intoxications modérées)

### Evolution de l'intoxication

- Intoxication de bon pronostic lorsqu'elle est prise en charge
- Persistance de la mydriase pendant quelques jours
- Amnésie fréquente des événements et troubles de la mémoire à court terme possibles sur quelques jours

### Espèces apparentées

- *Hyoscyamus albus* (Jusquiame blanche) : toxicité similaire – Plus présente dans le sud de la France que la noire
- *Hyoscyamus muticus* (Jusquiame d'Egypte) : non spontanée en France – Forte teneur en alcaloïdes, toxicité similaire mais plus importante

### Confusions

Très rares, quelques confusions des feuilles ou des racines avec des légumes



## NICOTIANA TABACUM

*Tabac, Nicotiane, Herbe à l'ambassadeur, Herbe de Sainte-Croix*

- Très peu d'intoxications à la plante elle-même mais beaucoup à ses produits dérivés (cigarettes, tabac à rouler, cigare etc.)



### Constituants chimiques

**Alcaloïdes** : S(-)-nicotine avec de faibles quantités d'autres alcaloïdes structuralement proches  
Nicotine présente dans tous les organes de la plante

### Circonstances d'intoxications

Intoxications à la plante par méprise très rares  
Nombreuses intoxications aux dérivés, surtout chez l'enfant – quelques cas volontaires (suicides)

### Manifestations cliniques

**Syndrome nicotinique** avec un effet excitateur puis ganglioplégique

- Stimulation centrale : **nausées, vomissements**, accélération du transit, hypersudation, salivations, céphalées, confusion, **agitation**, faiblesse musculaire, tachypnée, **tachycardie**, vasoconstriction
- Paralyse des ganglions à forte dose : **convulsions**, léthargie avec une paralysie respiratoire conduisant au décès possible
- Maladie du tabac vert : liée au passage transcutané de la nicotine chez les travailleurs du tabac, sortie du milieu de travail dès les premiers signes (nausées, vomissements, céphalées, vertiges)

### Doses toxiques

Varié selon l'accoutumance : 60 mg est une dose parfois létale chez une personne non habituée à la nicotine  
Dose toxique voire létale enfant : 1 mg/kg  
8-20 mg de nicotine dans une cigarette – un cigare contient 10 à 50 fois plus de nicotine – Macérations de tabac encore plus toxiques

### Prise en charge – Intoxication par contact

Décontamination (règle des trois quinze)  
Passage transcutané rapide de la nicotine : surveillance recommandée en cas de fortes doses ou de symptômes

### Prise en charge – Intoxication par ingestion

- Hospitalisation rapide recommandée lors d'une ingestion > 3 mégots ou une cigarette chez l'enfant ou si le patient présente des symptômes (surtout si autres que des vomissements)
- Décontamination digestive possible jusqu'à 1h après l'ingestion mais efficacité limitée
- Surveillance cardiaque et respiratoire – ventilation assistée rapidement disponible si besoin
- Traitement symptomatique (réhydratation, anticonvulsivants...) – Pas d'antidote

### Evolution de l'intoxication

- Cas graves ou fatals d'empoisonnement rares
- Si absence de symptômes malgré les doses : surveillance de 2 à 6h (24h si ingestion de patches de nicotine)
- Pas de séquelle mentionnée à court ou long terme

### Espèces apparentées

- Autres *Nicotiana* : toxicité analogue mais peu de renseignement sur les plants ornementaux
- *Nicotiana glauca* (« Tabac en arbre ») : contient un fort pourcentage d'anabasine (analogue de la nicotine) – toxicité nicotinique mais cause des intoxications bien plus graves (50% de létalité jusqu'à présent)

### Confusions

Quasi-inexistantes



## SOLANUM DULCAMARA

*Morelle douce-amère, Douce-amère, Morelle rouge, Morelle grimpante, Vigne sauvage, Réglisse sauvage*



- Floraison : juin à septembre ; fructification : août à décembre
- Plante commune, qui grimpe sans s'accrocher aux buissons ou murets

### Constituants chimiques

**Glycoalcaloïdes** : variétés chimiques – tomatidénol (solamarine  $\alpha$  et  $\beta$ ), soladulcidine (soladulcine  $\alpha$  et  $\beta$ ) et solasodine (solasonine et solamargine)  
**Saponosides** : métabolites des glycoalcaloïdes pendant le mûrissement du fruit  
 Glycoalcaloïdes présents dans toutes les parties mais surtout dans le fruit immature (vert)

### Circonstances d'intoxications

Intoxication accidentelle chez l'enfant, impliquant le plus souvent la baie mûre

### Manifestations cliniques

**Toxicité faible** essentiellement **digestive** – anciens reports de forte toxicité (nécrose gastrique, collapsus cardiovasculaire) mais non retrouvée de nos jours

- Signes digestifs : irritation et gonflement de la bouche, soif, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- Signes généraux : vertiges, céphalées, fièvre, fatigue, tremblements
- Cas particuliers encore inexpliqués : syndrome anticholinergique (mydriase, tachycardie) dont l'un régressant après utilisation de la physostigmine

### Doses toxiques

Difficiles à établir (degré de maturation, chémotype, résorption intestinale variable et toxicité digestive propre aux saponosides...)

Une dizaine de baies immatures chez l'adulte occasionnerait des symptômes et 200 baies pourraient être mortelles

### Prise en charge – Intoxication par ingestion

- Décontamination buccale
- Décontamination digestive en cas d'ingestion d'un grand nombre de baies mûres ou à partir de trois baies vertes
- Si besoin : traitement symptomatique (pansements digestifs, réhydratation, diazépam en cas de crampes) – Surveillance médicale (cardiaque et respiratoire) possible – Pas d'antidote
- La physostigmine doit être envisagée qu'en cas de troubles anticholinergiques

### Evolution de l'intoxication

- Surveillance par l'entourage pendant quelques heures ou par un médecin en cas de grosses quantités
- Nausées et diarrhées peuvent persister pendant quelques jours en cas de prise importante
- Cas mortels non constatés depuis plus de 60 ans

### Espèces apparentées

*Lycium barbarum* – Lyciet commun : utilisation des baies (baies de goji) en jus ou bien séchées. Une étude de plus de 100 ans les déclarait toxiques mais cette toxicité n'est pas du tout retrouvée actuellement

### Confusions

Confusion des baies rouges avec des baies comestibles (tomates-cerises, groseilles, cerises)



## SOLANUM NIGRUM

*Morelle noire, Crève-chien, Morette, Raisin de loup, Amourette*

- Floraison : juin à octobre ; fructification : juillet à décembre
- Très fréquente et rapidement envahissante, près des habitations et au bord des chemins



### Constituants chimiques

**Glycoalcaloïdes** : solanine, solasonine et solamargine

**Saponosides** : métabolites des glycoalcaloïdes pendant le mûrissement du fruit

Glycoalcaloïdes présents dans toutes les parties mais surtout dans le fruit immature (vert) – variabilité de concentrations selon les sous-espèces de morelle noire (peu différenciables)

### Circonstances d'intoxications

Intoxication accidentelle chez l'enfant, impliquant le plus souvent la baie mûre – Quelques contaminations alimentaires

### Manifestations cliniques

**Toxicité faible** essentiellement **digestive** – données contradictoires (certaines populations consomment des feuilles de morelle noire sans apparente toxicité) liées aux différentes sous-espèces ?

- Signes digestifs : irritation et gonflement de la bouche, soif, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- Signes généraux : vertiges, céphalées, fièvre, fatigue, tremblements
- Cas particuliers : troubles neurovégétatifs (mydriase, nervosité, congestion de la face, tachycardie, convulsions, nécrose gastrique et intestinale, coma et paralysie respiratoire), hémolyse, syndrome atropinique, néphrite interstitielle aiguë

### Doses toxiques

Difficiles à établir (degré de maturation, variabilité chimique, toxicité digestive propre aux saponosides...)

5-10 baies (degré de maturation non précisé) : symptomatologie bénigne

> 10 baies : symptômes plus importants

### Prise en charge – Intoxication par ingestion

- Décontamination buccale
- Décontamination digestive en cas d'ingestion de cinq baies vertes ou d'un grand nombre de baies mûres
- Si besoin : traitement symptomatique (pansements digestifs, réhydratation, diazépam en cas de crampes) – Surveillance médicale (cardiaque et respiratoire) possible – Pas d'antidote

### Evolution de l'intoxication

- Surveillance par l'entourage pendant quelques heures ou par un médecin si aggravation
- Nausées et diarrhées peuvent persister pendant quelques jours en cas de prise importante
- Le décès, extrêmement rare, semble survenir suite à des troubles du rythme ou à une défaillance hémodynamique et/ou respiratoire

### Espèces apparentées

*Solanum villosum* – Morelle velue : feuilles et baies vertes ont une toxicité similaire à celle de la morelle noire

### Confusions

Confusion des baies noires avec des baies comestibles, surtout avec le cassis



## SOLANUM PSEUDOCAPSICUM

*Pommier d'amour, Cerisier d'amour, Cerisier de Jérusalem, Oranger de savetier*

- Floraison : juillet à septembre ; fructification : fin d'été – persistent l'hiver
- Plante ornementale très fréquente



### Constituants chimiques

**Glycoalcaloïdes** : solanocapsine (base di-azotée à l'état libre) ++  
Présents dans toutes les parties de la plante – Etudes contradictoires sur sa présence ou non dans le fruit mûr

### Circonstances d'intoxications

Intoxication accidentelle très fréquente, surtout chez l'enfant et impliquant le plus souvent la baie mûre

### Manifestations cliniques

**Toxicité faible** essentiellement **digestive**

- Signes digestifs : irritation et gonflement de la bouche, soif, salivation, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- Signes généraux : vertiges, céphalées, fièvre, fatigue, tremblements, somnolence, hyperthermie
- Cas particuliers : troubles neurologiques et anticholinergiques retrouvés lors d'ingestions massives
- N.B. : la solanocapsine est bradycardisante et pourrait entraîner des arythmies sinusales mais sa résorption digestive semble faible lorsque la barrière intestinale est intacte

### Doses toxiques

L'enfant serait plus sensible que l'adulte à l'empoisonnement – En voie intrapéritonéale, le glycoalcaloïde semble bien plus toxique qu'en voie orale  
5-10 baies : symptomatologie digestive possible  
> 10 baies : signes digestifs fréquents, parfois associés à des troubles généraux

### Prise en charge – Intoxication par ingestion

- Décontamination buccale
- Décontamination digestive en cas d'ingestion massive et surveillance médicale possible (cardiaque et respiratoire)
- Si besoin : traitement symptomatique (pansements digestifs, réhydratation, diazépam en cas de crampes) – Pas d'antidote

### Evolution de l'intoxication

- Surveillance par l'entourage pendant quelques heures est souvent suffisante
- Nausées et diarrhées peuvent persister pendant quelques jours en cas de prise importante
- Le seul décès reporté à une causalité incertaine

### Confusions

Confusion des baies rouges-orangées avec des tomates-cerises



## SOLANUM TUBEROSUM

*Pomme de terre, Patate, Parmentière, Morelle tubéreuse, Patate de Virginie*

- Quatrième position des plantes vivrières essentielles dans le monde
- On ne consomme de la pomme de terre que ses tubercules



### Constituants chimiques

**Glycoalcaloïdes** :  $\alpha$ -solanine et  $\alpha$ -chaconine

Présents dans toutes les parties mais surtout fleurs, fruits et parties aériennes  
Peu dans les tubercules, concentrés dans la peau et les couches cellulaires sous-jacentes. Mais l'exposition à la lumière, au froid, une coupure, la germination et le verdissement provoquent une augmentation importante des glycoalcaloïdes

### Circonstances d'intoxications

Intoxications accidentelles liées au tubercule, rares mais potentiellement sous-évaluées  
– Quelques intoxications par les baies ou parties aériennes

### Manifestations cliniques

**Toxicité** essentiellement **digestive** – l'intoxication peut se déclarer après plusieurs heures de latence

- Signes digestifs : irritation et gonflement de la bouche, soif, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
- Signes généraux : vertiges, céphalées, fièvre, fatigue, tremblements
- Fortes doses : troubles neurologiques et cardiaques avec troubles visuels, confusion, hallucinations, nervosité, tachycardie, hypotension, tachypnée et convulsions. D'anciennes données évoquent une mort après un coma, une paralysie respiratoire avec défaillance cardiaque.
- Présentation récurrente : rash cutané (papules rouges et pustules) au bas de l'abdomen et aux cuisses

### Doses toxiques

Difficiles à établir – Les premiers signes apparaîtraient pour des concentrations > 200 mg de solanine ( $\alpha$ -solanine +  $\alpha$ -chaconine) pour un kg de tubercules – Concentrations critiques si > 350 mg/kg

### Prise en charge – Intoxication par ingestion

- Décontamination buccale – Décontamination digestive en cas d'ingestion de deux à trois baies de pomme de terre ou bien d'un germe de plus de 5 cm
- Traitement symptomatique (pansements digestifs, réhydratation, diazépam en cas de crampes) – Surveillance médicale (cardiaque et respiratoire) possible – Pas d'antidote

### Evolution de l'intoxication

- Nausées, diarrhées et parfois troubles visuels peuvent persister pendant quelques jours en cas de prise importante
- Les décès, anciens, ont été notés seulement chez des patients malnutris n'ayant pas reçu les soins adéquats

### Espèces apparentées

- *Solanum lycopersicum* – Tomate : contient des glycoalcaloïdes ( $\alpha$ -tomatine et déhydrotomatine), surtout dans les baies immatures qui semblent détruits pendant le mûrissement. S'il y a eu des intoxications avec des thés brassés à base de feuilles, les intoxications aux baies immatures sont incertaines. Intoxication et prise en charge similaire à celle de la pomme de terre
- *Solanum melongena* – Aubergine : contient des glycoalcaloïdes (solasonine et solamargine). En théorie, la baie n'est pas consommable immature



## PHYSALIS ALKEKENGII

*Amour en cage, Alkékenge, Cerise d'hiver, Herbe aux lanternes, Pomme d'amour, Coccigrole*



- Floraison : mai à août ; fructification : août à octobre
- Plante ornementale dont plusieurs exemplaires échappés des jardins se sont bien acclimatés (fruit mûr comestible dans la mesure où il n'entre pas en contact avec le calice, mais peu d'intérêt gustatif)

### Constituants chimiques

#### Withanolides et physalines

Présents dans toutes les parties de la plante mais plus concentrés dans les fruits verts, le calice et les parties aériennes

### Circonstances d'intoxications

La baie est parfois consommée immature

### Manifestations cliniques

Peu de données de toxicité – troubles digestifs possibles (quelques cas de diarrhées, nausées et douleurs abdominales après consommation d'une baie immature)

### Doses toxiques

Non précisées

### Prise en charge – Intoxication par ingestion

- Décontamination buccale
- Si besoin : traitement symptomatique (pansements digestifs, réhydratation) – Pas d'antidote

### Evolution de l'intoxication

- Surveillance par l'entourage pendant quelques heures est souvent suffisante

### Espèces apparentées

- *Physalis peruviana* – Coqueret du Pérou : fruit comestible. Feuilles et sommités fleuries renferment physalines, withanolides et des hétérosides, qui semblent posséder des effets cardiaques à fortes doses (hypertension et tachycardie ventriculaire) ou provoquer des épisodes maniaques.
- *Nicandra physalodes* – Faux coqueret : withanolides dans ses parties aériennes, les baies sont toxiques et les graines contiendraient de la solanine. Pas de précisions sur les empoisonnements...

### Confusions

La baie est parfois confondue avec celle de *Nicandra* et d'autres espèces de *Physalis* (souvent comestibles)

## CONCLUSION

Nous ne sommes plus dans une ère où la santé tolère des plantes qui soignent sans en connaître la toxicité, la composition ou les mécanismes. La médecine actuelle ne peut se permettre de conseiller une plante dont l'origine ou les quantités en principes actifs ne sont pas certifiées : les monographies de plantes, construites sur une évaluation de leur utilisation ancestrale, mettent en place des extraits et préparations standardisées, des voies d'applications et des quantités précises, un contrôle de l'espèce et de ses teneurs rigoureux ainsi qu'une détection des impuretés ou des falsifications par d'autres plantes.

Si la médecine par les plantes revient au goût du jour, elle n'est pas dénuée de risques. Chaque année, les plantes provoquent de nombreuses intoxications, qu'elles soient dues à une utilisation dans un objectif thérapeutique, accidentelles ou bien volontaires. Les centres antipoison doivent savoir répondre et coordonner les soins pouvant découler d'une intoxication. Pourtant, la plupart du temps, les informations disponibles sur les plantes sont limitées, surtout lorsque cela concerne des plantes ornementales, horticoles ou récemment implantées dans la région.

C'est dans cette problématique que s'inscrit ce travail, qui a tenté de rassembler les données chimiques et toxicologiques disponibles sur la famille des Solanacées et évoque les espèces les plus concernées par des intoxications dans la région. Ce travail rassemble une revue des molécules chimiques de la famille ainsi que des fiches toxicologiques et synthétiques destinées aux toxicologues pour les aider dans leur exercice. Il s'accompagne de statistiques récoltées sur cinq ans ainsi que d'un travail de recherche relatif à la mise en évidence de la localisation des composés chimiques souvent incriminés.

La famille des Solanacées, grande de plus de 2 500 espèces, est intéressante par la diversité qu'elle recèle ; des plantes alimentaires côtoient des plantes toxiques et/ou médicinales et comprennent toutes une large variété de molécules chimiques dont les activités biologiques ne sont pas forcément connues. En effet, si les méthodes de screening permettent d'isoler les molécules chimiques qu'elles contiennent, leur structure moléculaire n'est pas toujours identifiée et surtout, leur action biologique peut rester inexpliquée. Les

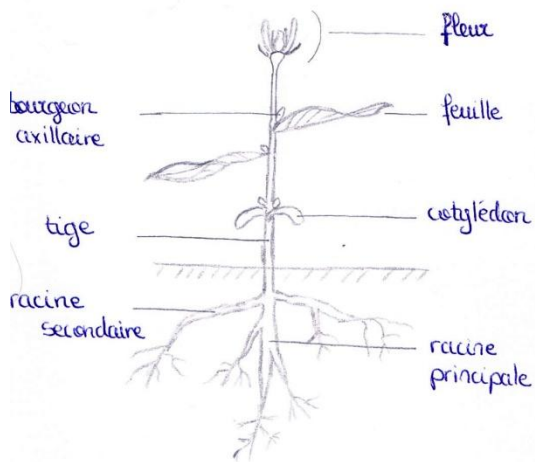
withastéroïdes ou les calystegines, qui auraient montré quelques activités aux mécanismes encore inconnus en sont un parfait exemple.

Bien que le chemin restant dans l'étude des mystères de cette belle famille puisse être encore long à parcourir, nous espérons que cette thèse pourra apporter sa pierre à l'édifice, aussi petite qu'elle soit.

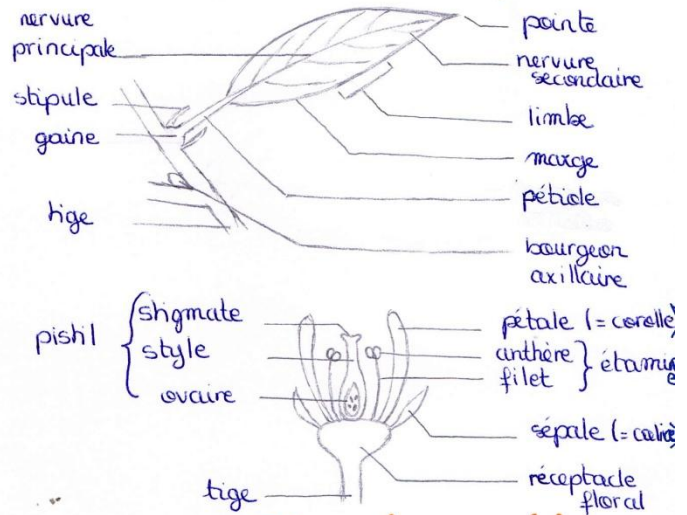
## ANNEXES

### ANNEXE 1 - Terminologie illustrée des plantes

#### Structure d'une plante

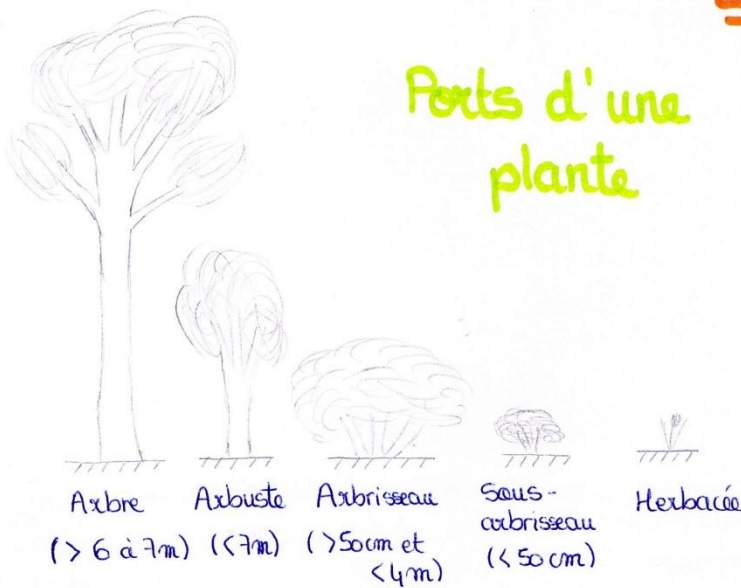


#### Structure d'une feuille



#### Structure d'une fleur

#### Portes d'une plante

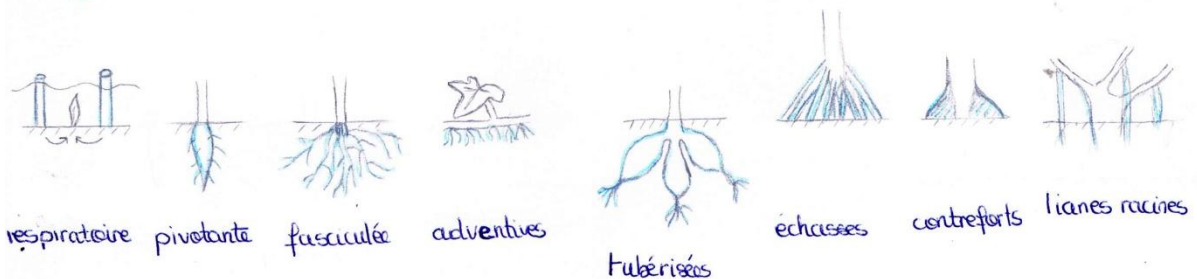


Arbre } tronc distinct  
Arbuste } et se ramifie plus haut

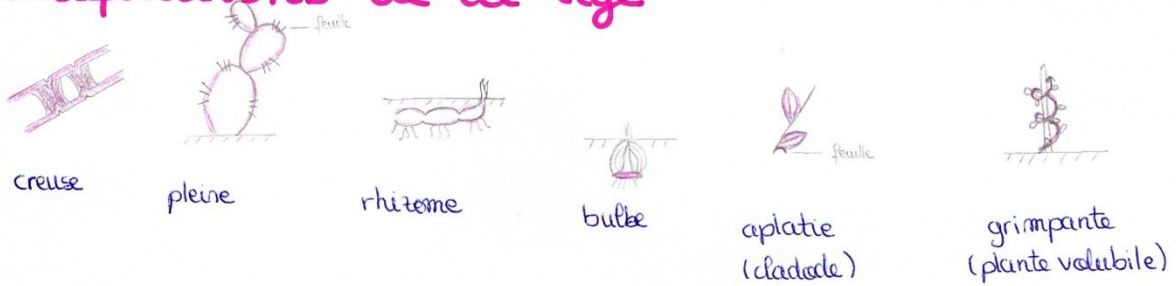
Arbrisseau } ramifié  
Sous-arbrisseau } la base

Herbacée : structure non lignifiée  
(annuelle / bisannuelle ou vivace)

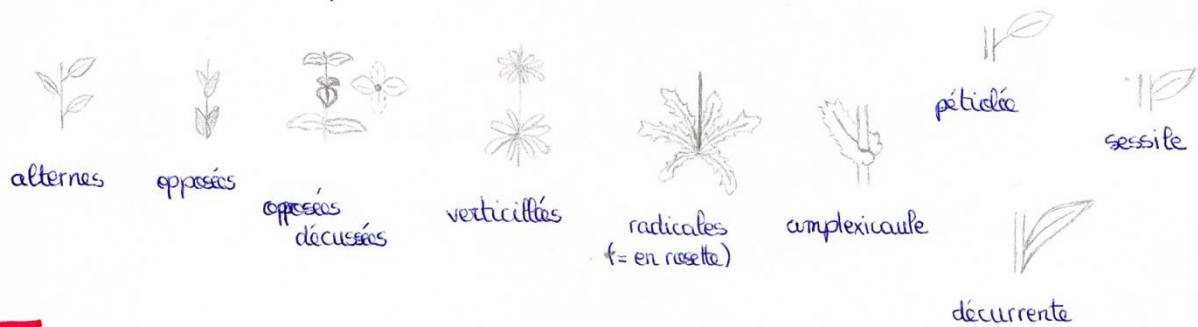
#### Types de racines



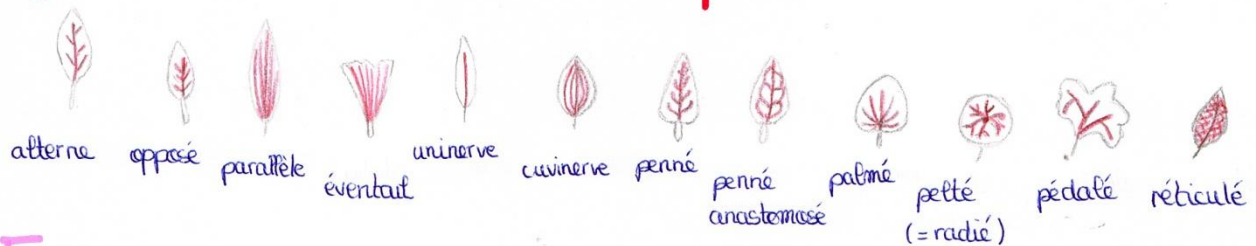
## Modifications de la tige



## Disposition des feuilles



## Types de nervations des feuilles



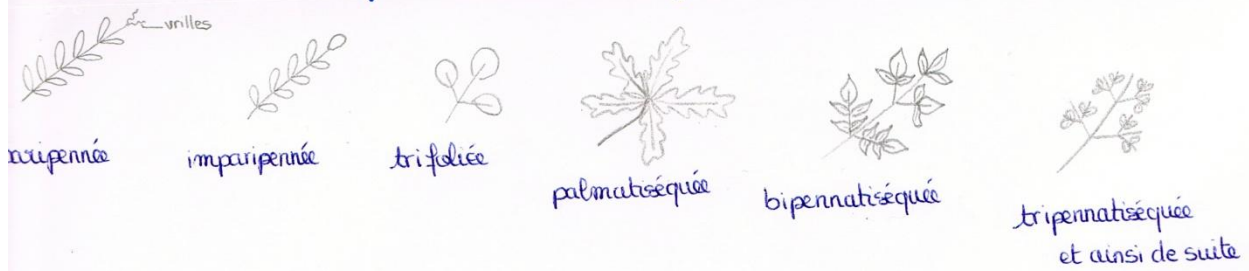
## Formes des feuilles simples



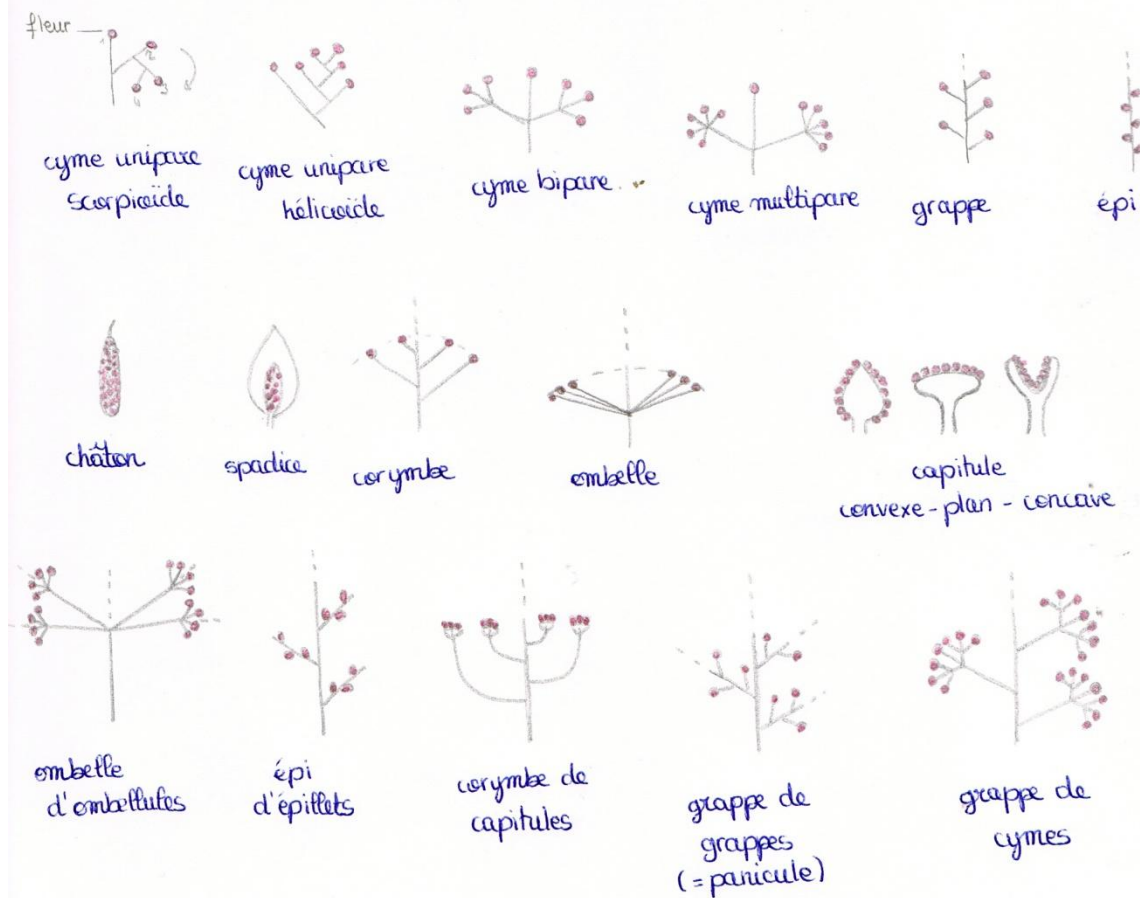
## Marge et découpe des feuilles



# Formes des feuilles composées



# Types d'inflorescences



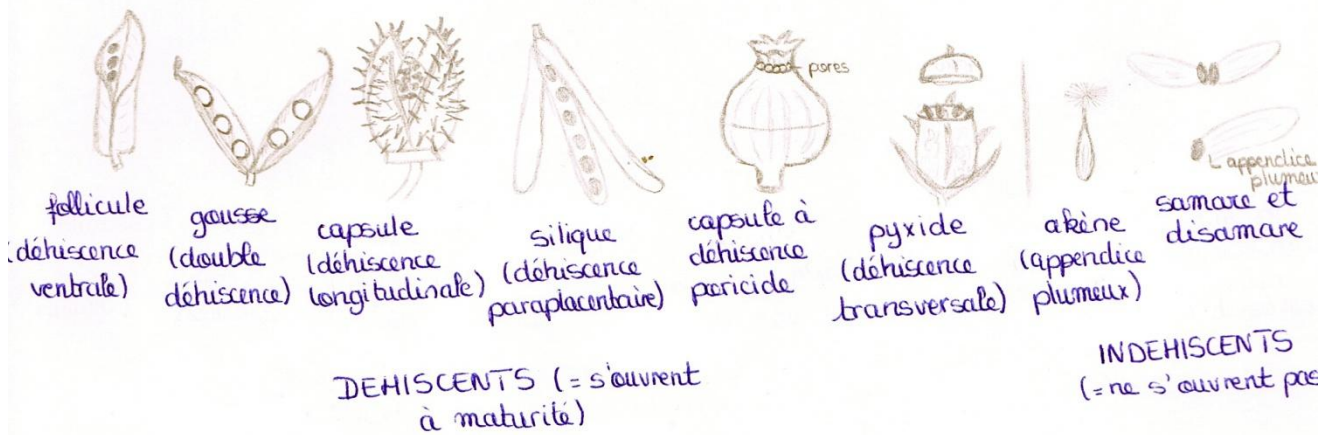
# Fleurs à corolle actinomorphe (= symétrie radiaire)



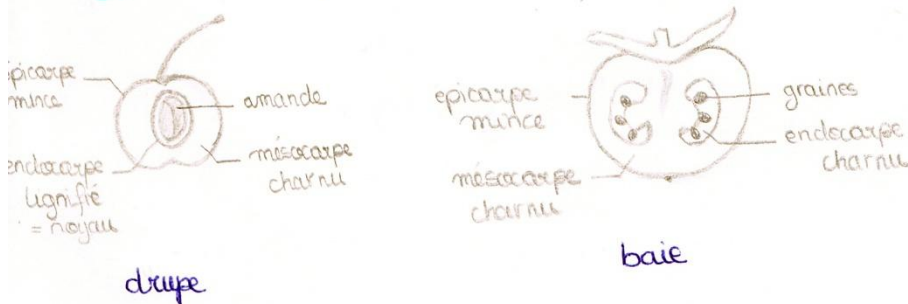
## Flours à corolle zygomorphe (= symétrie bilatérale)



## Types de fruits secs



## Types de fruits charnus



## Quelques faux-fruits



## ANNEXE 2

Détail des noms des clades de la famille des Solanacées, associés aux genres et espèces qu'ils contiennent et à leur localisation géographique [4]

Famille des Solanacées (98 genres, ≈2716 espèces)

### Genres sans clade

*Duckeodendron* (1 ; Brésil)  
*Schizanthus* (12 ; Chili)  
*Reyesia* (4 ; Argentine et Chili)

### Sous famille des Goetzeoideae

*Coeloneurum* (1, Hispaniola)  
*Espadaea* (1 ; Cuba)  
*Goetzea* (2 ; Antilles)  
*Henoonia* (1 ; Cuba)  
*Matternichia* (1 ; Brésil)  
*Tsoala* (1 ; Madagascar)

### Sous famille des Benthamiellieae

*Benthamiella* (12 ; Patagonie)  
*Combera* (2 ; Patagonie)  
*Pantacantha* (1 ; Patagonie)

### Sous famille des Cestroideae

#### Tribu des Browallieae

*Browallia* (6 ; entre Arizona et sud de l'Amérique)  
*Streptosolen* (1 ; Andes)

#### Tribu des Cestreae

*Cestrum* (≈ 175 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Sessea* (16 ; Andes)  
*Vestia* (1 ; Chili)

#### Tribu des Salpiglossideae

*Salpiglossis* (2 ; Argentine et Chili)

### Autre genre sans tribu

*Protschwenckia* (1 ; Bolivie et Brésil)

### Sous famille des Petunieae

*Bouchetia* (3 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Brunfelsia* (45 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Calibrachoa* (≈23 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Fabiana* (15 ; Andes)  
*Hunzikeria* (3 ; USA et Mexique)  
*Leptoglossis* (7 ; Amérique du Sud)  
*Nierembergia* (21 ; Amérique du Sud)  
*Petunia* (≈ 17 ; Amérique du Sud)  
*Plowmania* (1 ; Mexique et Guatemala)

### Sous famille des Schwenckieae

*Heteranthia* (1 ; Brésil)  
*Melananthus* (5 ; Brésil, Cuba et Guatemala)  
*Schwenkia* (22 ; Amérique Centrale + Sud)

### Clade X = 12

### Sous famille des Nicotianoideae

#### Tribu des Anthocercideae

*Anthocercis* (10 ; Australie)  
*Anthotroche* (4 ; Australie)  
*Crenidium* (1 ; Australie)  
*Cyphanthera* (9 ; Australie)  
*Duboisia* (4 ; Australie)  
*Grammosolen* (2 ; Australie)  
*Symonanthus* (2 ; Australie)

### Autre genre sans tribu

*Nicotiana* (76 ; 23 en Australie, 1 en Afrique et 52 en Amérique)

## Sous famille des Solanoideae

### Clade Atropina

#### Tribu des Hyoscyameae

*Anisodus* (4 ; Chine, Inde et Himalaya)  
*Archihyoscyamus* (1 ; Turquie)  
*Atropa* (3 ; Eurasie)  
*Atropanthe* (1 ; Chine)  
*Hyoscyamus* (≈ 20 ; entre Méditerranée et Chine)  
*Physochlaina* (11 ; Eurasie)  
*Przewalskia* (1 ; Chine)  
*Scopolia* (1 en Europe et 1 au Japon)

#### Tribu des Lycieae ?

*Lycium* (87 ; monde entier)  
*Nolana* (86 ; Amérique du Sud)  
*Sclerophylax* (12 ; Andes)

#### Autre genre sans tribu

*Jaborosa* (23 ; Amérique du Sud)  
*Latua* (1 ; Chili)

#### Tribu des Nicandreae ?

*Nicandra* (1 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Exodeconus* (6 ; Amérique du Sud)

#### Autres genres sans tribu

*Schultesianthus* (8 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Solandra* (10 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Mandragora* (2 ; Eurasie)

#### Tribu des Juanulloeae

*Dyssochroma* (2 ; Brésil)  
*Juanulloa* (11 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Markea* (9 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Merinthopodium* (3 ; Amérique du Sud)  
*Trianaea* (≈ 6 ; Amérique du Sud)  
*Markea lopezii* (place incertaine ; Colombie)

#### Tribu des Datureae

*Brugmansia* (6 ; Andes)  
*Datura* (11 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Lochroma cardeniasianum*

#### Tribu des Solaneae

*Jaltomata* (≈ 50 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Solanum* (≈ 1328 ; monde entier)

#### Sous-genres de *Solanum*

*Thelopodium* (3 ; Amérique du Sud)

*Potato* (≈ 215 ; Amérique)

##### Sections de *Potato*

*Regmandra*, *Herpystichum*, *Pteroidea*, *Basarthrum*,  
*Anarrichomenum*, *Etuberosum*, *Tomato*, *Petota*

*African non-spiny* (38 ; Afrique)

*Archeosolanum* (8 ; Australie et sud du Pacifique)

*Normania* (3 ; Espagne, Nord-ouest de l'Afrique et Macaronésie)

*Morelloid* (135 ; monde entier)

##### Sections de *Morelloid*

*Solanum*, *Episarcophyllum*, *Campanulisolanum*,  
*Parasolanum*

*Dulcamaroid* (67 ; monde entier)

##### Sections de *Dulcamaroid*

*Dulcamara*, *Jasminosolanum*, *Holophylla*

*Clade *Solanum mapiriense* / *clandestinum** (3 ;  
Amérique du Sud)

*Aculeigerum* (8 ; Amérique Centrale + Sud)

*Nemorensis* (4 ; Amérique du Sud)

*Brevantherum* (89 ; Amérique Centrale + Sud)

##### Sections de *Brevantherum*

Sous clade I : *Gonadotrichum*

Sous-clade II : *Brevantherum*, *Extensum*, *Lepidotum*,  
*Stellatigeminatum*

*Geminata* (145 ; Amérique Centrale + Sud,  
Australie et Asie)

##### Sections de *Geminata*

*Pseudocapsicum*, *Geminata*, *Indubitaria*

*Cyphomandra* (50 ; Amérique Centrale + Sud)

##### Sections de *Cyphomandra*

*Pachyphylla*, *Cyphomandropsis*, *Glaucoephyllum*

*Leptostemonum* (561 ; monde entier)

##### Sections de *Leptostemonum*

*Thomasiifolium*, *Gardneri*, *Erythrotrichum*,  
*Acanthophora*, *Lasiocarpa*, *Sisymbriifolium*, *Androceras*,  
*Crinitum*, *Bahamense*, *Carolinense*, *Micracantha*,  
*Asterophorum*, *Torva*, *Elaeagnifolium*, *Old World*

#### Tribu des Capsiceae

*Capsicum* (31 ; Amérique Centrale + Sud)

*Lycianthes* (≈ 200 ; Amérique Centrale + Sud)

#### Tribu des Salpichroineae ?

*Nectouxia* (1 ; Mexique)

*Salpichroa* (15 ; Andes)

#### Tribu des Physaleae

##### Sous tribu des *Lochrominae*

*Acnistus* (1 ; Amérique Centrale + Sud)

*Dunalia* (5 ; Andes)  
*Eriolarynx* (3 ; Argentine et Bolivie)  
*lochroma* (24 ; Andes)  
*Saracha* (2 ; Andes)  
*Vassobia* (2 ; Amérique du Sud)

#### **Sous tribu des Physalinae**

*Brachistus* (3 ; Mexique et Amérique Centrale)  
*Chamaesaracha* (10 ; Mexique et Amérique Centrale)  
*Darcyanthus* (1 ; Bolivie et Pérou)  
*Leucophysalis* (3 ; Sud-ouest des USA et Mexique)  
*Margaranthus* (1 ; Mexique)  
*Oryctes* (1 ; Sud-ouest des USA)  
*Quincula* (1 ; Sud-ouest des USA et Mexique)  
*Physalis* (≈ 85 en Amérique Centrale + Sud et 1 en Chine)  
*Schraderanthus* (1 ; Mexique et Guatemala)  
*Tzeltalia* (2 ; Mexique et Guatemala)

*Witheringia* (≈ 15 ; Amérique + Sud)

#### **Sous tribu des Whitaninae**

*Archiphsalis* (3 ; Chine et Japon)  
*Athenaea* (7 ; Brésil)  
*Aureliana* (5 ; Amérique du Sud)  
*Discopodium* (2 ; Afrique de l'Est)  
*Mellissia* (1 ; île de Sainte-Hélène)  
*Nothoctrum* (4 ; Hawaïi)  
*Physaliastrum* (9 ; Asie)  
*Tubocapsicum* (9 ; Asie)  
*Withania* (10 ; îles Canaries et Afrique jusqu'au Népal)

#### **Autres genres sans sous-tribu**

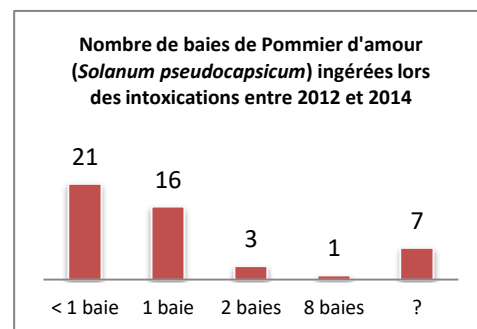
*Cuatresia* (11 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Deprea* (6 ; Amérique Centrale + Sud)  
*Larnax* (22 ; Andes)

## ANNEXE 3

Exemple de tableau rempli lors de la récolte des données au Centre Antipoison de Toulouse accompagné d'un des tableaux utilisés pour l'exploitation des données et du graphique lui correspondant

| Intoxiqué     |              |                           |                 |      |            |                     |                                                             | Plante toxique mise en cause |                  |                            |                   |                                              | Signes cliniques et intoxication                         |         | Prise en charge                                                                  |                              |                                                  |  |
|---------------|--------------|---------------------------|-----------------|------|------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|--|
| N° de dossier | Date d'appel | Date / heure d'exposition | Age / poids     | Sexe | Profession | Lieu d'intoxication | Circonstances d'intoxication                                | Appelant                     | Partie de plante | Quantité de plante estimée | Voie d'exposition | Eléments ayant permis l'identification de la | Symptômes constatés / délai d'apparition                 | Gravité | A domicile                                                                       | Consultation médicale        | A l'hôpital (traitements / actes / surveillance) |  |
| 403667        | 27/08/2013   | 27/08/2013 à 20h30        | 3 ans           | M    |            | Domicile            |                                                             | Père                         | Baie             | Une baie                   | Orale             |                                              | Aucun                                                    |         | Décontamination de la bouche, pansement digestif et surveillance à domicile      |                              |                                                  |  |
| 403442        | 21/08/2013   | 21/08/2013 à 19h15        | 34 ans / 64 kg  | F    |            | Jardin              | Confusion avec des groseilles                               | Intoxiqué                    | Baie             | 5 baies                    | Orale             | Photographie de la plante                    | Trouble de l'accommodation mineur et isolé : flou visuel |         |                                                                                  | Surveillance par l'entourage | Consultation médecin traitant                    |  |
| 404571        | 22/09/2013   | 22/09/2013 à 13h          | 2 ans           | M    |            | Jardin public       |                                                             | Père                         | Baie             | 1 baie                     | Orale             | Photographie de la plante                    | Aucun                                                    |         | Décontamination de la bouche + pansement digestif + surveillance par l'entourage |                              |                                                  |  |
| 405525        | 18/10/2013   | 18/10/2013 à 14h15        | 18 mois / 12 kg | M    |            | Jardin              | 2 baies retrouvées dans la bouche et enlevées               | Mère                         | Baie             | 2 baies                    | Orale             |                                              | Aucun                                                    | Nulle   | Décontamination de la bouche + pansement digestif + surveillance par l'entourage |                              |                                                  |  |
| 414088        | 27/06/2014   | 27/06/2014 à 22h          | 18 mois / 10 kg | F    |            | Domicile            | Aurait mâchonné une baie et l'aurait recrachée en partie    | Père                         | Baie             | Une baie                   | Orale             | Père jardinier, formel sur l'identification  | Aucun                                                    | Nulle   | Décontamination de la bouche                                                     |                              |                                                  |  |
| 415588        | 04/08/2014   | 04/08/2014 à 17h30        | 3,5 ans / 19 kg | M    |            | Jardin              | Aurait recraché une baie, doute sur l'ingestion d'une autre | Mère                         | Baie             | Une ou deux baies          | Orale             |                                              | Aucun                                                    | Nulle   | Surveillance par l'entourage, faire boire et manger l'enfant                     |                              |                                                  |  |
| 415940        | 14/08/2014   | 14/08/2014 à 17h10        | 9 ans / 25 kg   | M    |            | Domicile            | Ingestion                                                   | Mère                         | Baie             | Une baie                   | Orale             |                                              | Aucun                                                    | Nulle   | Décontamination de la bouche + pansement digestif                                |                              |                                                  |  |
| 417933        | 09/10/2014   | 09/10/2014 à 19h          | 5 ans           | F    |            | Nature              | Aurait croqué dans une baie et recrachée                    | Mère                         | Baie             | Une baie                   | Orale             |                                              | Aucun                                                    | Nulle   | Décontamination de la bouche                                                     |                              |                                                  |  |

|          |    |
|----------|----|
| < 1 baie | 21 |
| 1 baie   | 16 |
| 2 baies  | 3  |
| 8 baies  | 1  |
| ?        | 7  |



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Magnin-Gonze J. ; *Histoire de la botanique* ; 2<sup>ème</sup> édition Delachaux et Niestlé ; 2009.
- [2] Piroux A. ; *L'Evolution des classifications botaniques : utilitaires, morphologiques, phylogéniques* ; DESS Ingénierie documentaire ; Enssib ; 2002.
- [3] Olmstead R., Sweere J., Spangler R., Bohs L. and Palmer J., *Phylogeny and provisional classification of the Solanaceae based on chloroplast DNA* ; Solanaceae IV ; Royal Botanic Gardens, Kew ; 1999 ; 111-137.
- [4] Olmstead R., Bohs L. ; *A summary of Molecular Systematic Research in Solanaceae : 1982-2006* ; 6<sup>th</sup> International Solanaceae Conference ; Acta Horticulturae ; 2007 ; 745 : 255-268.
- [5] Särkinen T., Bohs L., Olmstead R., Knapp S. ; *A phylogenetic framework for evolutionary study of the nightshades (Solanaceae) : a dated 1000-tip tree* ; BMC Evolutionary Biology ; 2013 ; 13 : 214.
- [6] Weese T., Bohs L. ; *A three-Gene Phylogeny of the Genus Solanum (Solanaceae)* ; Systematic Botany ; 2007 ; 32(2) : 445-463.
- [7] The Angiosperm Phylogeny Group ; *An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants : APG III* ; Botanical Journal of the Linnean Society ; 2009 ; 161 ; 105-121.
- [8] The Angiosperm Phylogeny Group ; *An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants : AGP IV* ; Botanical Journal of the Linnean Society ; 2016 ; 181 ; 1-20.
- [9] Chavant L., Châtelain C. ; *Classe d'initiation à la botanique, 1<sup>ère</sup> année de Pharmacie* ; Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse ; Université Paul Sabatier Toulouse III ; 2009-2010.
- [10] Châtelain C. ; *Classe de botanique (Angiospermes), 2<sup>ème</sup> année de Pharmacie* ; Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse ; Université Paul Sabatier Toulouse III ; 2011-2012.
- [11] Chavant L. ; *Culture générale : l'histoire du médicament, 1<sup>ère</sup> année de Pharmacie* ; Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse ; Université Paul Sabatier Toulouse III ; 2009-2010.
- [12] David B. ; *Culture générale : l'histoire du médicament, 1<sup>ère</sup> année de Pharmacie* ; Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse ; Université Paul Sabatier Toulouse III ; 2009-2010.
- [13] Reynaud J. ; *Petit cours de botanique partie 2, systématique des Angiospermes* ; Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon ; Université Claude Bernard Lyon I ; 2009-2010.
- [14] Bell C., Soltis D., Soltis P. ; *The Age and Diversification of the Angiosperms re-revisited* ; American Journal of Botany ; 2010 ; 97(8) ; 1296-1303.
- [15] Preissel U. et H-G. ; *Brugmansia et Datura, Trompettes des Anges* ; éditions Ulmer ; 1997.
- [16] Samuels J. ; *Biodiversity of food species of the Solanaceae family : a preliminary taxonomic inventory of subfamily Solanoideae* ; Resources ; 2015 ; 4 ; 277-322.

[17] Pédrono G., Bouilly M., Thélot B. ; *Enquête permanente sur les accidents de la vie courante (EPAC) ; Résultats 2010 en France Métropolitaine* ; Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016.

[18] Site internet de l'OMS ; *Prévention et prise en charge des intoxications ; Programme international sur la sécurité des substances toxiques* ; consultation en juin 2017. Consultable sur <http://www.who.int/ipcs/poisons/fr/>.

[19] WHO Mortality Database ; Base de données sur les morts imputables à des intoxications accidentelles et auto-infligées (suicides) ; Consultation en juin 2017 ; Consultable sur <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>.

[20] Amouroux N., Boutet E., Vansteelandt M. ; *Cours sur les intoxications et leur prise en charge ; Unité d'Enseignement IACO (Intoxications courantes, Addictions et Conseils à l'Officine)* ; Faculté des Sciences Pharmaceutiques ; Université Toulouse III Paul Sabatier ; 2015.

[21] Site internet de l'OMS ; *Poison centers and mortality for unintentional poisoning* ; Global Health Observatory (GHO) data ; consultation en juin 2017 ; consultable sur le site [http://www.who.int/gho/phe/chemical\\_safety/poisons\\_centres/en/](http://www.who.int/gho/phe/chemical_safety/poisons_centres/en/).

[22] Site internet de l'OMS ; Centres antipoison ; *Programme international sur la sécurité des substances toxiques* ; consultation en juin 2017. Consultable sur <http://www.who.int/ipcs/poisons/centre/fr/>.

[23] Site internet de l'Association Française des Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance ; consulté en juin 2017. Consultable sur <http://www.centres-antipoison.net/>.

[24] Mathieu-Nolf M. ; *Rapport annuel d'activités du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lille* ; Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille ; Année 2006.

[25] Besse M. ; *Principales intoxications par les baies recensées au centre anti-poison et de toxicovigilance de Midi-Pyrénées entre 2006 et 2008* ; thèse pharmacie 2010 TOU3 2029 ; 12 mai 2010.

[26] CAPTV Toulouse ; *Fiche toxicologie : le charbon activé* ; Pôle Urgences-SAMU-CAP-TV ; Hôpitaux de Toulouse ; version de janvier 2014.

[27] Hammiche V., Merad R., Azzouz M. ; *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen* ; édition Springer Verlag France ; 2013.

[28] Flesch F. ; *Intoxications d'origine végétale* ; EMC-Médecine 2 ; p.532-546 ; 2005.

[29] Mowry J., Spyker D., Brooks D., McMillan N., Schauben J. ; *2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS) : 32<sup>nd</sup> Annual Report* ; Clinical Toxicology ; 53 (10) ; p.962-1147 ; 2015.

[30] Centre Antipoison de Belgique ; *Rapport d'activité 2014 : 1 janvier – 31 décembre* ; Hôpital Militaire Reine Astrid ; 2015.

[31] Bruneton J. ; *Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux* ; 2<sup>ème</sup> édition Lavoisier ; 2001.

- [32] Bruneton J. ; *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* ; 2<sup>ème</sup> édition Lavoisier ; 1993.
- [33] Frohne D., Pfänder H.J., Anton R. ; *Plantes à risques : un ouvrage destiné aux pharmaciens, médecins, toxicologues et biologistes* ; 5<sup>ème</sup> édition Lavoisier ; 2009.
- [34] Groult JM. ; *Plantes interdites – Une histoire des plantes politiquement incorrectes* ; édition Ulmer ; 2010.
- [35] Ramoutsaki I., Askitopoulou H., Konsolaki E. ; *Pain relief and sedation in Roman Byzantine texts : Mandragoras officinarum, Hyoscyamos niger and Atropa belladonna* ; International Congress Series 1242 ; p.43-50 ; 2002.
- [36] Lee MR. ; *Solanaceae III : henbane, hags and Hawley Harvey Crippen* ; Journal Royal College of Physicians of Edinburgh ; 2006 ; 36 ; p.366-373.
- [37] Poisindex ; *Atropine* ; Micromedex® Healthcare Series ; volume 172 ; expires 06/17 ; consulté en juillet 2017.
- [38] Poisindex ; *Anticholinergic poisoning* ; Micromedex® Healthcare Series ; volume 172 ; expires 06/17 ; consulté en juillet 2017.
- [39] Poisindex ; *Hyoscyamine* ; Micromedex® Healthcare Series ; volume 172 ; expires 06/17 ; consulté en juillet 2017.
- [40] Poisindex ; *Hyoscine – Scopolamine* ; Micromedex® Healthcare Series ; volume 172 ; expires 06/17 ; consulté en juillet 2017.
- [41] Perrot EM ; *Matières premières usuelles du règne végétal, Thérapeutique – Hygiène – Industrie* ; édition Masson et C<sup>ie</sup> ; tome second ; p.1860-1931 ; 1944.
- [42] Pharmacopée Européenne 8.0 ; *Scopolamine – Scopolaminum – Hyoscinum* ; p.3442-3443 ; 01/2008 : 2167 ; consultée en mars 2016.
- [43] Pharmacopée Européenne 8.0 ; *Atropine – Atropinum* ; p.1734-1735 ; 07/2010 : 2056 ; consultée en mars 2016.
- [44] Hachelaf M., Capellier G., Danel V. ; *Les toxidromes* ; Réanimation 15 ; 364-369 ; 2006.
- [45] Brust J.C.M ; *Neurological aspects of substance abuse* ; 2<sup>nde</sup> édition Elsevier ; 310-315 ; 2004.
- [46] Dawson A., Buckley N. ; *Pharmacological management of anticholinergic delirium – theory, evidence and practice* ; British Journal of Clinical Pharmacology ; 81 : 3 ; 516-524 ; 2015.
- [47] Salen P., Shih R., Sierzenski P., Reed J. ; *Effect of physostigmine and gastric lavage in a Datura stramonium-induced anticholinergic poisoning epidemic* ; American Journal of Emergency Medicine ; 21 : 4 ; 316-317 ; 2003
- [48] Dewey L. ; *Système parasympathique : organisation, fonctionnement, agonistes et antagonistes* ; Cours de pharmacologie D1 premier semestre ; Faculté de médecine Paris Sud ; 2010.
- [49] Saady J., Poklis A. ; *Determination of atropine in blood by Gas Chromatography / Mass Spectrometry* ; Journal of Analytical Toxicology ; volume 13 ; 296-299 ; 1989.
- [50] Monographie Vidal ; *Scopoderm TTS® 1mg/72h – Scopolamine* ; Vidal 2017 ; mise à jour le 17 mars 2017.

- [51] Monographie Vidal ; *Scopolamine Cooper – Solution injectable 2mg/mL* ; Vidal 2017 ; mise à jour le 13 janvier 2016.
- [52] Monographie Vidal ; *Bromhydrate de scopolamine Renaudin 0,025% - Solution injectable* ; Vidal 2017 ; mise à jour le 13 avril 2017.
- [53] Monographie Vidal ; *Substance – Atropine* ; Vidal 2017 ; mise à jour le 20 juillet 2017.
- [54] Monographie Vidal ; *Bellafit 0,5 mg/mL solution buvable en goutte [ATUn]* ; Vidal 2017 ; mise à jour le 20 juillet 2017.
- [55] Monographie Vidal ; *Atropine Alcon®* ; Vidal 2017 ; mise à jour le 13 mars 2017.
- [56] Monographie Vidal ; *Atropine (sulfate) Aguetant 0,25 mg/mL, solution injectable* ; Vidal 2017 ; RCP du 4 mars 2008.
- [57] *Une cocaïne « extrêmement dangereuse » en circulation en Seine-Saint-Denis* ; Le Monde Addictions ; 12 juillet 2016.
- [58] *L'arbre qui rend fou en Colombie, une substance tirée du « Datura arborea » provoque des ravages sanitaires et alimente la violence urbaine* ; Le Monde Archives ; 6 juillet 1994.
- [59] *Elles plongeaient leurs victimes dans un état hypnotique avant de les dépouiller* ; Le Figaro ; 2 septembre 2015.
- [60] Corallo C., Whitfield A., Wu A. ; *Anticholinergic syndrome following an unintentional overdose of scopolamine* ; Therapeutics and Clinical Risk Management ; 5 ; 719-723 ; 2009.
- [61] Alvarez-Jimenez R., Groeneveld G., Van Gerven J., Gouloze S., Baakman A., Hay J., Stevens J. ; *Pharmacokinetic dynamic relationships – Model-based exposure-response analysis to quantify age related differences in the response to scopolamine in healthy subjects* ; British Journal of Clinical Pharmacology ; 82 ; 1011-1021 ; 2016.
- [62] Monographie Vidal ; *Substance – Scopolamine* ; Vidal 2017 ; mise à jour le 20 juillet 2017.
- [63] Monographie Vidal ; *Scoburen* ; Vidal 2017 ; mise à jour du 29 février 2016.
- [64] Burns M., Linden C., Graudins A., Brown R., Fletcher K. ; *A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning* ; Annals of Emergency Medicine ; 35 : 4 ; April 1999.
- [65] Vidal Tox'in ; *Esérine (physostigmine)* ; SAMU 38 – Toxicologie clinique – CHU Grenoble Alpes ; mise à jour en novembre 2016.
- [66] Ceha L., Presperin C., Young E., Allswede M., Erickson T. ; *Anticholinergic toxicity from nightshade berry poisoning responsive to physostigmine* ; The Journal of Emergency Medicine ; volume 15 ; n°1 ; 65-69 ; 1997.
- [67] Phillips M., Acquisto N., Gorodetsky R., Wiegand T. ; *Use of a physostigmine continuous infusion for the treatment of severe and recurrent antimuscarinic toxicity in a mixed drug overuse* ; Journal of Medical Toxicology ; 10 ; 205-209 ; 2014.

- [68] Watkins J., Schwarz E., Arroyo-Plasencia A., Mullins M. ; *The use of physostigmine by toxicologists in anticholinergic toxicity* ; Journal of Medical Toxicology ; 11 ; 179-184 ; 2015.
- [69] Walker A., Delle Donne A., Douglas E., Spicer K., Pluim T. ; *Novel use of dexmedetomidine for the treatment of anticholinergic toxidrome* ; Journal of Medical Toxicology ; 10 ; 406-410 ; 2014.
- [70] Moore P., Rasimas J., Donovan J ; *Physostigmine is the antidote for anticholinergic syndrome* ; Journal of Medical Toxicology ; 11 ; 159-160 ; 2015.
- [71] Pluim T. ; Response : *Physostigmine may not be the only option for treating anticholinergic syndrome* ; Journal of Medical Toxicology ; 11 ; 161-162 ; 2015.
- [72] Gee S., Lin A., Tobias J. ; *Dexmedetomidine infusion to control agitation due to anticholinergic toxidromes in adolescents, a case series* ; Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics ; 20 (4) ; 329-334 ; 2015.
- [73] Cowan K., Landman R., Saini A. ; *Dexmedetomidine as an adjunct to treat anticholinergic toxidrome in children* ; Global Pediatric Health ; 4 ; 1-5 ; 2017.
- [74] Ract C. ; *La dexmédétomidine en réanimation* ; Sédatation en réanimation ; MAPAR 2013 ; 447-451.
- [75] Monographie Vidal ; *Dexdor 100 µg/mL solution à diluer pour perfusion* ; Vidal 2017 ; mise à jour le 26 mai 2016.
- [76] Griffin W., Lin G. ; *Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids* ; Phytochemistry ; 53 ; 623-637 ; 2000.
- [77] Humam M., Kehrli T., Jeannerat D., Muñoz O., Hostettmann K., Christen P. ; *Schizanthines N, O and P, Tropane Alkaloids from the aerial parts of Schizanthus tricolor* ; Journal of Natural Products ; 74 (1) ; 50-53 ; 2011.
- [78] Poupko J., Baskin S., Moore E ; *The pharmacological properties of anisodamine* ; Journal of applied toxicology ; 27 : 116-121 ; 2007.
- [79] Chen YH., Wu LQ. ; *Therapeutic effect of compound anisodine for primary open angle glaucoma* ; Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban ; 40 (6) ; 659-662 ; 2011.
- [80] Jocković N, Fischer W., Brandsch M., Brandt W., Dräger B. ; *Inhibition of human intestinal  $\alpha$ -glucosidases by calystegines* ; Journal of agricultural and food chemistry ; 61 (23) ; 5550-5557 ; 2013.
- [81] Omono A., Aluko R. ; *The anti-carcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene : a review* ; Trends in Food Science & Technology ; 16 ; 344-350 ; 2005.
- [82] Barber NJ., Barber J. ; *Lycopene and prostate cancer* ; Prostate Cancer and Prostatic Diseases ; 5 ; 6-12 ; 2002.
- [83] Rao A., Ray M., Rao L. ; *Lycopène* ; Advances in food and nutrition research ; vol 51 ; 99-164 ; 2006.
- [84] Kavanaugh C., Trumbo P., Ellwood K. ; *The US Food and Drug Administration's Evidence-Based review for qualified health claims : tomatoes, lycopene and cancer* ; Journal of National Cancer Institute ; 99 ; 1074-85 ; 2007.

- [85] Aghajanianpour M., Reza Nazer M., Obeidavi Z., Akbari M., Ezati P., Moradi Kor N. ; *Functional foods and their role in cancer prevention and health promotion : a comprehensive review* ; American Journal of Cancer Research ; 7(4) ; 740-769 ; 2017.
- [86] Bo S., Kai L., Yuan G. Lu Z., Hui F., Yusheng L., Lulu P., Yuming X. ; *Lycopene and risk of cardiovascular diseases : a meta-analysis of observational studies* ; Molecular Nutrition & Food Research ; 00(0) ; 1601009 ; 2017.
- [87] Fenni S., Hammou H., Astier J., Bonnet L., Karkeni E., Couturier C., Tourniaire F., Landrier JF. ; *Lycopene and tomato powder supplementation similarly inhibit high-fat diet induced obesity, inflammatory response, and associated metabolic disorders* ; Molecular Nutrition & Food Research ; 00(0) ; 1601083 ; 2017.
- [88] Gajowik A., Dobrzyńska M. ; *Lycopene – Antioxydant with radioprotective and anticancer properties. A review* ; Roczniki Państwowego Zakładu Higieny ; 65(4) ; 263-271 ; 2014.
- [89] Perveen R., Suleria H., Anjum F., Butt M., Pasha I., Ahmad S. ; *Tomato (Solanum lycopersicum) carotenoids and lycopenes chemistry, Metabolism, absorption, nutrition, and allied health claims – A comprehensive review* ; Critical Reviews in Food Science and Nutrition ; 55(7) ; 919-929 ; 2015.
- [90] Poisindex ; *Lycopène* ; Micromedex® Healthcare series ; volume 166 ; expires 12/2015 ; consulté en septembre 2015.
- [91] Arimboor R., Natarajan R., Menon K., Chandrasekhar L., Moorkoth V. ; *Red pepper (Capsicum annuum) carotenoids as a source of natural food colors : analysis and stability – a review* ; Journal of Food Science and Technology ; 52(3) ; 1258-1271 ; 2015.
- [92] Synthèse d'avis de la commission de transparence de la HAS ; *Qutenza® (Capsaïcine), antalgique local en patch* ; 15 décembre 2010 ; CT-8291.
- [93] Monographie Vidal ; *Qutenza® 179 mg patch cutané + gel nettoyant* ; Vidal 2017 ; Mise à jour le 19 septembre 2017.
- [94] Monographie Vidal Parapharmacie ; *Capsaïcine® gel* ; Vidal 2016.
- [95] Poisindex ; *Capsaïcine* ; Micromedex® Healthcare Series ; volume 166 ; expires 12/15 ; consulté en septembre 2015.
- [96] Hayman M., Kam P. ; *Capsaicin : a review of its pharmacology and clinical applications* ; Current anaesthesia and critical care ; 19 ; 338-343 ; 2008.
- [97] Reyes-Escogido M., Gonzalez-Mondragon E., Vazquez-Tzompantzi E. ; *Chemical and pharmacological aspects of capsaicin* ; Molecules ; 16 ; 1253-1270 ; 2011.
- [98] Yang F., Zheng J. ; *Understand spiciness : mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin* ; Protein and cell ; 8(3) ; 169-77 ; 2017.
- [99] Sharma S., Vij A., Sharma M., *Mechanisms and clinical uses of capsaicin* ; European Journal of Pharmacology ; 720 ; 55-62 ; 2013.

- [100] Zheng J., Zheng S., Feng Q., Zhang Q., Xiao X. ; *Dietary capsaicin and its anti-obesity potency : from mechanism to clinical implications* ; Bioscience Reports ; 37 ; 2017.
- [101] Chapa-Oliver A., Mejía-Teniente L. ; *Capsaicin : from plants to a cancer-suppressing agent* ; Molecules ; 21(931) ; 2016.
- [102] Chung MK., Campbell J. ; *Use of capsaicin to treat pain : mechanistic and therapeutic considerations* ; Pharmaceuticals ; 9(66) ; 2016.
- [103] Pharmacopée Européenne 8.0 ; *Capsaïcine* ; consultée en octobre 2017.
- [104] Barceloux D. ; *Potatoes, Tomatoes, and Solanine Toxicity (Solanum tuberosum L., Solanum lycopersicum L.)* ; Medical toxicology of natural substances : Foods, fungi, medicinal herbs, toxic plants, and venomous animals ; édition John Wiley & Sons ; 391-402 ; 2009.
- [105] Mensinga T., Sips A., Rempelberg C., Van Twillert K., Meulenbelt J., Van Den Top H., Van Egmond H. ; *Potato glycoalkaloids and adverse effects in humans : an ascending dose study* ; Regulatory Toxicology and Pharmacology ; 41 ; 66-72 ; 2005.
- [106] Friedman M. ; *Analysis of biologically active compounds in potatoes (Solanum tuberosum), tomatoes (Lycopersicum esculentum), and jimson weed (Datura stramonium) seeds* ; Journal of Chromatography A ; 1054 ; 143-155 ; 2004.
- [107] Friedman M. ; *Chemistry and anticarcinogenic mechanisms of glycoalkaloids produced by eggplants, potatoes, and tomatoes* ; Journal of Agricultural and Food Chemistry ; 63 ; 3323-3337 ; 2015.
- [108] Friedman M. ; *Potato glycoalkaloids and metabolites : roles in the plant and in the diet* ; Journal of Agricultural and Food Chemistry ; 54 ; 8655-8681 ; 2006.
- [109] Machado R., Toledo M.C., Garcia L ; *Effect of light and temperature on the formation of glycoalkaloids in potato tubers* ; Food Control ; 18 ; 503-508 ; 2007.
- [110] Knuthsen P., Jensen U., Schmidt B., Larsen I. ; *Glycoalkaloids in potatoes : content of glycoalkaloids in potatoes for consumption* ; Journal of Food Composition and Analysis ; 22 ; 577-581 ; 2009.
- [111] Lee MR. ; *The Solanaceae : foods and poisons* ; The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh ; 36 ; 162-169 ; 2006.
- [112] Poisindex ; *Nicotine* ; Micromedex® Healthcare Series ; volume 166 ; expires 12/15 ; consulté en septembre 2015.
- [113] Pharmacopée Européenne 8.0 ; *Nicotine* ; p.3057-3059 ; 01/2009 : 1452 ; consultée en mars 2016.
- [114] Yoo S.-J., Park S.-J., Kim B.-S., Lee K., Lim H.-S., Kim J.-S., Kim I.-S. ; *Airborne nicotine concentration in the workplaces of tobacco farmers* ; Journal of Preventive Medicine & Public Health ; 47 ; 144-149 ; 2014.
- [115] Fassa A., Faria N., Meucci R., Fiori N., Miranda V., Facchini L. ; *Green tobacco sickness among tobacco farmers in Southern Brazil* ; American Journal of Industrial Medicine ; 57 ; 726-735 ; 2014.

- [116] Kubo K., Chishiro T. ; *Six-year review of cigarette ingestion in children – gastric lavage versus medical observation* ; Chudoku Kenkyu ; 21 (2) ; 115-122 ; 2008.
- [117] Solarino B., Rosenbaum F., Rießelmann B., Bushmann C., Tsokos M. ; *Death due to ingestion of nicotine-containing solution : case report and review of the literature* ; Forensic Science International ; 195 ; e19-e22 ; 2010.
- [118] Lee MR. ; *The Solanaceae II : the mandrake (Mandragora officinarum) ; in league with the Devil* ; The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh ; 36 ; 278-285 ; 2006.
- [119] Lee MR ; *The Solanaceae IV : Atropa belladonna, Deadly Nighshade* ; The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh ; 37 ; 77-84 ; 2007.
- [120] Alizadeh A., Moshiri M., Alizadeh J., Balali-Mood M. ; *Blanck henbane and its toxicity – a descriptive review* ; Avicenna Journal of Phytomedicine ; volume 4 ; no 5 ; 297-311 ; 2014.
- [121] Benowitz N., Hukkanen J., Jacob III P. ; *Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers* ; Handbook of experimental pharmacology ; 192 ; 29-60 ; 2009.
- [122] Furer V., Hersch M., Silvetzki N., Breuer G., Zevin S. ; *Nicotiana glauca (Tree Tobacco) Intoxication – Two cases in one family* ; Journal of Medical Toxicology ; 7 ; 47-51 ; 2011.
- [123] Miyauchi M., Hayashida M., Hirata K., Hirata K., Yokota H. ; *Gastric lavage guided by ultrathin transnasal esophagogastroduodenoscopy in a life-threatening case of tobacco extract poisoning : a case report* ; Journal of Nippon Medical School ; 80 (4) ; 307-311 ; 2013.
- [124] Le Novère N., Bessis A., Léna C., Piccioto M., Zoli M. ; *Le récepteur nicotinique neuronal de l'acétylcholine : du gène au tabagisme* ; Médecine / Sciences ; 9 ; 41-49 ; 1993.
- [125] Ntelios D., Kargakis M., Topalis T., Drouzas A., Potolidis E. ; *Acute respiratory failure due to Nicotiana glauca ingestion* ; Hippokratia ; 17 (2) ; 183-184 ; 2013.
- [126] Keeler R, Balls L., Panter K. ; *Teratogenic effects of Nicotiana glauca and concentration of anabasine, the suspect teratogen in plant parts* ; Cornell Veterinary ; 71 ; 47-53 ; 1981.
- [127] *Substance 3-(piperidin-2-yl)pyridine* ; National Center for Biotechnology Information ; PubChem Compound Database ; CID=2181. Consultation en janvier 2018.
- [128] Dar N., Hamid A., Ahmad M. ; *Pharmacologic overview of Withania somnifera, the Indian ginseng* ; Cellular and Molecular Life Science ; 72 ; 4445-4460 ; 2015.
- [129] Black L., Lucas R., Sherriff J., Björn L., Bornman J. ; *In pursuit of vitamin D in plants* ; Nutrients ; 9 ; 136 ; 2017.
- [130] Mello J.R., Habermehl G.G. ; *Effects of calcinogenic plants – qualitative and quantitative evaluation* ; Deutsche Tierärztliche Wochenschrift ; 105(1) ; 25-29 ; 1998.
- [131] Odriozola E.R., Rodríguez A.M., Micheloud J.F., Cantón G.J., Caffarena R.D., Gimeno E.J., Bodega J.J., Gardey P., Iseas F.B., Giannitti F. ; *Enzootic calcinosis in horses grazing Solanum glaucophyllum in Argentina* ; Journal of Veterinary Diagnostic Investigation ; 2017.

- [132] García y Santos C., Pereira R., Etcheberry G., Goyen J., Pérez W., Capelli A., Alonso E., Ruiz-Díaz A., Riet-Correa R. ; *Enzootic calcinosis caused by Niremburgia rivularis in sheep* ; Journal of Veterinary Diagnostic Investigation ; 24(2) ; 423-426 ; 2012.
- [133] Gimeno E., Costa E., Gomar M., Massone A., Portiansky E. ; *Effets of plant-induced hypervitaminosis D on cutaneous structure, cell differentiation and cell proliferation in cattle* ; Journal of Veterinary Medicine Series A ; 47 ; 201-211 ; 2000.
- [134] Poisindex ; *Solanine* ; Micromedex® Healthcare Series ; volume 172 ; expires 06/17 ; consulté en juillet 2017.
- [135] Kremer B. ; *Plantes sauvages – Comestibles et toxiques, 170 baies, fruits et herbes sauvages* ; éditions Ulmer ; 2015.
- [136] Paume M.C. ; *Sauvages & toxiques, Plantes des bois, des prés et des jardins* ; éditions Edisud ; 2009.
- [137] Beck F., Legleye S. ; *Drogues et Adolescence – Usage des drogues et contextes d'usage entre 17 et 19 ans, évolutions récentes – ESCAPAD 2002* ; Enquêtes en population générale ; Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie ; septembre 2003.
- [138] Boullard B. ; *Plantes médicinales du monde – Réalités et croyances* ; édition ESTEM ; 2001.
- [139] Corbisier M. ; *Intoxication par les plantes – Intoxication au Datura stramonium* ; Mémoire du diplôme universitaire de toxicologie ; 2009-2010.
- [140] Marc B., Martis A., Moreau C., Arlie G., Kintz P., Leclerc J. ; *Intoxications aiguës à Datura stramonium aux urgences* ; La Presse Médicale ; 36 ; 1399-1403 ; 2007.
- [141] Pharmacopée Européenne 8.0 ; *Monographie de la feuille de Stramoine (Stramonii folium)* ; p.1514-1516 ; consultée en mars 2016.
- [142] Desachy A., François B., Vignon P., Roustan J., Gay R. ; *Fait clinique : une intoxication rare au Datura stramonium, à propos de deux cas* ; Réanimation Urgences ; 6(1) ; 51-53 ; 1997.
- [143] Boustié J., Caubet A., Paris M. ; *Atlas des intoxications d'origine végétale* ; Encyclopédie Médico-chirurgicale ; 16-065-A-10 ; 2017.
- [144] Roblot F., Montaz L., Delcoustal M., Gaborian E., Chavagnat J.J., Morichaud G., Pourrat O., Scepi M., Patte D. ; *Intoxication par Datura stramonium : le diagnostic est clinique, le traitement est symptomatique* ; La revue de médecine interne ; 16 ; 187-190 ; 1995.
- [145] Steenkamp P., Harding N., Van Heerden F., Van Wyk B. ; *Fatal Datura poisoning : identification of atropine and scopolamine by high performance liquid chromatography / photodiode array / mass spectrometry* ; Forensic science international ; 145 ; 31-39 ; 2004.
- [146] Ertekin V., Selimoğlu M., Alkinkaynak S. ; *Letters to the Editor : a combination of unusual presentations of Datura stramonium intoxication in a child : rhabdomyolysis and fulminant hepatitis* ; The Journal of Emergency Medicine ; vol. 28 (2) ; 227-230 ; 2005.

- [147] Lagarce L., Monteiro-Rodrigues A., Harry P. ; *Intoxications aiguës au Datura stramonium : il existe un antidote disponible en France* ; La Presse Médicale ; 37 ; 435-437 ; 2008.
- [148] De Germond-Burquier V., Narring F., Broers B. ; *Intoxication volontaire par Datura et circonstances de consommation : à propos de deux cas chez l'adolescent* ; La Presse Médicale ; 37 ; 982-985 ; 2008.
- [149] Diker D., Markovitz D., Rothman M., Sendovski U. ; *Coma as a presenting sign of Datura stramonium seed tea poisoning* ; European Journal of Internal Medicine ; 18 ; 336-338 ; 2007.
- [150] Suk S.H., Kwak Y.T. ; *Toxic encephalopathy after taking dried seeds of Datura stramonium in two elderly subjects* ; Geriatrics Gerontology International ; 9 ; 326-328 ; 2009.
- [151] Glaizal M., Schmitt C., Tichadou L., Saporì J.M., Hayek-Lanthois M., De Haro L. ; *Intoxications induites par de la farine de sarrasin Bio contaminée par Datura sp. : rôle d'un centre antipoison et de toxicovigilance* ; La Presse Médicale ; 42 ; 1412-1420 ; 2013.
- [152] Soni P., Siddiqui A.A., Dwivedi J., Soni V. ; *Pharmacological properties of Datura stramonium L. as potential medicinal tree : an overview* ; Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine ; 2(12) ; 1002-1008 ; 2012.
- [153] Boucher A., Lagarce L. ; *Datura stramonium : potential d'abus et de dépendence – Mise à jour des données des CEIP-A et des CAPTV* ; Comité de Coordination de Toxicovigilance ; Version 6 ; Février 2010.
- [154] Goris A. ; *Localisation et rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux* ; Thèse présentée au concours d'agrégation du 4 mai 1914 – Section d'histoire naturelle et de pharmacie ; Ecole supérieure de pharmacie ; Université de Paris ; 1914.
- [155] Pharmacopée Européenne 8.0 ; *Monographie de la feuille de Belladone (Belladonnae folium)* ; p.1270-1272 ; consultée en mars 2016.
- [156] 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* ; Archives de Pédiatrie ; 18 ; 186-188 ; 2011.
- [157] Berdai M., Labib S., Chetouani K., Harandou M. ; *Atropa belladonna intoxication : a case report* ; Pan African Medical Journal ; 11 : 72 ; 2012.
- [158] Fidan T., Kirpinar I. ; *Psychiatric aspects of a case with deadly nightshade intoxication* ; Journal of Academic Emergency Medicine ; 10 ; 86-88 ; 2011.
- [159] Caksen H., Odabas D., Akbayram S., Cesur Y., Arslan S., Uner A., Oner AF. ; *Deadly nightshade (Atropa belladonna) intoxication : an analysis of 49 children* ; Human and Experimental Toxicology ; 22 (12) ; 665-668 ; 2003.
- [160] Cikli U., Turkmen S., Karaca Y., Ayaz F., Turedi S., Gunduz A. ; *An atropa belladonna L. poisoning with acute subdural hematoma* ; Human and Experimental Toxicology ; 30(12) ; 1998-2001 ; 2011.
- [161] Chadwick A., Ash A., Day J., Borthwick M. ; *Case Report – Accidental overdose in the deep shade of night : a warning on the assumed safety of "natural substances"* ; British Medical Journal ; 2015.

- [162] Lacković Z. ; *“Bunanje” : XX century abuse of atropa belladonna hallucinogenic berries in continental Croatia* ; Psychiatria Danubina ; 29(3) ; 379-382 ; 2017.
- [163] Pharmacopée Européenne 8.2 ; *Monographie d’Hyoscyamus niger ad pour préparations homéopathiques (Hyoscyamus niger ad praeoarationes homoeopathicas)* ; p.4258-4259 ; consultée en mars 2016.
- [164] Manríquez O., Varas J., Ríos J.C., Concha F., Paris E. ; *Analysis of 156 cases of plant intoxication received in the Toxicologic Information Center at Catholic University of Chile* ; Veterinary and Human Toxicology ; 44(1) : 31-32 ; 2002.
- [165] Sisselman S., Mofenson H., Caraccio T. ; *Childhood poisoning from ingestion of cigarettes* ; The Lancet ; vol. 347 ; 200-201 ; 1996.
- [166] Appleton S. ; *Frequency and outcomes of accidental ingestion of tobacco products in young children* ; Regulatory Toxicology and Pharmacology ; 61 ; 210-214 ; 2011.
- [167] Pharmacopée Française 11<sup>ème</sup> édition ; *Monographie de la feuille de Jusquiame Noire (Hyoscyami folium)* ; consultée en mars 2018.
- [168] Connolly G., Richter P., Aleguas A., Pechacek T., Stanfill S., Alpert H. ; *Unintentional child poisoning through ingestion of conventional and novel tobacco products* ; Pediatrics ; vol. 125 ; n.5 ; 896-899 ; 2010.
- [169] Riou B., Kongolo G., Djeddi D. ; *Intoxication accidentelle par dispositif transdermique de nicotine : à propos d’un cas pédiatrique* ; Archives de Pédiatrie ; 22 ; 895-896 ; 2015.
- [170] Basset R., Osterhoudt K., Brabazon T. ; *Nicotine poisoning in an infant* ; New England Journal of Medicine ; 370 ; 23 ; 2014.
- [171] Miller A. ; *Nicotine poisoning increase due to e-cigarettes* ; Canadian Medical Association Journal ; 186(10) ; 2014.
- [172] Eberlein C., Frieling H., Köhnlein T., Hillemacher T., Bleich S. ; *Suicide attempt by poisoning using nicotine liquid for use in electronic cigarettes* ; The American Journal of Psychiatry ; 171 : 8 ; 2014.
- [173] Chatham-Stephens K., Law R., Taylor R., Melstrom P., Bunnell R., Wang B., Apelberg B., Schier J. ; *Calls to Poison Centers for exposure to electronic cigarettes – United States, September 2010 to February 2014* ; Morbidity and Mortality Weekly Report ; vol. 63 ; n. 13 ; 292-293 ; 2014.
- [174] European Medicines Agency ; *Community herbal monograph on Solanum dulcamara L., stipites – Woody nightshade stem* ; Committee on Herbal Medicinal Products ; 2013.
- [175] Evens S., Stellpflug S. ; *Holiday plants with toxic misconceptions* ; Western Journal of Emergency Medicine : Integrating Emergency Care with Population Health ; 13(6) ; 2012.
- [176] Calapai G., Minciullo P., Miroddi M., Chinou I., Gangemi S., Schmidt R. ; *Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products – part 3 : Mentha x piperita – Solanum dulcamara* ; Contact dermatitis ; 74 ; 131-144 ; 2015.

- [177] S. S. Oh, M. W. Choi, M. R. Choi, J. H. Lee, H. J. Yang, Y. J. Choi, A. Y. Cho, K.Y. Lee, I.O. Sun ; *Acute interstitial nephritis induced by Solanum nigrum* ; Kidney Research and Clinical Practice ; 35 ; 252-254 ; 2016.
- [178] Umair M., Altaf M., Abbasi A. M. ; *An ethnobotanical survey of indigenous medicinal plants in Hafizabad district, Punjab-Pakistan* ; PLoS ONE ; 12(6) ; 2017.
- [179] Nirmal S., Patel A., Bhawar S., Pattan S. ; *Antihistaminic and antiallergic actions of extracts of Solanum nigrum berries : possible role in the treatment of asthma* ; Journal of Ethnopharmacology ; 142 ; 91-97 ; 2012.
- [180] Parisi P., Francia A. ; *A female with central anticholinergic syndrome responsive to neostigmine* ; Pediatric Neurology ; Vol. 23 ; No 2 ; 2000.
- [181] Vijayan P., Vijayaraj P., Setty P.H.C., Hariharpura R.C., Godavarthi A., Badami S., Arumugam D.S., Bhojraj S. ; *The cytotoxic activity of the total alkaloids isolated from different parts of Solanum pseudocapsicum* ; Biological and Pharmaceutical Bulletin ; 27(4) ; 528-530 ; 2004.
- [182] Thorez J.P. ; *La Pomme de Terre – Chroniques du potager* ; Edition Actes Sud ; 2000.
- [183] Das M., Barua N. ; *Pharmacological activities of Solanum melongena Linn. (Brinjal plant)* ; International Journal of Green Pharmacy ; 7 ; 274-277 ; 2013.
- [184] Li A.L., Chen B.J., Li G.H., Zhou M.X., Li Y.R., Ren D.M., Lou H.X., Wang X.N., Shen T. ; *Physalis alkekengi L. var. franchetii (Mast.) Makino : an ethnomedical, phytochemical and pharmacological review* ; Journal of Ethnopharmacology ; 210 ; 260-274 ; 2018.
- [185] Perk B., Ilgin S., Atli O., Duymus H., Sirmagul B. ; *Acute and subchronic toxic effects of the fruits of Physalis peruviana L.* ; Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine ; 2013.
- [186] Hameg L. ; *Les jardins botaniques dans les facultés de pharmacie françaises – Participation au projet SmartJardin* ; thèse de pharmacie 2015 TOU3 2118 ; 18 décembre 2015.

**Titre et résumé en Anglais :**

**Contribution to the chemical and toxicological study of Solanaceae responsible for phone calls at the poison center of Toulouse.**

The Solanaceae family is of great diversity. There are ornamental plants (*Petunia*, *Solanum pseudocapsicum*), food species (*Solanum tuberosum*, *Solanum lycopersicum*, *Capsicum* sp.), a legal drug (*Nicotiana tabacum*) and some toxic species that are used sometimes to therapeutic purposes (*Datura stramonium*, *Atropa belladonna*, *Solanum nigrum* etc.). These plants are scattered around the world and all of them have yet to be studied. The aim of this work is to gather available chemical and toxicological data about Solanaceae plants, focusing on those involved in poisoning in France, specifically in Occitanie / Pyrénées-Méditerranée area. With that, we've conducted a study between 2012 and 2016, in Toulouse's poison center that collects of the Solanaceae's poisoning data, associated with histolocalization work on these same plants, in order to locate chemical compounds, especially alkaloids (often responsible for poisoning). After the chemical study of the family, a toxicological and a synthetic sheet was written to allow toxicologists to quickly take details about nine plants involved in poisoning between 2012 and 2016 : *Datura stramonium*, *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Nicotiana tabacum*, *Solanum dulcamara*, *Solanum nigrum*, *Solanum pseudocapsicum*, *Solanum tuberosum* et *Physalis alkekengi*.

---

---

## **RESUME en français**

La famille des Solanacées est d'une grande diversité. On y retrouve des plantes ornementales (*Petunia*, *Solanum pseudocapsicum*), alimentaires (*Solanum tuberosum*, *Solanum lycopersicum*, *Capsicum sp.*), une drogue légale (*Nicotiana tabacum*) et des espèces toxiques (*Datura stramonium*, *Atropa belladonna*, *Solanum nigrum* etc.) parfois utilisées à des fins thérapeutiques. Ces plantes sont présentes aux quatre coins du globe et n'ont pas encore toutes pu être étudiées. L'objectif de ce travail est de rassembler les données chimiques et toxicologiques disponibles sur la famille, en axant sur les Solanacées responsables d'intoxications en France et, plus précisément, dans la région Occitanie / Pyrénées-Méditerranée. En parallèle, une étude a été menée au centre antipoison et de toxicovigilance de Toulouse, entre 2012 et 2016 et qui rassemble les intoxications aux plantes de la famille, associée à un travail d'histolocalisation sur ces mêmes plantes, dans le but de localiser les composés chimiques, notamment les alcaloïdes (souvent responsables d'intoxications). A l'aide de l'étude chimique de la famille, des fiches toxicologiques et synthétiques ont été rédigées, pour permettre aux toxicologues d'obtenir rapidement des renseignements, sur un total de neuf plantes, impliquées dans des cas d'intoxication entre 2012 et 2016 (*Datura stramonium*, *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Nicotiana tabacum*, *Solanum dulcamara*, *Solanum nigrum*, *Solanum pseudocapsicum*, *Solanum tuberosum* et *Physalis alkekengi*).

---

**Titre et résumé en Anglais** : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE administrative** : Pharmacie

---

**MOTS-CLES** : Solanacées, intoxications, espèces chimiques, alcaloïdes, centre antipoison

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques – Université Toulouse III  
35 chemin des Maraîchers  
31400 TOULOUSE

**Directeur de thèse** : Mme. EL BABILI Fatiha

**Co-directeur de thèse** : M. AMOUROUX Noël