



**HAL**  
open science

# Plantes cardiotoxiques chez l'homme et les animaux domestiques

Lucie Leharle

► **To cite this version:**

Lucie Leharle. Plantes cardiotoxiques chez l'homme et les animaux domestiques. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04711911

**HAL Id: dumas-04711911**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04711911v1>**

Submitted on 27 Sep 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2024 THESE : 2024 – TOU 3 – 4041

---

# PLANTES CARDIOTOXIQUES CHEZ L'HOMME ET LES ANIMAUX DOMESTIQUES

---

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**LEHARLE Lucie, Marie, Nicole**

Née le 15/01/1998 à SAINT-NAZAIRE (44)

**Directrice de thèse : Mme Nathalie PRIYMENKO**

---

**JURY**

PRESIDENT :  
**M. Jean-Philippe JAEG**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**  
**M. Marcel AUMANN**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Ingénieur de recherches à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire**

**Directeur : Professeur Pierre SANS**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*

**PROFESSEURS 2<sup>ème</sup> CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

## MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

## MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **FUSADE-BOYER**, *Microbiologie et infectiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

## INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
- Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
- Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

## Dédicaces

*Au président du jury de thèse,*

**A Monsieur le Docteur Jean-Philippe JAEG,**

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
Pharmacie et toxicologie.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

*Au jury de thèse,*

**A Madame la Docteure Nathalie PRIYMENKO,**

Maitre de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
Alimentation et botanique appliquée.

Pour votre encadrement, votre aide précieuse et vos conseils.

Sincères remerciements.

**A Monsieur le Docteur Marcel AUMANN,**

Ingénieur de Recherche à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
Urgences et soins intensifs.

Qui a très aimablement accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Profonde gratitude.

## Table des matières

Table des figures.....	14
Table des tableaux.....	20
Table des abréviations.....	22
Glossaire.....	23
Introduction.....	28
PARTIE I : Présentation des glycosides cardiotoniques dans les plantes.....	30
I. Structure chimique.....	31
II. Mécanisme d'action.....	33
III. Métabolisme et pharmacocinétique.....	35
IV. Propriétés physico-chimiques.....	36
V. Circonstances d'intoxication et traitement.....	39
PARTIE II : Les plantes herbacées.....	44
Chapitre 1 : La digitale pourpre ( <i>Digitalis purpurea</i> L.).....	44
I. Description et répartition.....	44
1. Historique et description de la plante.....	44
2. Répartition et environnement.....	45
II. Composés toxiques.....	47
1. Glycosides cardiotoniques.....	47
2. Digoxine.....	48
3. Digitoxine.....	52
III. Utilisation et propriétés.....	58
1. Utilisation historique et médecine traditionnelle.....	58
2. Activité antibactérienne.....	59
3. Activité insecticide et anti-oxydante.....	59
4. Activité hépatoprotectrice.....	60
5. Activité anti-tumorale.....	60
IV. Toxicité.....	64

1.	Incidence des intoxications.....	64
2.	Cas d'intoxication chez l'homme .....	64
V.	Diagnostic et traitement .....	65
1.	Diagnostic .....	65
2.	Traitement .....	69
Chapitre 2 : Le muguet ( <i>Convallaria majalis</i> L.).....		74
I.	Description et répartition .....	74
II.	Composés toxiques .....	76
1.	Glycosides stéroïdiens .....	76
2.	Saponines.....	80
3.	Autres molécules .....	81
III.	Utilisation et propriétés .....	82
1.	Médecine traditionnelle .....	82
2.	Action cardiotonique .....	82
3.	Action diurétique .....	83
4.	Activité anticancéreuse.....	83
IV.	Toxicité .....	86
1.	Fréquence d'intoxication .....	86
2.	Circonstances d'intoxication .....	86
3.	Mécanisme d'intoxication.....	87
4.	Doses toxiques.....	87
V.	Diagnostic et traitement .....	88
1.	Diagnostic .....	88
2.	Traitement .....	88
VI.	Cas clinique d'intoxication probable au muguet chez un chien.....	91
Chapitre 3 : L'adonis ( <i>Adonis vernalis</i> L.) .....		93
I.	Description et répartition .....	93
II.	Composants chimiques .....	94

III.	Utilisation et propriétés de la plante .....	98
1.	Utilisation traditionnelle .....	98
2.	Activité antibactérienne .....	98
3.	Activité acaricide.....	98
4.	Activité antilithiasique .....	99
5.	Activité cytotoxique .....	99
IV.	Toxicité .....	100
1.	Cas d'intoxications chez les ovins .....	100
2.	Cas d'intoxications chez les équidés.....	101
3.	Cas d'intoxication chez les porcs .....	102
4.	Cas d'intoxication chez les veaux.....	103
5.	Cas d'intoxication chez les lapins.....	103
6.	Cas d'intoxication chez les hamsters .....	103
V.	Diagnostic.....	106
Chapitre 4 : Les hellébore ( <i>Helleborus</i> spp.) .....		107
I.	Description et répartition .....	107
1.	Hellébore noire ( <i>Helleborus niger</i> ) .....	107
2.	Hellébore fétide ( <i>Helleborus foetidus</i> ).....	107
3.	Hellébore vert ( <i>Helleborus viridis</i> ) .....	108
II.	Composants chimiques .....	109
1.	Glycosides cardiotoniques .....	109
2.	Saponines stéroïdiques.....	111
3.	Ecdysones .....	111
4.	Protoanémone .....	113
5.	Flavonoïdes .....	115
III.	Utilisation et propriétés .....	118
1.	Historique et médecine populaire .....	118
2.	Activité anti-inflammatoire et analgésique .....	119



3.	Activité antibactérienne .....	119
4.	Activité immunomodulatrice .....	120
5.	Activité antioxydante .....	120
6.	Activité anticancéreuse.....	121
IV.	Toxicité .....	122
1.	Glycosides cardiotoniques .....	122
2.	Cas d'intoxication.....	124
V.	Diagnostic.....	124
1.	Symptômes .....	124
2.	Lésions .....	125
Chapitre 5 : La scille maritime ( <i>Drimia maritima</i> L. Stearn (1978) ou <i>Urginea maritima</i> ) .....		126
I.	Description de la plante .....	126
II.	Répartition .....	130
III.	Composants chimiques .....	131
1.	Glucosides cardiotoniques.....	131
2.	Fructo-oligosaccharides.....	134
3.	Anthocyanes .....	135
4.	Flavonoïdes.....	135
5.	Acides gras .....	135
6.	Oxalates de calcium .....	138
IV.	Utilisation et propriétés de la scille.....	138
1.	Utilisation historique .....	138
2.	Activité insecticide.....	139
3.	Activité antifongique .....	141
4.	Activité antioxydante.....	141
5.	Activité anti-inflammatoire.....	142
6.	Activité anticancéreuse.....	143
7.	Activité antibactérienne .....	145

8.	Activité neurotoxique .....	147
V.	Toxicité .....	147
1.	Symptômes et lésions .....	147
2.	Cas d'intoxication chez l'homme .....	148
3.	Cas d'intoxication chez les animaux .....	149
VI.	Diagnostic et traitement de l'intoxication.....	151
Chapitre 6 : Les kalanchoés ( <i>Kalanchoe</i> spp.) .....		153
I.	Description du genre <i>Kalanchoe</i> .....	153
1.	Taxonomie et historique du genre .....	153
2.	Morphologie des Kalanchoés .....	153
II.	Répartition .....	157
III.	Principes toxiques .....	159
1.	Phénols, polyphénols et flavonoïdes .....	159
2.	Triterpénoïdes et stéroïdes.....	159
3.	Acides gras, minéraux et autres composants .....	160
IV.	Utilisation et propriétés .....	161
1.	Médecine traditionnelle .....	161
2.	Propriétés analgésiques et anti-inflammatoires.....	162
3.	Propriétés antibactériennes .....	162
4.	Propriétés insecticides, fongicides et phytotoxiques .....	163
5.	Propriétés antidiabétiques .....	164
6.	Potentiel antihistaminique et anti-allergique.....	164
7.	Effets immunosuppresseur et protection contre <i>Leishmania amazonensis</i> .....	164
8.	Propriétés anticancéreuses .....	166
V.	Toxicité .....	170
1.	Circonstances et cas d'intoxication connus .....	170
2.	Signes cliniques.....	170
3.	Modifications biologiques .....	171

4.	Lésions nécropsiques.....	172
VI.	Diagnostic et traitement .....	176
1.	Dosage immunologique.....	176
2.	Traitement symptomatique et de soutien.....	177
PARTIE III : Les arbres et arbustes.....		179
Chapitre 7 : Le laurier rose ( <i>Nerium oleander</i> L.) .....		179
I.	Description et répartition .....	179
II.	Principes toxiques .....	180
1.	Glycosides cardiaques.....	181
2.	Prégnanes .....	184
3.	Triterpénoïdes et triterpènes.....	184
4.	Stéroïdes .....	185
5.	Polyphénols et polysaccharides.....	185
III.	Utilisation et propriétés .....	186
1.	Utilisation historique .....	186
2.	Activités insecticide, molluscicide et rodenticide.....	187
3.	Activité antimicrobienne et antifongique .....	188
4.	Activité anti-inflammatoire et antinociceptive.....	190
5.	Activité antidiabétique .....	190
6.	Activité anticancéreuse <i>in vitro</i> .....	192
7.	Activité dépressive du SNC .....	193
8.	Effets neuroprotecteurs.....	194
9.	Biomoniteur de pollution environnementale.....	195
10.	Biocarburant à base de laurier rose.....	195
IV.	Toxicité .....	196
1.	Dose toxique et cas d'empoisonnement .....	196
2.	Modification des paramètres sanguins.....	197
3.	Modification des paramètres biochimiques.....	197

V.	Diagnostic et traitement .....	198
1.	Circonstances d'empoisonnement chez l'homme .....	198
2.	Signes cliniques .....	199
3.	Etablissement du diagnostic .....	201
4.	Prise en charge et traitement .....	202
Chapitre 8 : Le fusain d'Europe ( <i>Euonymus europaeus</i> L.) .....		204
I.	Description et répartition .....	204
II.	Composition chimique .....	206
III.	Utilisation et propriétés .....	207
1.	Arbuste ornemental .....	207
2.	Médecine traditionnelle .....	207
3.	Activité insecticide et antifongique .....	208
4.	Activité anticancéreuse .....	208
IV.	Toxicité .....	209
1.	Molécules toxiques .....	209
2.	Cas d'intoxication et doses toxiques .....	209
V.	Diagnostic de l'intoxication et traitement .....	209
1.	Symptômes .....	209
2.	Traitement .....	210
Chapitre 9 : L'if à baies ( <i>Taxus baccata</i> L.) .....		211
I.	Description et répartition .....	211
II.	Composition chimique .....	212
III.	Utilisation et propriétés .....	215
1.	Propriétés anticancéreuses .....	215
2.	Propriétés anti-inflammatoires .....	216
IV.	Toxicité .....	216
1.	Métabolisme des taxines .....	216
2.	Action cardiovasculaire des taxines A et B .....	217

3.	Doses toxiques .....	217
4.	Cas d'intoxication rapportés .....	218
V.	Diagnostic de l'intoxication et traitement.....	221
1.	Signes cliniques.....	221
2.	Lésions nécropsiques.....	221
3.	Méthodes analytiques de détection.....	222
4.	Traitement .....	223
Chapitre 10 : Le strophante ( <i>Strophantus gratus</i> (Wall. & Hook.) Baill.).....		225
I.	Description et répartition .....	225
II.	Composition chimique .....	226
1.	Glycosides cardiaques (cardénolides).....	227
2.	Lignanes (tanins).....	229
III.	Utilisation et propriétés .....	229
1.	Utilisation traditionnelle.....	229
2.	Activité antimicrobienne .....	230
3.	Activité analgésique.....	230
4.	Activité anticancéreuse.....	231
5.	Activité antidiabétique .....	231
IV.	Toxicité .....	232
1.	Doses toxiques.....	232
2.	Mode d'action.....	232
3.	Toxicité cardiaque .....	232
Chapitre 11 : L'avocat ( <i>Persea americana</i> Mill.).....		234
I.	Description et répartition de la plante.....	234
II.	Composition chimique .....	236
1.	Le fruit.....	237
2.	Les feuilles.....	237
III.	Utilisation et propriétés .....	238

1.	Médecine traditionnelle .....	238
2.	Activité analgésique et anti-inflammatoire .....	238
3.	Activité anticonvulsivante.....	239
4.	Activité bactéricide .....	239
5.	Activité antidiabétique .....	240
6.	Activité anticancéreuse.....	240
IV.	Toxicité .....	242
1.	Cas d'intoxication chez les chiens.....	242
2.	Cas d'intoxication chez les chevaux.....	243
3.	Cas d'intoxication chez les autruches et les poules.....	246
4.	Cas d'intoxication chez le bétail.....	247
5.	Cas d'intoxication chez les lapins.....	248
V.	Diagnostic.....	252
	Conclusion .....	253
	BIBLIOGRAPHIE.....	255

## Table des figures

Figure 1 : Structure chimique générale des glycosides cardiotoniques. ....	31
Figure 2 : Structure chimiques des cardénolides (a) et des bufadiénolides (b). ....	32
Figure 3 : Résumé du mode d'action des digitaliques au niveau cardiaque.....	34
Figure 4 : Rappels anatomiques du système de conduction électrique du cœur (Matelot, 2015). ....	34
Figure 5 : Illustration des étapes de la technique de défécation plombique (d'après Burnat, 1984). ..	37
Figure 6 : Séparation du fragment Fab et du fragment Fc par la papaïne (d'après Mégarbane <i>et al.</i> , 2006).....	41
Figure 7 : Photographie de la fleur de <i>Digitalis purpurea</i> (Gaël Gicquiaud).....	45
Figure 8: Observation microscopique de la poudre de feuilles de <i>Digitalis purpurea</i> (d'après Zahid et Rizwani, 2016). ....	45
Figure 9 : Structure chimique des génines des groupes A, B1 et B2 des hétérosides de <i>Digitalis purpurea</i> (Elbaz <i>et al.</i> 2012). ....	47
Figure 10 : Structure chimique de la digoxine (Sharma, Purkait 2012). ....	48
Figure 11 : Pompe Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATP-dépendante (Joly, 2010). ....	49
Figure 12 : Evolution du nombre de visites médicales aux Etats-Unis pour un traitement à la digoxine (A) et pour le traitement de l'insuffisance cardiaque avec la digoxine (B) (d'après l'IMS National Disease and Therapeutic Index). ....	51
Figure 13 : Structure chimique de la digitoxine (d'après PubChem). ....	52
Figure 14 : Coupe histologique des poumons de rats après infection par la souche grippale A/Wuhan/H3N2/359/95 et traitement pendant 4 jours par la digitoxine. (a) Image d'un poumon de rat témoin infecté (grossissement 10×). (b) Image du poumon de rat infecté et traité avec 10 µg/100g de digitoxine pendant 4 jours. Échelle = 1 mm (Pollard, Blancoi, Pollard, 2020). ....	56
Figure 15 : Mécanisme anticancéreux de la digitoxine (d'après Elbaz <i>et al.</i> , 2012). ....	61
Figure 16 : Structure chimique des quatre glycosides isolés des feuilles de <i>Digitalis purpurea</i> (Lee, Woo & Kang, 2006).....	63
Figure 17 : Electrocardiogramme normal suivi d'électrocardiogrammes représentant les troubles du rythme à la suite d'une imprégnation puis d'une intoxication aux digitaliques (d'après Elbaz <i>et al.</i> , 2012).....	67
Figure 18 : Dessin de <i>Convallaria majalis</i> plante entière accompagnée du détail de ses graines et de ses fleurs (d'après Sturms Flora von Deutschland, 1900-1906) à gauche.....	75
Figure 19 : Photographie d'un brin de <i>Convallaria majalis</i> (d'après Alexandre <i>et al.</i> , 2012) à droite... 75	75
Figure 20 : Feuilles d' <i>Allium ursinum</i> , <i>Colchicum autumnale</i> et <i>Convallaria majalis</i> (d'après Hofer, Rauber Lüthy 2016). ....	75

Figure 21 : Structure chimique des principaux glycosides cardiotoniques issus de <i>Convallaria majalis</i> (d'après PubChem). .....	77
Figure 22 : Structure chimique de quinze glycosides stéroïdiens dont neuf nouvellement mis en évidence par RMN et méthodes chimiques issus de la plante entière de <i>Convallaria majalis</i> (d'après Matsuo <i>et al.</i> , 2017). .....	78
Figure 23 : Structure chimique des six saponines polyhydroxylées (d'après Higano <i>et al.</i> , 2007). .....	80
Figure 24 : Structure chimique des sapogénines et des saponines isolées de <i>Convallaria majalis</i> (d'après Dabrowska-Balcerzak <i>et al.</i> , 2021). .....	82
Figure 25 : Structure chimique du lycotétroside de spirostanol (1) et du lycotétroside de furostanol (2) (d'après Matsuo <i>et al.</i> , 2017). .....	84
Figure 26 : Action de la convallatoxine dans l'activation de STAT3 (d'après Zhang <i>et al.</i> 2020). .....	84
Figure 27 : Activité antitumorale de la convallatoxine (d'après Zhang <i>et al.</i> , 2020). .....	85
Figure 28 : Photographie des pétales et du fruit d' <i>Adonis aestivalis</i> (d'après Gilbert Gault) (en bas à droite). .....	94
Figure 29 : Photographie du fruit d' <i>Adonis vernalis</i> (d'après Gilbert Gault) (en haut à droite). .....	94
Figure 30 : Dessin d' <i>Adonis vernalis</i> (d'après Roques, 1821) (à gauche). .....	94
Figure 31 : Structure chimique des principaux glycosides d' <i>Adonis vernalis</i> (d'après Shang <i>et al.</i> , 2019). .....	95
Figure 32 : Structures chimiques des quatre cardénolides isolés (d'après Kopp <i>et al.</i> , 1992). .....	96
Figure 33 : Structure chimique des nouvelles molécules isolées dans les graines d' <i>Adonis aestivalis</i> (d'après Kubo <i>et al.</i> , 2012). .....	97
Figure 34 : Structure chimique des molécules testées sur des cellules néoplasiques (d'après Kubo <i>et al.</i> , 2012). (1) 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ -tétrahydroxycard-20,22-énolide, (2) et (3) glycosides de (1), (4) hexaglycoside de strophantidine, (5) strophanthidine 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside. .....	99
Figure 35 : Images de l'autopsie du ventricule gauche d'un cheval ayant consommé de l'adonis (d'après Woods <i>et al.</i> , 2004). .....	102
Figure 36 : Planche botanique représentant <i>Helleborus niger</i> (d'après le Curtis botanical magazine, 1787). .....	108
Figure 37 : Photographie de la fleur d' <i>Helleborus niger</i> (d'après le site Jardin du pic vert). .....	108
Figure 38 : Structure chimique de l'hellébrine (d'après Muhr <i>et al.</i> , 1995). .....	110
Figure 39 : Structure chimique des nouveaux bufadiénolides isolés à partir d'extraits méthanoliques des feuilles d' <i>Helleborus niger</i> (d'après Yokosuka <i>et al.</i> , 2021). .....	110
Figure 40 : Structure chimique du furostane (1) et du spirostane (2) (d'après Maior et Dobrotâ, 2013). .....	111
Figure 41 : Structure chimique de la 20-hydroxyecdysone (d'après Maior et Dobrota, 2013). .....	112



Figure 42 : Structure chimique des différents ecdystéroïdes extraits d' <i>Helleborus niger</i> (d'après Yokosuka <i>et al.</i> , 2021).....	113
Figure 43 : Structures chimiques de la proto-anémone et de l'anémone (d'après Maior et Dobrotâ, 2013).....	114
Figure 44 : Structure chimique du kaempférol (1) et de la quercétine (2) isolés à partir de l'extrait méthanolique de feuilles sèches d' <i>Helleborus niger</i> (d'après Cuny, 2023).....	115
Figure 45 : Structure chimique de différents glycosides cardiotoniques extraits d' <i>Helleborus niger</i> (d'après Yokosuka <i>et al.</i> , 2021).....	123
Figure 46 : Photographie d'un plan entier de scille maritime (d'après le site Vegetox.envt.fr).....	128
Figure 47 : Photographie de scille maritime en floraison (d'après le site peternyssen.com).....	128
Figure 48 : Illustration du bulbe de la scille rouge (d'après Gentry <i>et al.</i> , 1987).....	128
Figure 49 : Dessin d'un plant entier de scille (par Léon Lewandowski).....	128
Figure 50 : Observation microscopique de coupes de racines adventives d' <i>Urginea maritima</i> (d'après (Al-Tardeh <i>et al.</i> 2006).....	129
Figure 51 : Structure probable de la sinistrine (d'après Spies <i>et al.</i> , 1992).....	134
Figure 52 : Cristaux d'oxalates de calcium chez <i>Urginea altissima</i> (d'après Cogne <i>et al.</i> , 2001).....	138
Figure 53 : Formules chimiques des molécules 1 à 10 mentionnées précédemment (d'après Dai <i>et al.</i> , 2013).....	143
Figure 54 : Formes de la corolle. Subg. <i>Kalanchoe</i> , tube sans gorge. 1 : tube à partie inférieure très renflée ( <i>K. rotundifolia</i> ) ; 2 : tube à partie inférieure sensiblement renflée ( <i>K. bentii</i> ) (d'après Descoings, 2006).....	154
Figure 55 : Position des étamines. Subg. <i>Kalanchoe</i> . Filets insérés au-dessus du milieu de la longueur du tube de la corolle ( <i>K. crenata</i> ) (d'après Descoings, 2006).....	154
Figure 56 : Écaille linéaire longue ( <i>K. crenata</i> ) (d'après Descoings, 2006).....	155
Figure 57 : Style plus court que les carpelles ( <i>K. pumila</i> ) (d'après Descoings, 2006).....	155
Figure 58 : Photographie des fleurs de <i>K. pinnata</i> (d'après "Plants of the world online", Royal Science Garden).....	156
Figure 59 : Photographie des feuilles de <i>K. pinnata</i> (d'après "Fauna and flora of the world", A. Singapore Government Agency website).....	156
Figure 60 : Feuilles de <i>Kalanchoe pinnata</i> (d'après "Plants of the world online", Royal Science Garden).....	156
Figure 61 : Représentation de la morphologie de <i>K. beniensis</i> (d'après la Flore d'Afrique centrale)..	156
Figure 62 : Photographie de la plante <i>K. lanceolata</i> (d'après le Global biodiversity information facility).....	156

Figure 63 : Structure chimique de différents stéroïdes de <i>Kalanchoe pinnata</i> (d'après Kamboj et Saluja, 2009).....	160
Figure 64 : Structure chimique et radicaux de Kaempferol 3-O-a-L-arabinopyranosyl (1 → 2) a-L-rhamnopyranoside (1), quercetin 3-O-a-L-arabinopyranosyl (1 → 2) a-L-rhamnopyranoside (2), 40,5-dihydroxy-30,8-dimethoxyflavone 7-O-b-D-glucopyranoside (3) et la quercitrine (d'après Musitano <i>et al.</i> , 2006).....	165
Figure 65 : Structure de la bersaldegénine-1,3,5-orthoacetate (d'après Stefanowicz-Hajduk <i>et al.</i> , 2021).....	167
Figure 66 : Structure chimique de la bryophylline A, B et C, de la bryophollone, du bryophyllol, du bryophynol, de de la bryotoxine B et C (d'après Kamboj et Saluja, 2009). ....	168
Figure 67 : Empoisonnement par <i>Kalanchoe blossfeldiana</i> chez des bovins (d'après Mendonça <i>et al.</i> , 2018).....	173
Figure 68 : Intoxication par <i>Kalanchoe blossfeldiana</i> chez le bétail (d'après Mendonça <i>et al.</i> , 2018).174	
Figure 69 : Poumon d'un taureau intoxiqué par <i>Bryophyllum pinnatum</i> , montrant la réduction du diamètre de la lumière des bronches (flèches) et l'emphysème alvéolaire adjacent (E) chez un taureau. Hématoxyline-éosine, x 275 (d'après Reppas, 1995). ....	175
Figure 70 : Infiltration marquée de neutrophiles dans l'épithélium (flèches) de la papille du rumen (P) chez un taureau empoisonné par <i>Bryophyllum pinnatum</i> . Lumière du rumen (L) ; HE, x 275 (d'après Reppas, 1995).....	175
Figure 71 : Fleurs de laurier rose (photo personnelle). ....	179
Figure 72 : Feuilles de laurier rose (photo personnelle).....	179
Figure 73 : Constituants chimiques principaux du laurier rose (d'après Sharma <i>et al.</i> , 2010).....	184
Figure 74 : Structure chimique de la principale molécule responsable des effets anti cancéreux de <i>N. oleander</i> (d'après Rashan <i>et al.</i> , 2011).....	193
Figure 75 : Rein d'une chèvre intoxiquée au laurier rose montrant une nécrose sur les canaux collecteurs (A) et le canal collecteur proximal (B). La flèche montre le cytoplasme des cellules mortes, la pointe de flèche indique les noyaux endommagés et l'astérisque pointe les vacuoles cytoplasmiques sur les cellules épithéliales (HE, barre d'échelle 20 µm) (d'après Barbosa <i>et al.</i> , 2008). ....	201
Figure 76 : Photographie d'un plant entier de fusain d'Europe à la fin de l'automne en Allemagne (d'après Popescu <i>et al.</i> , 2016). ....	204
Figure 77 : Fruit du fusain d'Europe (d'après Eflores).....	205
Figure 78 : Fleur du fusain d'Europe (d'après François Meignant).....	205
Figure 79 : Structure chimique de l'évobioside (d'après PubChem).....	206
Figure 80 : Structure chimique de l'évomonoside (d'après PubChem). ....	206

Figure 81 : Photographie d'un pied mâle de <i>Taxus baccata</i> (d'après Jacques Maréchal, 2013). .....	211
Figure 82 : Photographie de l'arbre entier ( <i>Taxus baccata</i> ) (d'après Alain Bigou, 2019). .....	212
Figure 83 : Photographie du fruit de <i>Taxus baccata</i> (d'après Liliane Roubaudi, 2017). .....	212
Figure 84 : Structure chimique des taxines A (d'après Wilson <i>et al.</i> , 2001). .....	213
Figure 85 : Structures chimiques des différentes taxines B (d'après Wilson <i>et al.</i> , 2001). .....	214
Figure 86 : Structure chimique de la taxine I (d'après Wilson <i>et al.</i> , 2001). .....	215
Figure 87 : ECG du patient lors de l'entrée aux urgences avec une tachycardie à complexe large (280 msec) à une fréquence de 100 battements/min. La flèche indique un battement de capture (d'après Nora <i>et al.</i> , 1993). .....	218
Figure 88 : Coeur de cheval à la suite d'une intoxication au <i>Taxus</i> . Les flèches montrent une nécrose aiguë multifocale de la paroi ventriculaire et des muscles papillaires. Coloration HE (d'après Tiwary <i>et al.</i> , 2005). .....	222
Figure 89 : Structure chimique du paclitaxel avec l'anneau taxane (encadré rouge) (d'après Wilson <i>et al.</i> , 2001). .....	223
Figure 90 : Photographie de la fleur de <i>Strophantus gratus</i> (d'après le site NParks Fauna & Flora Web). .....	225
Figure 91 : Plante entière de <i>Strophantus gratus</i> (d'après eFlora). .....	226
Figure 92 : Structure chimique de la ouabagénine (d'après Burkill, 1985). .....	227
Figure 93 : Structure chimique du strongoside et de l'acolongifloroside K (d'après Burkill, 1985). ....	228
Figure 94 : Structure chimique de la strophantine (d'après Doepp et Manfred, 2023). .....	228
Figure 95 : Structure chimique du pinorésinol (1), du 8-hydroxypinorésinol (2) et de l'olivil (3) (d'après Cowan <i>et al.</i> , 2001). .....	229
Figure 96 : Avocatier ( <i>Persea americana</i> var. <i>Fuerte</i> ), arbre entier (A), détail des feuilles (B) et des fruits (C) (d'après Aguirre <i>et al.</i> 2019). .....	235
Figure 97 : Photographie de la fleur de l'avocatier ( <i>Persea americana</i> ) (d'après Charly Bertet). .....	235
Figure 98 : Fruit de l'avocatier (d'après Gilbert Gault) .....	237
Figure 99 : Structure chimique de la persine (d'après Oelrichs <i>et al.</i> , 1995). .....	238
Figure 100 : Photomicrographies représentatives de l'effet de la persine sur les glandes mammaires <i>in vivo</i> . Coloration H&E de l'épithélium mammaire d'une brebis allaitante normale (à gauche) et d'une brebis traitée avec une dose unique de persine (à droite). Grossissement x250 (d'après Butt <i>et al.</i> , 2006). .....	241
Figure 101 : Découvertes nécropsiques chez les chevaux intoxiqués (d'après Freitas <i>et al.</i> , 2022). ..	244
Figure 102 : Histopathologie et immunohistochimie du cœur d'un cheval intoxiqué à l'avocat ( <i>Persea americana</i> ) (d'après Freitas <i>et al.</i> , 2022). .....	245

Figure 103 : Myolyse focale des cardiocytes avec désorganisation du sarcoplasme chez une autruche intoxiquée à l'avocat ( <i>Persea americana</i> ), H&E, x1000 (d'après Burger 1994). .....	247
Figure 104 : Cardiomyopathie chez une autruche intoxiquée à l'avocat, caractérisée par un sarcoplasme granuleux des cardiocytes et la formation de bandes de contraction. Infiltration interstitielle de neutrophiles. H&E, X200 (d'après Burger 1994). .....	247
Figure 105 : Examen anatomopathologique et histopathologique du cœur des lapins morts après ingestion de feuilles de <i>Persea americana</i> (d'après Aguirre <i>et al.</i> , 2019). .....	249
Figure 106 : Foie de lapin intoxiqués à l'avocat ( <i>Persea americana</i> ) de couleur rouge foncé et à bords arrondis (d'après Ali <i>et al.</i> , 2010). .....	250
Figure 107 : Foie de lapin intoxiqué à l'avocat ( <i>Persea americana</i> ) montrant une zone nécrotique pâle démarqué de la région non affectée (d'après Ali <i>et al.</i> , 2010). .....	250

## Table des tableaux

Tableau 1 : Présentation des glycosides cardiotoniques par famille et par espèce végétale.....	30
Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des spécialités commerciales composées d'hétérosides cardiotoniques (d'après Burnat, 1984).....	33
Tableau 3 : Hétérosides contenus dans <i>Digitalis purpurea</i> (d'après Stoll & Kreis, 1935).....	47
Tableau 4 : Concentration en éléments minéraux de <i>Digitalis purpurea</i> (d'après Negi <i>et al.</i> , 2012)....	58
Tableau 5 : Identification des différents glycosides cardiotoniques de <i>Convallaria majalis</i> (Matsuo <i>et al.</i> 2017). Les composés surlignés en rouge sont les glycosides nouvellement identifiés par Matsuo <i>et al.</i> (2017). .....	79
Tableau 6 : Réactivité croisée du dosage de la digoxine avec d'autres hétérosides cardiaques et leurs métabolites (d'après ThermoScientific, 2018). .....	91
Tableau 7 : Résumé des cas d'intoxication à l'adonis relevés dans la littérature. ....	104
Tableau 8 : Résumé des composants chimiques retrouvés dans les différentes espèces d' <i>Helleborus</i> et leur localisation (d'après Maior et Dobrotâ, 2013). .....	116
Tableau 9 : Doses létales médianes des dérivés de l'hellébrine (d'après Cuny 2023). ....	123
Tableau 10 : Formule chimique de quelques glucosides cardiotoniques présents dans la scille (d'après le site PubChem).....	132
Tableau 11 : Liste des phytocomposants identifiés dans les extraits méthanoliques de bulbes d' <i>Urginea maritima</i> par GC-MS (d'après El-Naggar, Shehata, Morsi 2023). ....	136
Tableau 12 : Activité antibactérienne de <i>Urginea sanguinata</i> et de ses composants comparés au chloramphénicol (d'après Majinda <i>et al.</i> , 1997). ....	146
Tableau 13 : Recensement des cas d'intoxication par la scille ( <i>Urginea maritima</i> ). ....	150
Tableau 14 : Présentation de quelques espèces de <i>Kalanchoe</i> , leurs synonymes et leur habitat (d'après Cambess 1830). .....	157
Tableau 15 : Glycosides cardiaques répertoriés dans deux espèces de laurier ( <i>Nerium oleander</i> et <i>Thevetia peruviana</i> ) (d'après Bandara <i>et al.</i> , 2010). ....	181
Tableau 16: Constituants chimiques des plantes du genre <i>Nerium</i> ayant une activité dépressive sur le système nerveux central (d'après Siddiqui <i>et al.</i> , 1997).....	193
Tableau 17 : Récapitulatif des doses létales selon les espèces (d'après Wilson <i>et al.</i> , 2001). ....	218
Tableau 18 : Récapitulatif des cas d'empoisonnement par l'espèce <i>Taxus</i> chez l'homme et différentes espèces animales.....	220
Tableau 19 : Composition chimique de la partie charnue du fruit de la variété d'avocat Hass (quantité pour 100 g, MB) (d'après l'ADA et l'USDA, décembre 2023). ....	236

Tableau 20 : Résumé des cas d'intoxication à l'avocat ( <i>Persea americana</i> ) répertoriés dans la littérature.....	250
--	-----

## Table des abréviations

ACTH : Hormone adrénocorticotrope	IL : Interleukine
ADA : American Dietetic Association	IP : Intrapéritonéale (voie)
ADN : Acide désoxyribonucléique	IV : Intraveineuse (voie)
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien	kDa : kilo Dalton (unité)
ALAT : Alanine aminotransférase	LC-MS : Chromatographie liquide et spectrométrie de masse
ARNm : Acide ribonucléique messenger	LDL : Low Density Lipids
ASAT : Aspartate aminotransférase	LDH : Lactate déshydrogénase
ATP : Adénosine triphosphate	LPS : Lipopolysaccharides
BAV : Bloc auriculo-ventriculaire	LSA : Liposarcome
CAPAE : Centre antipoison animal et environnemental	MCV : Volume corpusculaire moyen
CK : Créatine Kinase	NGF : Nerve Growth Factor
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice	PAL : Phosphatase alcaline
CRP : Protéine C Réactive	PARP : Poly(ADP-ribose) polymérase
DIG : Digitalis Investigation Group	PLC : Phospholipase C
DL : Dose létale	PLT : Numération plaquettaire
ECG : Electrocardiogramme	Ppm : Partie par million
FEV : Forced expiratory volume	PSN-A : Proscillaridine A
FPIA : Dosage immunologique par polarisation de fluorescence	RCP : Résumé des caractéristiques du produit
GB : Globules blancs	RMN : Résonance magnétique nucléaire
GR : Globules rouges	ROS : Reactive oxygen species
GST : Glutathion S-tranférase	SI : Système international
HDL : High Density Lipids	SNC : Système nerveux central
HPLC : Chromatographie liquide haute performance	SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone
HSV-1 : Herpès-virus simplex de type 1	STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription
IC50 : Concentration inhibitrice médiane	TNF : Facteur de nécrose tumorale
ICC : Insuffisance cardiaque congestive	USDA : United States Department of Agriculture
ICS : Insuffisance cardiaque systolique	UV : Ultra violets
IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
	VLDL : Very Low Density Lipids
	VO : Voie orale

## Glossaire

Alcaloïde : Substance organique d'origine végétale comportant au moins un atome d'azote dans la molécule.

Alterne : Qualifie les feuilles disposées une par une, en deux rangs ou en spirale sur la tige.

Amastigote : Cellule protiste dépourvue de flagelle.

Anasarque : Syndrome œdémateux généralisé.

Angiogenèse : Processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants.

Annuelle : Plante qui accomplit son cycle dans une année et meurt ensuite.

Anthères : Partie terminale de l'étamine qui renferme le pollen.

Anthracycline : Médicament de chimiothérapie qui vise à empêcher les cellules cancéreuses de se diviser en s'intercalant dans leur chaîne d'ADN.

Apoptose : Processus physiologique de mort cellulaire programmée.

Arille : Enveloppe de certaines graines, charnue ou membraneuse.

Ataxie : Trouble de la coordination des mouvements d'origine neurologique.

Atélectasie : Collapsus d'une partie ou de tout le poumon qui se vide d'air.

Autopsie : Examen de toutes les parties d'un cadavre, notamment pour déterminer la ou les causes de la mort.

Axillaire : Se dit d'un élément situé à l'aisselle d'un organe, par exemple un bourgeon, une fleur, une inflorescence.

Baie : Fruit charnu sans noyau contenant des graines qui ne sont pas enfermées dans une coque dure.

Biotique (facteur) : Ensemble des interactions du vivant dans un écosystème.

Bisannuelle : Plante qui effectue son cycle sur deux ans. La première année permet la mise en place de la racine et des feuilles radicales. La plante peut ainsi passer l'hiver et produire des fleurs et des fruits au printemps suivant.

Bractée : Feuille vestigiale qui accompagne la fleur, située à la base du pédoncule.



Bulbe : Organe souterrain constitué d'une courte tige en forme de plateau supportant des feuilles écailleuses charnues et des bourgeons, entouré de feuilles protectrices en forme d'écailles.

Caillette : Quatrième compartiment de l'estomac des ruminants.

Cal : Structure de prolifération cellulaire obtenue en culture *in vitro*.

Calice : Ensemble des sépales qui enveloppent la fleur.

Cardiomyocyte : Cellule contractile composant le muscle cardiaque, aussi appelé myocyte cardiaque.

Cardiomyopathie : Affection du muscle cardiaque, empêchant le cœur de pomper le sang efficacement.

Carpelle : Enveloppe protectrice d'origine foliacée enfermant les ovules chez les Angiospermes.

Caulinaire : Qui est attaché à la tige.

Cavéole : Petite invagination de la membrane plasmique qui assure une pinocytose et qui contient de nombreux récepteurs et transporteurs.

Chaton : Type d'inflorescence en grappes de fleurs du même sexe.

Chitine : Substance organique provenant du tégument des arthropodes.

Corolle : Ensemble des pétales d'une fleur.

Corymbe : Grappe dans laquelle les pédoncules des fleurs inférieures sont plus longs que ceux des fleurs supérieures, de sorte que l'inflorescence a globalement un aspect aplati.

Cyme : Inflorescence où tous les apex produisent une fleur. Les ramifications successives peuvent se développer d'un seul côté de l'axe (cyme unipare) ou symétriquement des deux côtés (cyme bipare).

Dicotylédone : Plante dont la plantule issue de la germination d'une graine présente deux feuilles, appelées cotylédons.

Emphysème : Maladie pulmonaire caractérisée par une destruction progressive et irréversible des alvéoles pulmonaires.

Etamine : Organe mâle d'une fleur composé d'une fine tige, le filet qui se termine par l'anthere, contenant les grains de pollen.

Exsudat : Liquide suintant d'un végétal, en botanique.

Exuvie : Peau rejetée par un animal lors de la mue.

Fibrillation auriculaire : Trouble du rythme cardiaque caractérisée par une activité électrique chaotique et rapide du muscle des oreillettes, se traduisant par une contraction inefficace des oreillettes suivie par une contraction irrégulière et rapide des ventricules.

Fibrillation ventriculaire : Trouble du rythme cardiaque où les ventricules ne se contractent plus. Les pulsations cardiaques sont très rapides et asynchrones.

Fibroblaste : Cellule jeune, peu différenciée appartenant au tissu conjonctif.

Flavonoïde : Molécule de la famille des polyphénols, responsable de la coloration des fleurs et des fruits.

Géophyte : Plante vivace dont seuls survivent, à la mauvaise saison, les organes vitaux enfouis dans le sol.

Germoplasme : Matériel héréditaire transmis à la descendance par reproduction de cellules.

Glabre : Dépourvu de poils.

Gymnosperme : Plante à graine dont les ovules sont portés par des écailles et non dans un fruit clos.

Gynodioïque : Plante dont certains plants ne présentent que des fleurs femelles et d'autres que des fleurs hermaphrodites.

Histamine : Amine dérivée de l'histidine, présente dans la plupart des tissus animaux, et dont le rôle est important dans les manifestations allergiques.

Histopathologie : Utilisation des techniques d'histologie pour étudier des tissus prélevés par biopsie ou autopsie.

Infère : Position de l'ovaire inférieur à la fleur.

Inflorescence : Tout agencement de plus d'une fleur, par exemple : cyme, corymbe, capitule.

Ischémie : Arrêt ou insuffisance de la circulation du sang dans un tissu ou un organe.

Lancéolée : Feuille en forme de fer de lance.

Lenticelle : Perforation respiratoire de l'écorce des jeunes rameaux.

Lignane : Composé phénolique constitué de deux unités de monolignol.

Ligneux : Plante composée de bois, en opposition à une plante herbacée.

Macrophage : Grosse cellule issue d'un monocyte du sang, capable de phagocyter des particules étrangères.

Mastocyte : Cellule du tissu conjonctif, de grande taille, qui participe aux réactions immunitaires.

Monocotylédone : Plante dont la plantule issue de la germination d'une graine ne présente qu'une seule feuille, appelée cotylédon.

Mucron : Petite pointe dure et raide qui se trouve à l'extrémité d'un organe végétal (feuille, sépale, bractée).

Mycorhize : Association symbiotique entre un champignon et les parties souterraines d'un végétal supérieur.

Myocarde : Muscle qui constitue la partie moyenne de la paroi du cœur.

Ovaire : Partie femelle de la fleur qui contient les ovules.

Pacemaker : Appareil électronique situé sous la peau et destiné à stimuler les contractions cardiaques.

Pathognomonique : Qui permet le diagnostic certain d'une maladie.

Pédoncule : Portion de tige support de l'inflorescence puis du fruit.

Périanthe : Ensemble des enveloppes protégeant les organes reproducteurs de la fleur (calice, corolle).

Pétiole : Partie rétrécie de certaines feuilles vers la tige.

Phénotype : Ensemble des caractères apparents d'un individu.

Pistil : Organe femelle contenant un ou plusieurs carpelles soudés ou non, surmonté(s) d'un ou plusieurs styles.

Placentation : Manière dont les graines sont disposées sur le carpelle.

Plantule : Jeune plante, du début de la germination jusqu'au moment où elle peut vivre par ses propres moyens.

Pléthysmographie : Mesure de l'ensemble des volumes pulmonaires y compris le volume résiduel, qui est le volume d'air restant dans les poumons après une expiration maximale.

Prostaglandine : Hormone dérivée d'acides gras non saturés, présente dans de nombreux tissus animaux, et ayant des effets biologiques multiples.

Pubescent : Couvert de poils.

Rhizome : Tige souterraine qui permet à la plante de passer l'hiver, et au printemps, la repousse de la partie aérienne de la plante.

Ruminotomie : Intervention chirurgicale qui permet d'évacuer le contenu du rumen en cas de météorisation spumeuse suraiguë non contrôlable.

Sarcoplasme : Cytoplasme qui entoure les fibrilles des fibres musculaires.

Saponine : Groupe très varié de molécules émulsifiantes et détergentes produites naturellement par les plantes et les animaux.

Sépale : Unité de base du calice, libre ou soudé comme les pétales.

Sesquiterpène : Nom générique des hydrocarbures ( $C_{15}H_{24}$ ) rencontrés couramment dans le vivant.

Sessile : Tout organe végétal inséré directement sur l'axe et dépourvu de pédoncule.

Silique : Fruit sec allongé dont les deux loges sont séparées par une cloison.

Spirométrie : Mesure de la capacité respiratoire au moyen d'un spiromètre.

Stolon : Tige aérienne rampante qui s'enracine en produisant de nouveaux pieds.

Stomate : Ouverture naturelle de l'épiderme sur la tige ou la feuille qui assure les échanges gazeux avec le milieu extérieur.

Supère : Ovaire visible au fond du calice.

Tocophérol : Composé organique de forte activité biologique entrant dans la composition de la vitamine E.

Trichome : Fines excroissances ou appendices de plante situées sur les racines, les tiges et parfois les feuilles.

Triglycérides : Ester de glycérol contenant trois molécules d'acides gras, glycérides les plus abondants dans le vivant.

Velamen : Revêtement de cellules blanches épaissies entourant les racines aériennes de certaines plantes.

Verticille : Dispositions d'organes tels que des feuilles, des pétales, des sépales ou des étamines insérés en cercle autour d'un axe et à la même hauteur.

## Introduction

Les plantes cardiotoxiques appartiennent à différentes familles botaniques. L'exposition des humains à ce type de plantes se fait principalement chez les enfants dans un but récréatif. Des intoxications chez les adultes ayant des intentions suicidaires sont aussi rapportées. Chez les animaux, l'intoxication se fait par l'alimentation. Les fourrages consommés par le bétail peuvent contenir des plantes cardiotoxiques. Les animaux de compagnie, notamment les chats, peuvent être exposés à des plantes d'intérieur ayant des propriétés cardiotoxiques.

Les glycosides cardiaques sont des molécules répandues dans le milieu naturel. Ils sont produits par différentes espèces végétales et par certains amphibiens. Leur action cardiaque résulte du blocage de la pompe sodium potassium ATPase produisant un effet inotrope positif. L'utilisation de ces molécules est rapportée dans les écrits antiques. Ces molécules ont progressivement eu le rôle de poison puis de médicament antiarythmique utilisé dans le traitement de certaines affections cardiaques.

Les molécules à action curarisante, telle l'andromédotoxine issue du Rhododendron, sont exclues de ce travail. Ces molécules inhibent le tonus musculaire des muscles striés squelettiques et du muscle cardiaque.

**PARTIE I : Présentation des  
glycosides cardiotoniques dans les  
plantes**

## PARTIE I : Présentation des glycosides cardiotoniques dans les plantes

Les glycosides cardiotoniques, aussi appelés hétérosides cardiotoniques, sont les molécules responsables de la toxicité cardiaque des plantes que nous allons décrire par la suite dans ce travail. Ces glycosides ont une répartition relativement restreinte au sein des familles végétales. Ils sont principalement présents chez les Apocynacées, les Liliacées, les Scrophulariacées et les Renonculacées (tableau 1). Ils sont retrouvés dans toutes les parties des plantes, généralement à faible teneur.

Tableau 1 : Présentation des glycosides cardiotoniques par famille et par espèce végétale.

Famille	Espèce	Glycosides cardiotoniques
Apocynaceae	Laurier rose ( <i>Nerium oleander</i> )	Oléandrine, nériine, nériantine
	Strophante ( <i>Strophantus gratus</i> )	Ouabagénine, ouabaïne, strongoside, acolongifloroside K, sarnovide, strophantine, sarmentoside.
Celastraceae	Fusain d'Europe ( <i>Euonymus europaeus</i> )	Evonoside, évobioside et évomonoside
Crassulaceae	Kalanchoés ( <i>Kalanchoe</i> )	Kalanchoside
Liliaceae	Scille maritime ( <i>Urginea maritima</i> )	Scillarène A & B, scilliroside, scillarénia, scilliacinoside, scilliglaucoside, scilliglaucosidine, scilliphaeosidine, scilliphaeoside, scillirosidine, scillirubrosidine, scillirubroside, proscillaridine A
	Muguet ( <i>Convallaria majallis</i> )	Convalloside, convallatoxine
Ranunculaceae	Hellébore ( <i>Helleborus niger &amp; foetidus</i> )	Helléborine, helleboréine, hellébrine
	Adonis ( <i>Adonis vernalis</i> )	Adonidine, adonine, cymarine, adonitoxine
Scrophulariaceae	Digitale pourpre ( <i>Digitalis purpurea</i> )	Digitoxine, gitoxine, gitaline, digoxine, F-gitoxine, digitonine, lanatoside A-C
Taxaceae	If à baies ( <i>Taxus baccata</i> )	Taxine A, taxine B

## I. Structure chimique

Les **hétérosides cardiotoniques** sont des substances chimiques composées d'oses et d'une partie non glucidique appelée aglycone ou génine. Ces deux éléments sont liés par une liaison osidique. Lors d'une hydrolyse, cette liaison se rompt, libérant ainsi un glucide et une génine (figure 1). Concernant leur structure chimique, il s'agit d'O-hétérosides d'alcools car la liaison osidique entre les deux éléments se fait au niveau d'un atome d'oxygène issu d'un groupement hydroxyle « -OH ».

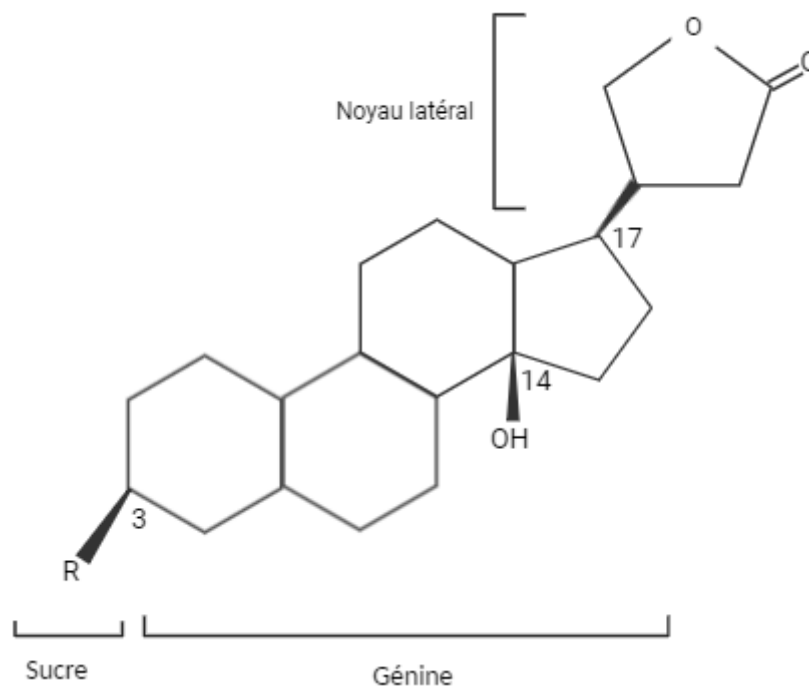


Figure 1 : Structure chimique générale des glycosides cardiotoniques.

La **génine**, porteuse de l'activité cardiotonique, est constituée d'un squelette tétracyclique caractéristique des stéroïdes, ainsi que d'un groupement hydroxyle en 14- $\beta$  et un radical en C3. La génine est responsable de la polarité de la molécule par le nombre d'hydroxyles substituants. Le radical est constitué d'un ou plusieurs oses et joue un rôle dans la variation d'hydrosolubilité et de métabolisme des différents hétérosides. Un cycle lactonique, ou noyau latéral, est lié au C17.

Selon la taille du cycle lactonique, on peut différencier deux familles (figure 2). Les **cardénolides** présentent une structure stéroïdienne à 23 atomes de carbone dont la liaison des cycles C et D est cis et qui est caractérisée par une lactone à cinq chaînons ( $\gamma$ -lactone)  $\alpha\beta$ -insaturée fixée en 17- $\beta$ . Il s'agit des hétérosides les plus répandus. On les retrouve chez la digitale pourpre, le laurier rose, le muguet, le strophanthus, etc. Les **bufadiénolides** présentent une structure stéroïdienne à 24 atomes de carbone substituée en C-17 par une lactone à six chaînons ( $\delta$ -lactone) di-insaturée (pentadiénolide).



On retrouve ces hétérosides chez les genres *Scilla* spp. (Scilles), *Helleborus* spp. (Hellébores) mais aussi chez les *Kalanchoe* spp. qui sont des plantes d'intérieur auxquelles les animaux de compagnie peuvent être exposés. Ce type d'hétérosides cardiotoniques est également retrouvé dans le venin des crapauds du genre *Bufo*, ce qui a donné son nom à la famille des bufadiénolides.

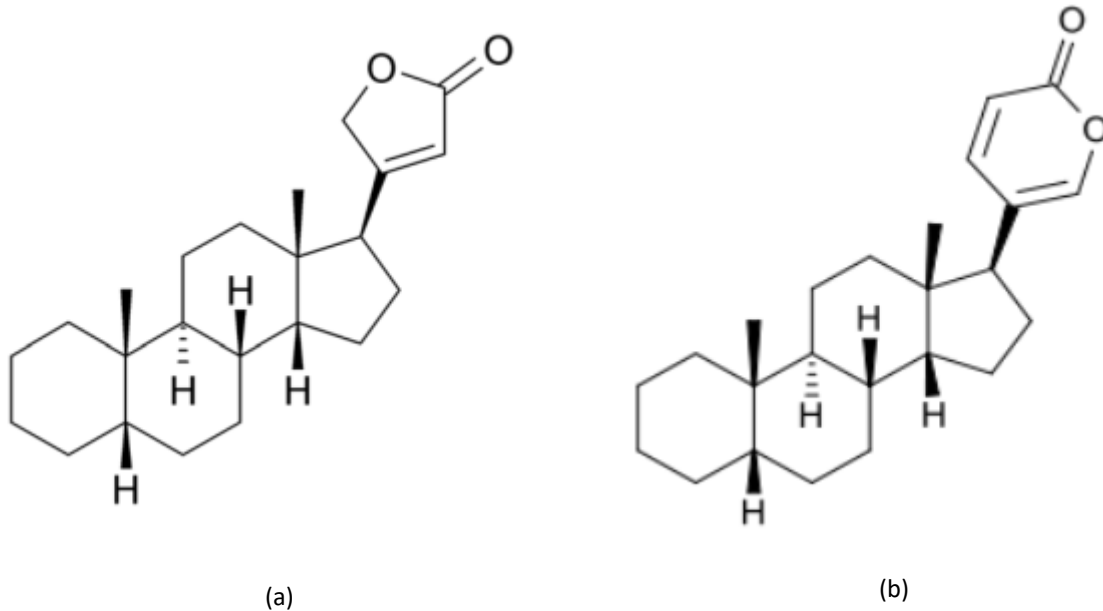


Figure 2 : Structure chimique des cardénolides (a) et des bufadiénolides (b).

La **partie osidique** est constituée d'un ose ou d'un oligosaccharide (avec le glucose situé en position terminale quand il est présent). On distingue les hétérosides primaires (plante fraîche) et les hétérosides secondaires (plante sèche). La molécule de glucose disparaît chez les hétérosides secondaires par enzymolyse de la chaîne osidique. La partie osidique est liée à la génine par l'intermédiaire d'un groupement hydroxyle en C-3.

Les préparations thérapeutiques à base d'hétérosides cardiotoniques sont réalisées principalement à partir de la digitale pourpre et de la digitale laineuse (tableau 2). Ce sont principalement des hétérosides secondaires obtenus après coupure de la liaison glucose-ose par simple fermentation des feuilles et la désacétylation de l'acétyldigitoxose des lanatosides par hydrolyse alcaline (Burnat 1984). La digitale laineuse contient des glycosides cardiotoxiques, les lanatosides qui sont constitués d'un **aglycone stéroïdien** (digitoxigénine ou digoxigénine), relié à un ou plusieurs sucres (comme le glucose ou la digitoxose). Ces sucres, notamment la digitoxose, peuvent être acétylés, c'est-à-dire que le groupe fonctionnel de l'acide acétique ( $-\text{COCH}_3$ ) est lié à la molécule. Lorsqu'on soumet les lanatosides à une solution alcaline (une base comme l'hydroxyde de sodium,  $\text{NaOH}$ ), il se produit une hydrolyse. Cette réaction consiste en la rupture d'une liaison chimique par l'addition d'une molécule d'eau.

En présence de la base, le groupe acétyl lié à la digitoxose est clivé. Le mécanisme de cette réaction implique l'attaque nucléophile de l'hydroxyde ( $\text{OH}^-$ ) sur le carbone portant le groupe acétyl. Cela conduit à la libération de l'acétate ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) et à la formation de la digitoxose libre, sans le groupe acétyl. Après hydrolyse alcaline, le produit final est un lanatoside désacétylé, c'est-à-dire sans le groupe acétyl sur le sucre digitoxose. Ce processus est important car il permet de rendre la molécule plus hydrophile (plus soluble dans l'eau) et parfois biologiquement plus active, car la version désacétylée peut être plus facilement absorbée et utilisée par l'organisme.

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des spécialités commerciales composées d'hétérosides cardiotoniques (d'après Burnat, 1984).

Dénomination commune	Génine	Fraction osidique	Spécialité commerciale	Origine
Digitaline ou digitoxine	Digitoxigénine	3 digitoxoses	Digitaline©	<i>Digitalis purpurea</i>
Acétyldigitoxine	Digitoxigénine	2 digitoxoses + 1 acétyldigitoxose	Acylanide©	<i>Digitalis lanata</i>
Digoxine	Digoxigénine	3 digitoxoses	Digoxine © Coragoxine©	<i>Digitalis lanata</i>
Lanatoside C	Digoxigénine	2 digitoxoses + 1 acétyldigitoxose + 1 glucose	Cédilanide©	<i>Digitalis lanata</i>
Désacétyl Lanatoside C	Digoxigénine	3 digitoxoses + 1 glucose	Désacé©	<i>Digitalis lanata</i>
Formylgitoxine	Gitoxigénine	3 digitoxoses	Cristaloxine©	<i>Digitalis purpurea</i>

## II. Mécanisme d'action

Les hétérosides cardiotoniques agissent à deux niveaux. Au niveau cardiaque, ils sont considérés comme des **inotropes positifs**. En leur présence, la force et la vitesse de contraction du myocarde est augmentée, ce qui se traduit par une augmentation du débit cardiaque. Cette action résulte de la liaison de ces hétérosides à la membrane plasmique, ce qui a pour effet d'inhiber la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP dépendante. L'augmentation de  $\text{Na}^+$  intracellulaire impacte l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  qui provoque l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule afin de rétablir l'équilibre ionique de la cellule. Les ions calcium se lient à la troponine C, ce qui engendre la contraction musculaire par liaison au complexe actine/myosine (figure 3).

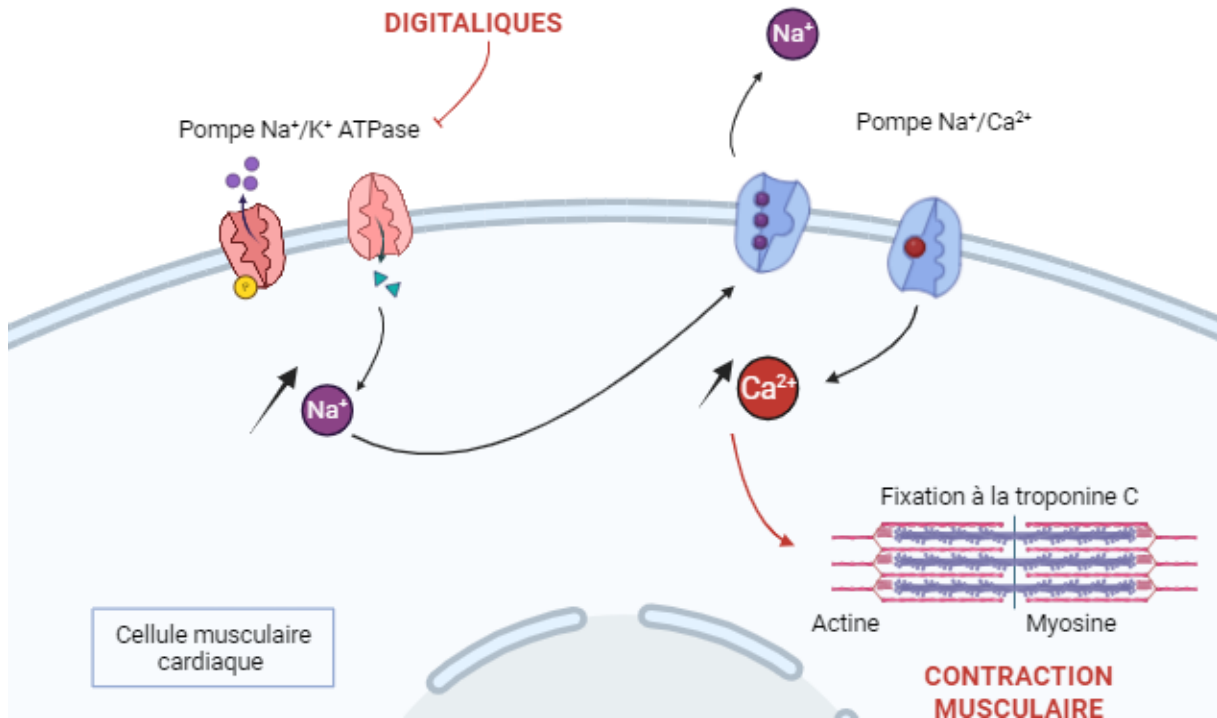


Figure 3 : Résumé du mode d'action des digitaliques au niveau cardiaque.

Les hétérosides cardiotoniques ont aussi une action **dromotrope négative** car ils ralentissent la vitesse de conduction des impulsions électriques au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, du faisceau de His et du réseau de Purkinje (figure 4). Enfin ils ont une action **chronotrope négative** donc diminuent la fréquence cardiaque (Matelot 2015).

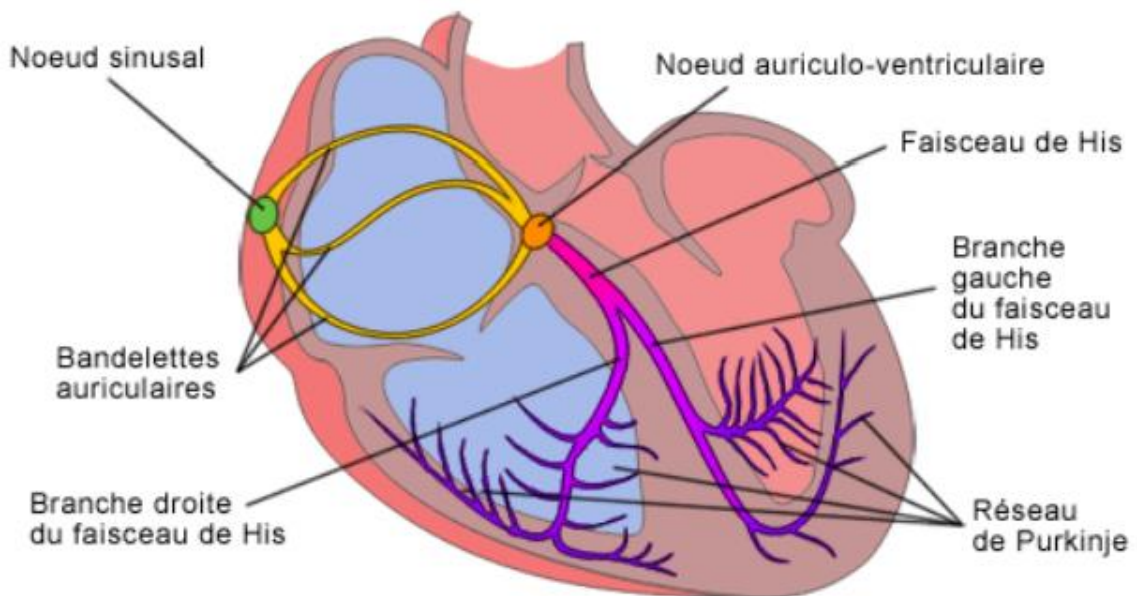


Figure 4 : Rappels anatomiques du système de conduction électrique du cœur (Matelot, 2015).

Ces hétérosides ont un effet **bathmotrope positif** lié à la présence excessive d'ions calcium intracellulaires. Cette surcharge cause une hyper excitabilité cellulaire par augmentation du potentiel de repos de la membrane plasmique par les ions calcium au niveau du cœur.

Au niveau rénal, ils ont une **action diurétique** avec une augmentation du débit de filtration glomérulaire ainsi qu'une diminution de la congestion veineuse. L'effet diurétique est provoqué par l'inhibition de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP dépendante et donc une diminution de réabsorption de  $\text{Na}^+$  au niveau du tubule rénal. En améliorant la fonction cardiaque, les hétérosides cardiotoniques réduisent l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), ce qui limite la rétention de liquide et facilite l'élimination d'eau par les reins.

Au niveau du système nerveux central, si les doses toxiques sont atteintes, les hétérosides cardiotoniques peuvent causer une **atteinte du cortex visuel** (hallucinations, vision en jaune etc.). Ces phénomènes ont été décrits chez l'homme mais sont difficiles à évaluer chez les animaux. Un **effet émétisant** peut être présent avec une atteinte de l'*area postrema*.

Au niveau du tube digestif, les hétérosides causent une augmentation du péristaltisme intestinal, ce qui mène à des diarrhées et/ou des vomissements.

### III. Métabolisme et pharmacocinétique

Après ingestion, l'**hydrolyse** est un processus chimique par lequel une molécule d'eau ( $\text{H}_2\text{O}$ ) est utilisée pour cliver les liaisons chimiques qui unissent les différentes parties d'un composé. Dans le cas des hétérosides cardiotoniques, l'hydrolyse conduit à la rupture des liaisons glycosidiques entre l'aglycone (partie stéroïdienne) et les oses (partie glucidique). Dans l'organisme, l'hydrolyse des hétérosides cardiotoniques est principalement réalisée par des enzymes appelées glycosidases. Ces enzymes dégradent les liaisons glycosidiques entre l'aglycone et les sucres, libérant ainsi les composants actifs.

L'**absorption** des hétérosides cardiotoniques se fait majoritairement dans l'intestin grêle avec une efficacité qui dépend du caractère lipophile de l'hétéroside : plus une molécule est lipophile (ou hydrophobe), plus l'absorption digestive sera importante.

Dans le sang, les hétérosides cardiotoniques ont un taux de **fixation** sur les protéines plasmatiques variable. Celui-ci augmente avec la liposolubilité. Par exemple, la digitaline est largement fixée sur l'albumine (90 à 98%), alors que l'ouabaïne ne l'est pas (autour de 20-40%). Cela signifie qu'une grande partie de l'ouabaïne reste sous forme libre dans le plasma, ce qui influence sa distribution et son action pharmacologique.

La **distribution** des hétérosides cardiotoniques se fait par liaison aux protéines plasmatiques. Il existe une fixation préférentielle des hétérosides sur les tissus fortement vascularisés tels que le cœur, les reins, le foie, les muscles. La fixation périphérique aux muscles a une importance étant donné que la masse musculaire représente environ 40% de la masse maigre totale chez l'homme.

Concernant leur **métabolisme**, les hétérosides cardiotoniques sont soumis à un cycle entéro-hépatique. Les phénomènes de biotransformation hépatique sont variables et dépendent encore une fois de la liposolubilité. **L'élimination** des hétérosides se fait par voie biliaire et par voie rénale. L'élimination par les reins est le mécanisme principal pour certains hétérosides cardiotoniques, notamment la digoxine et l'ouabaïne. D'autres hétérosides cardiotoniques, comme la digitoxine, sont principalement métabolisés dans le foie avant d'être excrétés. L'élimination biliaire signifie que la digitoxine peut être réabsorbée dans le cycle entéro-hépatique, prolongeant encore sa présence dans l'organisme (Smith 1985). Une partie des hétérosides cardiotoniques est transformée en métabolites inactifs ou faiblement actifs avant leur excrétion. La **digoxine** est en partie métabolisée par les bactéries intestinales en métabolites inactifs, qui sont ensuite éliminés dans les selles. La **digitoxine**, après transformation dans le foie, est également éliminée sous forme de métabolites via la bile.

Concernant la **pharmacocinétique** des hétérosides cardiotoniques, la durée de demi-vie est très variable. Elle est de 4 à 8 jours pour la digitoxine alors qu'elle est de 12 à 48 heures pour la digoxine et de 6 à 8 heures pour la ouabaïne (Burnat 1984). La pharmacocinétique augmente donc aussi avec la liposolubilité.

#### **IV. Propriétés physico-chimiques**

Les hétérosides cardiotoniques sont des substances incolores, solides et de saveur amère. Concernant la **stabilité** de ces molécules, la présence du cycle lactone les fragilise : en milieu alcalin, celui-ci va s'ouvrir. Les hétérosides cardiotoniques sont le plus souvent lévogyres.

Les hétérosides sont solubles dans l'alcool et légèrement moins solubles dans l'eau. Il est possible d'**extraire** et de séparer les différents hétérosides avec une réextraction par des solvants non miscibles suivi par une chromatographie sur colonne et une cristallisation. Il existe aussi une technique appelée « défécation plombique » (figure 5) permettant d'extraire les hétérosides cardiotoniques (Burnat 1984). La technique de la défécation consiste à clarifier un liquide en éliminant les impuretés qu'il contient. L'agent de défécation utilisé dans ce cas est le plomb, qui a une action de précipitation des impuretés. Aujourd'hui, des techniques plus modernes et respectueuses de l'environnement, comme l'extraction par solvants supercritiques, l'extraction assistée par micro-ondes ou l'extraction en phase solide, sont parfois préférées à la défécation

plombique. Ces méthodes réduisent l'utilisation de solvants toxiques comme le plomb tout en offrant des rendements d'extraction comparables ou supérieurs.

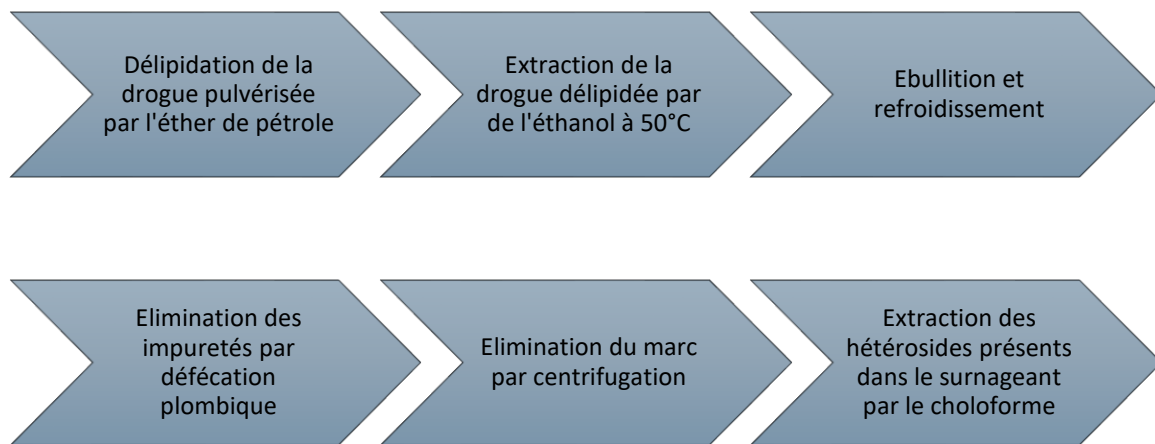


Figure 5 : Illustration des étapes de la technique de défécation plombique (d'après Burnat, 1984).

Un fois extraits, il est possible de **caractériser** les hétérosides cardiotoniques avec des réactions colorées ou des réactions de fluorescence. Les réactions colorées sont peu spécifiques et sont classées selon la partie de la molécule mise en évidence.

Sur des sucres, il est possible de réaliser la **réaction de Keller-Kiliani** qui consiste à ajouter 2 mL d'acide acétique glacial au résidu d'évaporation ainsi qu'une goutte de FeCl<sub>3</sub> à 2%. Ce mélange est ensuite déposé sur 2 mL d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) où il se forme, à la surface de contact entre les deux liquides, un anneau rouge brunâtre et la couche supérieure acétique prend une coloration bleu-vert. La mise en évidence des sucres des hétérosides cardiotoniques permet de les caractériser et de les identifier, mais aussi de connaître leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui influencent leur absorption, distribution, métabolisme et élimination.

Sur des génines, d'autres réactions sont réalisables. Il est nécessaire de toujours hydrolyser et extraire avec un solvant organique. La **réaction de Liebermann** est spécifique du squelette stéroïde des génines. La réaction de Liebermann repose sur l'oxydation d'un stéroïde en présence de l'acide sulfurique concentré et du nitrate de sodium (NaNO<sub>2</sub>), un oxydant puissant. Cela entraîne la formation d'intermédiaires qui se colorent en raison de changements dans la structure chimique, souvent liés à la conjugaison de doubles liaisons et à la formation de composés chromophores (capables d'absorber la lumière et donc de donner une couleur).

D'autres réactions sont spécifiques du noyau lactonique des cardénolides. La **réaction de Baljet** repose sur l'interaction entre l'aglycone (la partie non glucidique) des hétérosides cardiotoniques, et une solution alcaline de picrate. La réaction conduit à la formation d'un complexe coloré (orange).

La **réaction de Kedde** repose sur l'interaction entre la fonction lactone insaturée  $\alpha,\beta$  des aglycones des hétérosides cardiotoniques et un réactif à base de dinitrobenzène (le réactif de Kedde) en milieu alcalin. Cette réaction produit une coloration violette à pourpre caractéristique qui permet de mettre en évidence ces composés.

La **réaction de Raymond-Marthoud** (coloration violette assez fugace) repose sur la capacité des stéroïdes (en particulier ceux qui ont un système de doubles liaisons conjuguées dans leur structure) à réagir avec certains réactifs alcalins, comme le réactif de Raymond-Marthoud, produisant des changements de couleur caractéristiques (rouge à violet). Ce test est particulièrement sensible aux glycosides cardiotoniques qui contiennent une fonction cétonique ou un noyau lactone insaturé.

Les **réactions de fluorescence** ont lieu en milieu acide fort où les hétérosides cardiotoniques vont se transformer en dérivés déshydratés fluorescents. C'est le cas de la réaction de Jensen et de la réaction de Tottje.

Les **méthodes modernes d'identification des hétérosides cardiotoniques** se basent principalement sur des techniques analytiques avancées. Elles permettent une identification précise et souvent quantitative de ces composés dans des échantillons biologiques, végétaux ou pharmaceutiques. Ces méthodes sont cruciales, notamment en toxicologie clinique, pour détecter des intoxications aux hétérosides cardiotoniques (comme la digoxine, la digitoxine, ou d'autres glycosides extraits de plantes telles que la digitale ou le strophanthe). On utilise notamment :

- La **chromatographie à phase liquide haute performance (HPLC)** : méthode de séparation et d'analyse basée sur la polarité des molécules. Elle est couramment utilisée pour identifier et quantifier les hétérosides cardiotoniques dans des échantillons complexes (plantes, sang, urines).
- La **spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase liquide (LC-MS)** : combine la séparation chromatographique avec la spectrométrie de masse pour identifier et quantifier les composés en fonction de leur masse moléculaire et de leur fragmentation.
- La **chromatographie sur couche mince (TLC)** : Technique basée sur la séparation des composés sur une plaque de gel de silice. Elle est souvent utilisée en combinaison avec des réactifs spécifiques (comme les tests de coloration) pour identifier les cardioglycosides.
- La **spectrophotométrie UV-Visible** : Les cardioglycosides absorbent la lumière à certaines longueurs d'onde dans l'UV ou le visible. Cela permet une identification rapide en fonction des spectres d'absorption spécifiques.

- **L'immunoanalyse enzymatique (ELISA)** : Basée sur des réactions antigène-anticorps, cette technique permet de détecter des hétérosides cardiotoniques spécifiques dans des échantillons biologiques.

En cas d'intoxication aux hétérosides cardiotoniques, les centres antipoison doivent effectuer une série de tests pour confirmer le diagnostic et évaluer la gravité de l'intoxication. Les méthodes couramment utilisées incluent :

- Le **dosage sérique de la digoxine ou de la digitoxine** par immuno-essais (ELISA ou RIA),
- Un **électrocardiogramme** : les hétérosides cardiotoniques agissent en inhibant la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, entraînant une augmentation des concentrations intracellulaires de calcium et une modification de l'activité électrique du cœur,
- Un **ionogramme sanguin** : les hétérosides cardiotoniques peuvent provoquer des déséquilibres électrolytiques, notamment une hyperkaliémie (augmentation du potassium sérique), qui aggrave la toxicité cardiaque.
- Des **analyses toxicologiques sur les vomissements ou les urines** : en cas d'ingestion de plantes toxiques contenant des hétérosides cardiotoniques (comme la digitale pourprée), des analyses toxicologiques peuvent être effectuées sur les échantillons de vomissures ou d'urine pour confirmer l'intoxication.

## V. Circonstances d'intoxication et traitement

Les intoxications aux plantes cardiotoniques ont lieu chez le bétail qui s'intoxique via l'ingestion de plantes pouvant être présentes dans les fourrages. Les animaux domestiques tels que les chiens et les chats peuvent s'intoxiquer en ingérant des plantes d'intérieur. Pour l'homme, il s'agit le plus souvent de tentative de suicide ou d'intoxication volontaire.

Les **signes cliniques** les plus fréquents sont la nausée, les vomissements, les douleurs abdominales, les arythmies cardiaques et l'hyperkaliémie. Le diagnostic est le plus souvent établi avec l'anamnèse et les commémoratifs (Botelho *et al.* 2019).

Un **traitement de soutien** et un **traitement symptomatique** sont indiqués afin de corriger les désordres électrolytiques, de réhydrater, de limiter l'absorption des glycosides cardiotoniques au niveau intestinal et de prendre en charge les arythmies cardiaques. L'induction de vomissements ou la réalisation d'un lavage gastrique sont efficaces lorsqu'ils sont réalisés le plus tôt possible après l'ingestion présumée de la plante. Du charbon actif doit être administré par voie orale. La dose standard chez l'homme adulte est de 50 à 100g. Chez l'enfant, elle est de 1 g/kg de poids corporel



avec une dose maximale de 50g. Les molécules de charbon actif vont se lier aux glycosides et limiter leur absorption au niveau intestinal (Senior *et al.* 1991). Il peut être administré en dose unique ou, dans certains cas, sous forme de doses répétées pour éliminer les toxines déjà absorbées ou en cours de réabsorption (circulation entérohépatique), bien que cette approche soit moins courante dans le cas des hétérosides cardiotoniques.

La **fluidothérapie** est nécessaire pour rétablir et maintenir la volémie. Il faut cependant être vigilant lors de l'utilisation de perfusion contenant du calcium, car cet ion peut augmenter les effets des glycosides cardiaques (Smith 2004). Il est donc recommandé de perfuser avec des solutés isotoniques tels que le Ringer lactate ou du NaCl 0,9%.

Si des anomalies cardiaques sont mises en évidence, il est conseillé de réaliser une **surveillance électrocardiographique**. Des médicaments anti-arythmiques tels que le chlorure de potassium, le chlorhydrate de lidocaïne, le sulfate d'atropine peuvent être indiqués en cas de présence d'arythmies spécifiques. L'atropine antagonise l'activation vagale des glycosides cardiotoniques en augmentant la fréquence cardiaque (Fonseka *et al.* 2003). L'atropine est administrée chez l'homme à la dose de 0,6 à 1 mg *in toto* en première intention. Des doses de 2 à 3 mg ont déjà été utilisées en cas de bradycardie persistante (< 40 battements par minute chez l'homme) associée à une hypotension. Cependant, lors de l'augmentation des doses, un délire cholinergique peut apparaître, nécessitant une surveillance accrue ainsi que des sédatifs (Fonseka *et al.* 2002). Le délire cholinergique est un syndrome clinique associé à une excitabilité excessive des récepteurs cholinergiques dans le système nerveux central. Il est souvent lié à une intoxication par des substances qui augmentent l'activité de l'acétylcholine, un neurotransmetteur clé du système nerveux parasymphatique.

Un traitement spécifique dirigé contre les anticorps de la digoxine (Digibind<sup>ND</sup>, GlaxoSmithKline inc., Canada) a été développé à l'origine pour traiter les surdosages chez l'homme (Smith *et al.* 1982). Le Digifab<sup>ND</sup> (BTG International inc., Etats-Unis) est commercialisé depuis 2002 aux Etats-Unis, il a remplacé progressivement le Digibind<sup>ND</sup>. Ces antidotes sont produits en immunisant des moutons avec de la digoxine liée à l'albumine humaine. Après purification des anticorps spécifiques, le fragment Fab (fragment « antigen binding ») est séparé de la fraction Fc (fragment cristallisable, site de fixation du complément) avec de la papaine (figure 6).

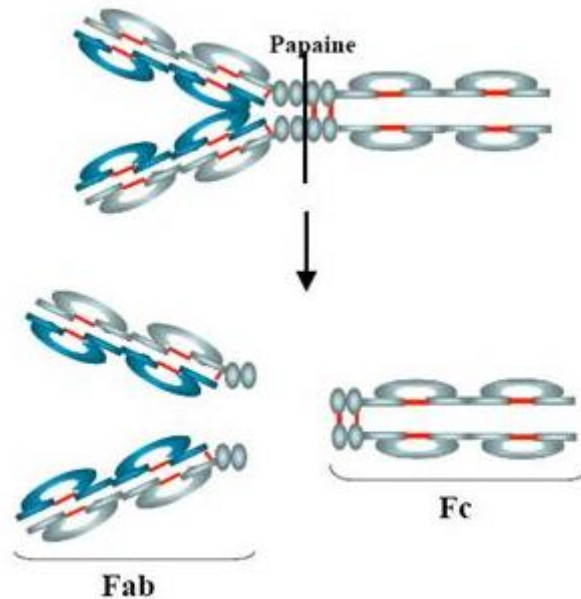


Figure 6 : Séparation du fragment Fab et du fragment Fc par la papaïne (d'après Mégarbane et al., 2006).

Le fragment Fab est plus petit que l'anticorps entier et présente plusieurs avantages par rapport à celui-ci, notamment une diffusion plus rapide vers les sites de fixation de la digoxine, un plus grand volume de distribution, une filtration glomérulaire et une clairance rénale plus rapides des complexes Fab-digoxine et une immunogénicité réduite (Martiny, Phelps, Massey 1988). Le fragment Fab se lie aux épitopes antigéniques de la molécule de digoxine, ce qui empêche la molécule de se lier à la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase de la membrane cellulaire. Une quantité de 80 mg de Fab antidigitalique permet de neutraliser 1 mg de digitalique présent dans l'organisme humain. Les complexes Fab-digoxine s'accumulent dans le plasma et sont ensuite excrétés par le rein (Mégarbane et al. 2006).

Récemment, des schémas posologiques basés sur des doses initiales beaucoup plus faibles ont été proposés, avec 40 mg (un flacon de DigiFab<sup>ND</sup>) pour une intoxication chronique et 80 mg (deux flacons de DigiFab<sup>ND</sup>) pour une intoxication aiguë, chez l'homme. Ces doses peuvent être répétées après 60 minutes en cas de réponse inadéquate ou de récurrence, ou plus tôt en cas de détérioration clinique. Si la dose de plante ingérée est inconnue, la dose préconisée est de 400 mg par voie intraveineuse (Chan, Buckley 2014a).

Un désavantage majeur de l'utilisation de ce traitement est le coût. L'utilisation se limite le plus souvent à des cas d'intoxication sévères. L'utilisation est réservée à la médecine humaine, il n'y a pas d'AMM en médecine vétérinaire.

Chez l'homme, les obstacles à l'accès à ce type de traitement comprennent la nécessité d'un transfert vers un centre spécialisé ou bien les ressources financières limitées. L'anti-digoxine Fab n'est que peu disponible dans les pays en développement. En France, les hôpitaux ont, la plupart du temps, plusieurs flacons en réserve mais le stock est limité en raison du coût de ce traitement. Des données récentes suggèrent que les méthodes existantes de calcul de la dose d'anti-digoxine Fab dans l'intoxication à la digoxine surestiment la dose nécessaire et que son efficacité peut être minime chez les patients souffrant d'une intoxication chronique à la digoxine (Roberts *et al.* 2016).

Finalement, les **hétérosides cardiotoniques**, également connus sous le nom de **cardioglycosides**, sont une classe de composés naturels utilisés principalement pour leurs effets inotropes positifs et chronotropes négatifs sur le cœur. Ils sont issus de plantes médicinales et sont utilisés en cardiologie pour traiter certaines formes d'insuffisance cardiaque. Leur utilisation, en tant que médicament, est associée à des risques de toxicité, nécessitant une surveillance étroite et des méthodes d'analyse modernes pour assurer un usage sûr et efficace.

## **PARTIE II : Les plantes herbacées**

## **PARTIE II : Les plantes herbacées**

### Chapitre 1 : La digitale pourpre (*Digitalis purpurea* L.)

#### **I. Description et répartition**

##### **1. Historique et description de la plante**

La première description connue de la digitale pourpre provient de “*De historia stirpium commentarii insignes*” publié par Leonhart Fuchs (1501-1566) au XVI<sup>ème</sup> siècle. L’auteur y présente l’indication de la plante pour soulager les blessures diverses et les œdèmes.

William Withering (1741-1799) a signalé pour la première fois l’efficacité du principe actif issu de *Digitalis purpurea* dans sa publication pharmaceutique : “*An Account of Foxglove and Its Medicinal uses*” (1785). Ce recueil résume ses travaux sur l’utilisation de la digitale chez des patients souffrant d’œdème d’origine présumée cardiaque. Le nom du genre *Digitalis* est dérivé du mot latin “*Digitabulum*” qui signifie dé à coudre ou doigt auquel ces fleurs caractéristiques ressemblent (Qualtrocchi, 2000).

*Digitalis* est un genre comprenant environ 20 espèces de plantes herbacées bisannuelles, vivaces et arbustives de la famille des Scrophulariacées, telle que *Digitalis purpurea* L. Les traitements avec des médicaments à base d’extraits de *Digitalis* font partie des produits pharmaceutiques les plus connus utilisés pour réguler le rythme cardiaque (Navarro *et al.* 2000).

*Digitalis purpurea* est une plante bisannuelle vivace d’une hauteur de 50 cm à 150 cm. Ses feuilles sont ovales et irrégulièrement crénelées, moyennement pubescentes. Les feuilles inférieures et moyennes sont longuement pétiolées et les feuilles supérieures sont sessiles. Les fleurs sont de couleur violet foncé et réunies en grappes allongées (figure 7). La floraison a lieu de mai à septembre. La fleur présente deux étamines longues et deux étamines courtes ainsi qu’un ovaire supérieur. Le calice est pubescent avec des lobes ovales mucronés. La corolle mesure 4 à 5 cm de long sur 2 cm de large, elle est glabre. Le fruit est une capsule ovoïde biloculaire. La production de graines peut être très élevée, avec plus de 1000 graines par fruit et 20 à 100 fleurs par inflorescence. Les graines sont dispersées passivement (Grindeland 2008). La racine est pivotante et ramifiée. La première année, seule une rosette de feuilles basales se développe. Les fleurs apparaissent à partir de la deuxième année sous la forme d’une hampe florale robuste, creuse et peu feuillée.

Il faut être vigilant sur la ressemblance de *Digitalis purpurea* avec la consoude officinale (*Symphytum officinale*). Les jeunes feuilles basales de la digitale ressemblent beaucoup à celles de la consoude (Bryant, 1997 ; Connor, 1977).

L'examen microscopique de la feuille de *Digitalis purpurea* (figure 8) montre des cellules épidermiques avec des stomates, des trichomes non glandulaires avec des têtes bicellulaires et unicellulaires, un épiderme supérieur avec de nombreux trichomes segmentés, un fragment de poil articulé à extrémité arrondie et torsadée (Zahid, Rizwani 2016).



Figure 7 : Photographie de la fleur de *Digitalis purpurea* (Gaël Gicquiaud).

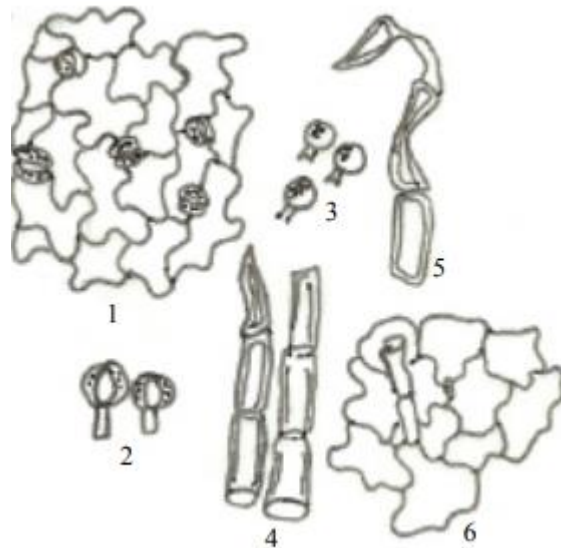


Figure 8: Observation microscopique de la poudre de feuilles de *Digitalis purpurea* (d'après Zahid et Rizwani, 2016).

- (1) cellule épidermique avec stomates,
- (2) trichomes non glandulaires avec tête bicellulaire,
- (3) trichomes non glandulaires avec tête bicellulaire,
- (4) trichomes glandulaires,
- (5) épiderme supérieure avec trichomes,
- (6) trichomes glandulaires tordus

## 2. Répartition et environnement

On retrouve le genre *Digitalis* et plus particulièrement *Digitalis purpurea* en Europe occidentale et centrale, depuis le Portugal et la Sardaigne jusqu'au sud de la Suède. *Digitalis purpurea* est une espèce indigène en Europe continentale et en Grande-Bretagne, mais son aire de répartition s'est étendue aux régions subcontinentales au cours de la dernière décennie (Willis, Memmott, Forrester 2000). La digitale a été naturalisée dans de nombreuses régions du monde en raison de sa popularité en tant qu'ornement de jardin avec de nombreuses couleurs différentes, notamment en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Amérique du Nord. Elle est cultivée commercialement comme plante

médicinale en Autriche, en Angleterre, en Allemagne, en Hongrie et au Japon. En Inde, elle est cultivée dans le Cachemire, à Darjeeling et dans les collines de Nilgiri.

L'habitat naturel de la digitale est celui de la fleur sauvage et non celui d'une plante ornementale de jardin. Elle est prolifique dans les terrains découverts perturbés et les habitats sauvages dans toute son aire de répartition naturelle en Europe et en Grande-Bretagne. Ces habitats comprennent les pâturages pauvres, les broussailles et les lisières de forêts, les lits de rivières caillouteux, les bords de routes et de chemins. La digitale est l'une des espèces naturalisées les plus communes dans les régions les plus humides de Nouvelle-Zélande et elle est abondante dans les régions de la côte ouest du sud du pays, où elle pousse jusqu'à 1000 mètres au-dessus du niveau de la mer (Webb *et al.*, 1988).

La digitale se plaît dans un sol riche en humus mais peut croître dans presque tous types de sols à l'exception des sols très humides ou très secs. Cette espèce a besoin d'une très petite quantité de sol pour se développer en plus de produire plus de 1000 graines par fruit, ce qui explique pourquoi elle est considérée comme une plante envahissante (Brickell 1996).

La plante est largement produite au sein de plantations, pour l'utilisation des composés cardiotoniques notamment. Cependant, la production commerciale de métabolites secondaires bioactifs par l'agriculture traditionnelle présente plusieurs limites (Bourgaud *et al.* 2001). Les teneurs en glycosides cardiotoniques obtenues de cette manière sont fortement influencées par les conditions climatiques et pédologiques (Roca-Pérez *et al.* 2004), en particulier par les facteurs biotiques (Mulabagal, Tsay 2004). La culture à grande échelle de cellules et de tissus végétaux a été considérée comme une technique alternative aux méthodes traditionnelles de plantation pour la production de produits biochimiques. Elle offre des avantages supplémentaires, notamment des systèmes de production bien définis qui permettent d'obtenir des rendements plus élevés et une qualité plus constante du produit (Paek, Chakrabarty, Hahn 2005).

## II. Composés toxiques

La digitale pourpre est constituée de différents composants dont les glycosides cardiotoniques, responsables de la toxicité cardiaque. Les deux principaux glycosides sont la digoxine et la digitoxine. Des acides gras, des oses, des stérols et des éléments minéraux sont également présents au sein de la plante.

### 1. Glycosides cardiotoniques

*Digitalis purpurea* est connue pour contenir des glycosides primaires (glycosides présents dans la plante fraîche contenant une molécule de glucose terminale), dont le purpureaglycoside A, le purpureaglycoside B et la glucogitaloxine (aussi appelée purpureaglycoside E). Ces glycosides primaires sont transformés en glycosides secondaires correspondants, tels que la digitoxine (aussi appelée digitaline), la gitoxine et la gitaloxine par l'enzyme propre à la plante, la digipurpidase, présente dans les feuilles (Stoll, Kreis 1935). Les glycosides secondaires sont issus de l'hydrolyse des hétérosides primaire dans la plante sèche. Ces différents composants sont présentés dans le tableau 3 et la figure 9 ci-dessous.

Tableau 3 : Hétérosides contenus dans *Digitalis purpurea* (d'après Stoll & Kreis, 1935).

	Groupe A	Groupe B1	Groupe B2
Génine	Digitoxigénine	Gitoxigénine	Gitaloxigénine
Hétéroside primaire	Purpureaglycoside A	Purpureaglycoside B	Purpureaglycoside E ou glucogitaloxine
Hétéroside secondaire	Digitoxine ou digitoxoside	Gitoxine	Gitaloxine

Digitoxigénine

Gitoxigénine

Gitaloxigénine

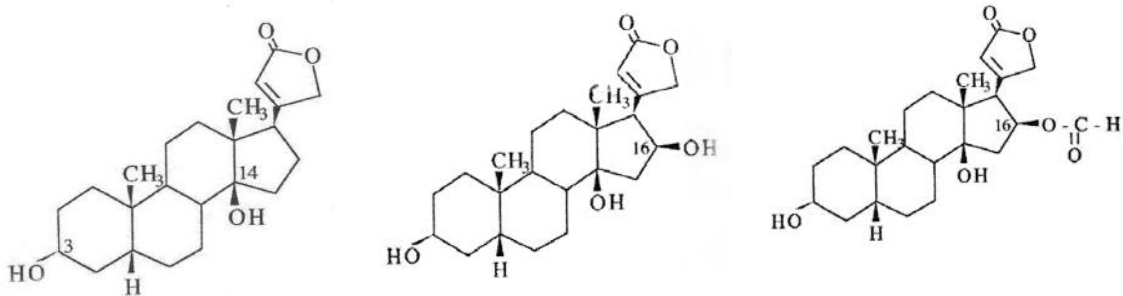


Figure 9 : Structure chimique des génines des groupes A, B1 et B2 des hétérosides de *Digitalis purpurea* (Elbaz et al. 2012).



Les glycosides cardiaques tels que la digitoxine, la digoxine et le lanatoside C (chez *Digitalis lanata*) sont extraits principalement des feuilles de cette plante (Roca-Pérez *et al.* 2004).

Les glycosides cardiaques ont une triple action : sur le système nerveux (central et périphérique), sur le nœud auriculo-ventriculaire et sur l'excitabilité myocardique.

Les digitaliques ou glucosides cardiotoniques provoquent une excitation du cortex occipital appartenant au système nerveux central, responsable de troubles visuels. Au niveau du système nerveux autonome, une bradycardie est induite par une réduction de l'activité sympathique et une augmentation de l'activité parasympathique dans une moindre mesure. Au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, on observe un allongement des périodes réfractaires, conduisant à une diminution de la conduction des influx nerveux au tissu nodal pouvant conduire à un bloc atrio-ventriculaire (Goodman *et al.* 1975).

## 2. Digoxine

La digoxine ( $C_{41}H_{64}O_{14}$ ) a un poids moléculaire de 780,95 kDa. Le délai d'apparition de l'effet de la digoxine après l'injection intraveineuse est de 5 à 30 minutes. Ce composé (figure 10) est connu pour être de nature hydrophobe, mais la fraction de sucre attachée au composé modifie sa solubilité. Sous sa forme la plus pure, il est un peu soluble dans le chloroforme.

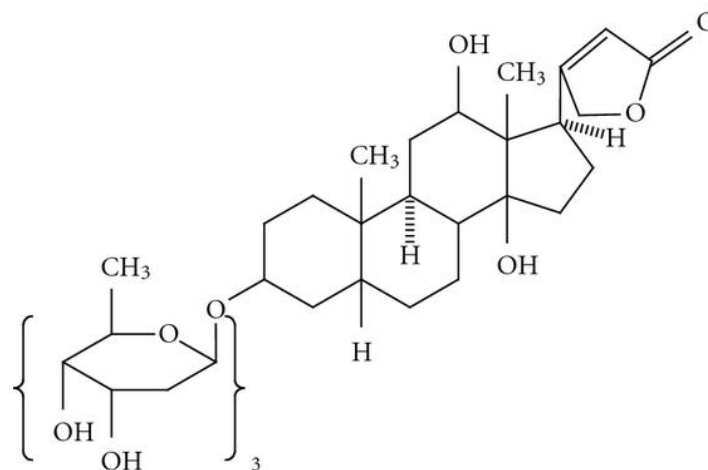


Figure 10 : Structure chimique de la digoxine (Sharma, Purkait 2012).

### a. Pharmacologie

Bien qu'un certain nombre de préparations de glycosides cardiaques soient encore disponibles, la digoxine est la plus couramment prescrite à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle et sa pharmacologie est décrite en

détail dans la littérature. La digoxine a une demi-vie d'élimination de 36 à 48 heures, chez les patients ayant une fonction rénale normale. L'excrétion rénale de la digoxine est proportionnelle au taux de filtration glomérulaire (et donc à la clairance de la créatinine) (Hauptman, Kelly 1999).

La digoxine, comme les autres hétérosides cardiotoniques, augmente indirectement la concentration de calcium intracellulaire dans les cellules myocardiques en inhibant la pompe sodium-potassium de la membrane cellulaire (figure 11). L'augmentation du calcium intracellulaire accroît la contractilité cardiaque, mais aussi le risque de tachyarythmie (Bauman, DiDomenico, Galanter 2006).

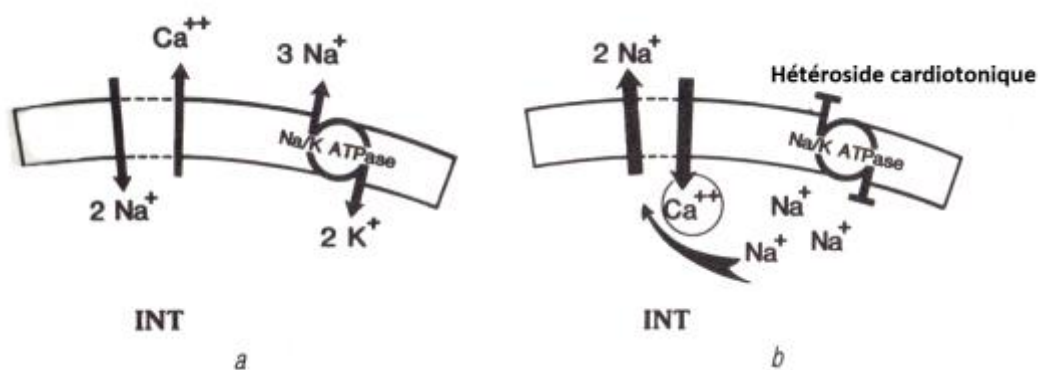


Figure 11 : Pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-dépendante (Joly, 2010).

a : mouvements normaux des ions Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et Ca<sup>2+</sup>.

b : blocage de la pompe par un hétéroside cardiotonique qui entraîne une accumulation de Ca<sup>2+</sup> intracellulaire.

L'inhibition de cette pompe provoque une hyperkaliémie, surtout observée en cas de toxicité. La digoxine provoque également une augmentation de l'activité vagale, réduisant l'activité du nœud sinusal et prolongeant la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire. Après l'injection intraveineuse d'une dose de digoxine, la distribution dans les tissus prend plusieurs heures. Cela signifie que la concentration sérique de digoxine est inexacte si elle n'est pas prise au moins six heures après la dernière dose. Seule une mesure post-distribution reflète la gravité de l'intoxication et c'est cette mesure qui peut aider à calculer la dose d'anticorps spécifique à la digoxine à administrer (Kanji, MacLean 2012).

L'élimination de la digoxine se fait principalement par clairance rénale et est prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Le transport par la glycoprotéine P contribue aussi à l'élimination. La glycoprotéine P est un transporteur membranaire, d'abord décrite au niveau des cellules tumorales où elle participe aux phénomènes de résistance à la chimiothérapie. Cette

protéine est présente à différents endroits, tels que la surface apicale des cellules épithéliales du côlon et du jéjunum, les hépatocytes du canal biliaire, la surface apicale des cellules épithéliales du pancréas et des tubules proximaux rénaux. Ainsi, l'absorption de substances toxiques est réduite au niveau du tractus gastro-intestinal et l'élimination est favorisée au niveau rénal. Par conséquent, la concentration sérique de digoxine est plus élevée pour une dose donnée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, de faible poids corporel et chez ceux qui prennent de l'Amiodarone<sup>ND</sup>, du Vérapamil<sup>ND</sup>, des macrolides, des antifongiques azolés et de la ciclosporine qui inhibent le transport par la glycoprotéine P (Yang, Shah, Criley 2012). Il existe une résorption digestive de la digoxine à hauteur de 60 à 80% qui a lieu dans l'intestin grêle. La digoxine est soumise au cycle entéro-hépatique. Les acides biliaires, produits dans le foie et sécrétés dans la bile jusqu'à l'intestin grêle, participent à la dégradation de la molécule.

Bien que la concentration sérique de digoxine prédise la probabilité de toxicité, plusieurs conditions augmentent la sensibilité à la digoxine. Elles expliquent au moins en partie les patients qui développent une toxicité alors que leur concentration sérique de digoxine se situe dans la fourchette thérapeutique (Abad-Santos *et al.* 2000). Ces cas d'intoxication se traduisent par de l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypercalcémie, l'ischémie myocardique, l'hypoxémie et les perturbations acido-basiques.

#### *b. Utilisation médicamenteuse*

La digoxine est un des médicaments les plus utilisés au XX<sup>ème</sup> siècle pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, de l'arythmie et de l'œdème cardiaque.

Aucune preuve convaincante des avantages supposés de la digoxine n'a été apportée avant l'étude du DIG (Digitalis Investigation Group) en 1997 (Digitalis Investigation Group 1997). L'essai du DIG est un essai prospectif international à grande échelle qui a randomisé 6 800 patients adultes ambulatoires, souffrant d'insuffisance cardiaque systolique (ICS), entre un traitement à la digoxine et un placebo. Les patients recrutés recevaient un traitement concomitant de l'insuffisance cardiaque avec des diurétiques (81% des patients) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (94% des patients). Les patients souffrant de fibrillation auriculaire ont été exclus de l'étude. Le traitement par la digoxine n'a pas entraîné de réduction significative de la mortalité, toutes causes confondues, bien qu'il ait conduit à une réduction de 28% du risque relatif d'admission à l'hôpital pour aggravation de l'insuffisance cardiaque au cours d'un suivi moyen d'environ 3 ans.

D'après l'étude de Goldberger et Alexander (2014), les consultations pour traitement à la digoxine aux Etats-Unis ont diminué de 86 %, passant de 12,9 millions de consultations en 1997 à 1,87 million de consultations en 2012 (figure 12-A). Cette baisse a été plus importantes entre 1997 et 2001 (de 12,9 à

6,8 millions de consultations, soit une baisse moyenne de 10 % par an sur 5 ans [ $P < 0,001$  pour la tendance]) que les années suivantes (de 6,9 à 1,9 million de consultations, soit une baisse moyenne de 6% par an sur 11 ans [ $P < 0,001$  pour la tendance]). Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque, les consultations liées au traitement à la digoxine ont diminué de 91% dans l'ensemble (figure 12-B), avec une baisse moyenne de 11,2% par an entre 1997 et 2001 et une baisse de 7% par an entre 2002 et 2012. Il n'y avait pas de différences en fonction du sexe du patient ou de la spécialité du médecin (Goldberger, Alexander 2014).

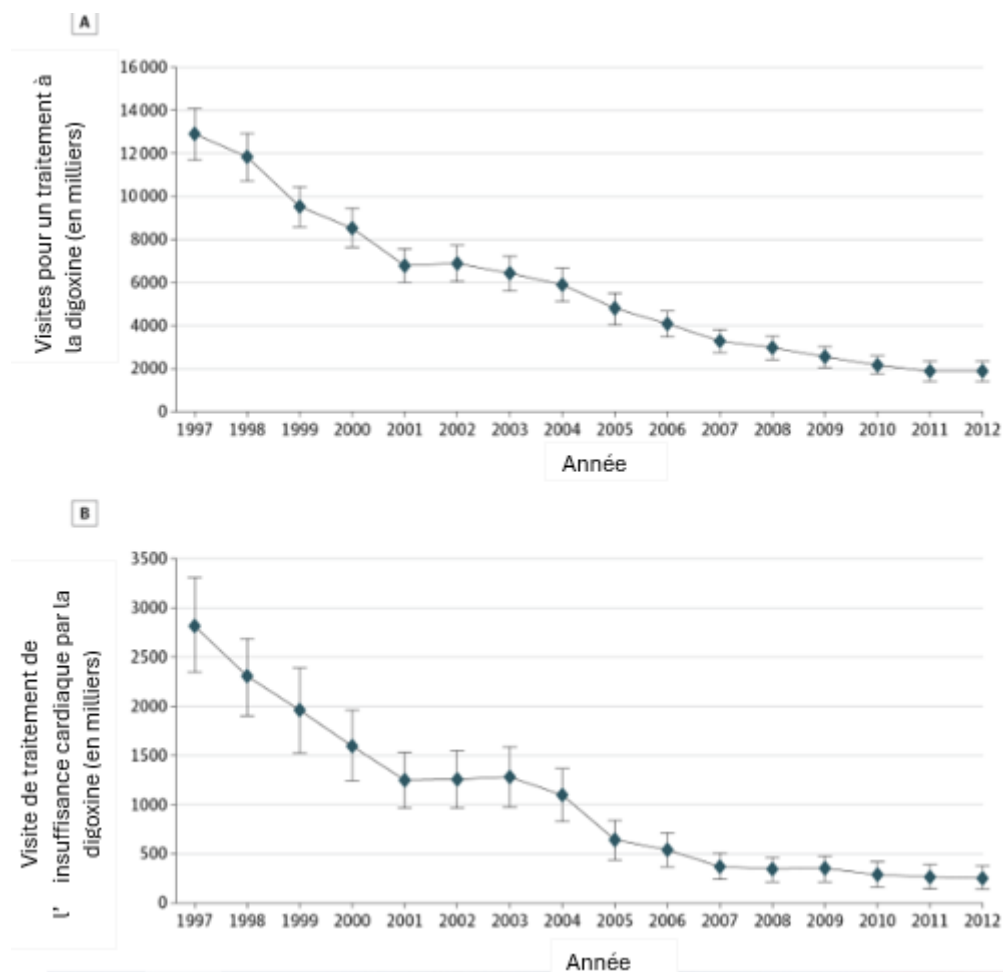


Figure 12 : Evolution du nombre de visites médicales aux Etats-Unis pour un traitement à la digoxine (A) et pour le traitement de l'insuffisance cardiaque avec la digoxine (B) (d'après l'IMS National Disease and Therapeutic Index).

Dans le cas d'un traitement d'entretien quotidien de l'insuffisance cardiaque, l'état d'équilibre est atteint lorsque les pertes quotidiennes sont égales à l'apport quotidien. Chez les patients n'ayant jamais reçu de digoxine, l'instauration d'un traitement d'entretien quotidien sans dose de charge entraîne l'apparition d'un plateau de concentrations à l'état d'équilibre après 4 à 5 demi-vies, soit 7 à 10 jours, chez les sujets dont la fonction rénale est normale. Si la vitesse d'élimination du

médicament est prolongée, le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre avec une dose d'entretien quotidienne est prolongé de façon proportionnelle (Hauptman, Kelly 1999).

La masse corporelle maigre estimée du patient doit être utilisée dans le calcul de la dose d'entretien à administrer. En outre, des données récentes suggèrent que le volume de distribution de la digoxine à l'état d'équilibre ( $V_{dss}$ ) est réduit en cas d'insuffisance rénale chronique, et que les doses de charge de digoxine ainsi que les doses d'entretien doivent donc être réduites, chez ces patients (Cheng *et al.* 2012). Les doses de digoxine administrées aux nouveau-nés et aux nourrissons sont nettement plus importantes que celles administrées aux adultes, ce qui entraîne des concentrations sériques de digoxine relativement plus élevées, mais qui sont généralement bien tolérées. La digoxine traverse le placenta, et les concentrations du médicament dans le sang veineux du cordon ombilical du fœtus sont similaires à celles du sang maternel. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de la digoxine pendant la grossesse ou l'allaitement.

Ce médicament n'est jamais prescrit à fortes doses au début, car certains patients sont incapables de les prendre, le médicament étant susceptible de provoquer des troubles digestifs considérables, variables selon les cas. Cet effet secondaire est probablement dû à la digitonine, un autre glycoside stéroïdien issu de la digitale pourpre et utilisé comme détergent pour solubiliser et stabiliser les protéines membranaires (Rana, Singh, Bisht 2022).

La digitaline a donc été un élément fondamental du traitement de l'insuffisance cardiaque depuis deux siècles. Cependant, l'identification des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs  $\beta$ -adrénergiques et des récepteurs de l'angiotensine a considérablement réduit leur utilisation car ces glycosides cardiaques ont un faible index thérapeutique : ils possèdent de nombreux effets cardiovasculaires différents (Negi *et al.* 2012; Jorgensen, Håkansson, Karlsh 2003).

### 3. Digitoxine

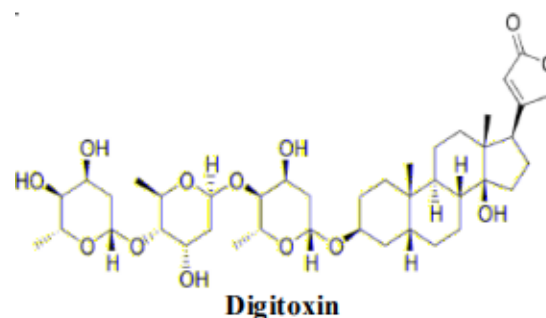


Figure 13 : Structure chimique de la digitoxine (d'après PubChem).

### *a. Pharmacologie et pharmacocinétique*

La digitoxine (figure 13), de formule brute  $C_{41}H_{64}O_{13}$ , est l'un des rares composés chimiques à avoir fait l'objet d'études approfondies et dont le profil clinique est bien établi (Baczyński 1977).

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de la digitoxine comprennent une absorption orale complète, ce qui la distingue des autres glycosides cardiaques. Après administration orale, le début de l'action est de 1 à 4 heures, avec un pic entre 8 et 14 heures. Environ 50 à 70% du glycoside est converti par le foie en génines inactives qui sont excrétées par les reins (Zahid, Rizwani 2016).

Étant fortement liposoluble, l'absorption de la digitoxine est proche de 100% de la dose ingérée. La digitoxine se lie fortement aux protéines plasmatiques : son taux plasmatique toxique est donc nettement supérieur à celui de la digoxine (2,5 ng/mL contre 30 ng/mL). La phase de distribution de la digitoxine peut ensuite durer entre 4 et 10 heures.

La fixation de la digitoxine se fait principalement au niveau du myocarde, du foie, des reins, des poumons et des muscles. Cependant, elle s'accumule beaucoup dans le tissu adipeux car elle est très liposoluble.

### *b. Utilisation médicamenteuse*

La digitoxine est un médicament cardiotonique dont la fenêtre thérapeutique est étroite ; la toxicité est donc une préoccupation constante lorsque la digitoxine est envisagée comme traitement (Bohmer, Røseth 1998).

La cardiotoxicité est souvent considérée comme la toxicité la plus importante après l'administration clinique de la digitoxine (Smith 1975; Williams, Potter, Mathew 1983). Cependant, la digitoxine est l'une des substances chimiques anticancéreuses les plus prometteuses, car elle a un effet anticancéreux significatif sur plusieurs types de cancers, notamment le cancer du poumon, le cancer du pancréas, la leucémie et le cancer du sein, et ceci à des concentrations thérapeutiques (Haux 1999; Kometiani, Liu, Askari 2005).

Comme la digitoxine a une demi-vie prolongée (Bohmer, Røseth 1998), cela allonge le temps d'élimination de 3 à 5 semaines après l'arrêt du traitement. On estime qu'une concentration de 14-26 ng/mL est nécessaire pour une efficacité thérapeutique totale, mais au-delà de 35 ng/mL, cela signe des effets toxiques sur l'organisme (Tyler *et al.*, 1988).

Ces avantages permettent à la digitoxine de faire l'objet d'études de laboratoire et d'essais cliniques plus poussés. Cependant, pour justifier l'application clinique anticancéreuse de la digitoxine, son mécanisme anticancéreux doit être clairement compris.

Une autre utilisation possible de la digitoxine a été mise en évidence dans une étude menée par Su *et al.* (2008). La digitoxine a été identifiée comme médicament inhibant activement la réplication de l'herpès virus simplex de type 1 (HSV-1) avec une concentration efficace à 50% (EC50) de 0,05 µM. La concentration de cytotoxicité à 50% de la digitoxine est de 10,66 µM. Plusieurs analogues structurels de la digitoxine, tels que la digoxine, l'octahydrate d'ouabaïne et la G-strophanthine, ont également montré une activité anti-HSV. Les effets inhibiteurs de la digitoxine sont susceptibles d'intervenir au stade précoce de la réplication du HSV-1 et au stade de la libération du virus.

Le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) peut établir une infection latente dans le système nerveux et entraîne généralement des maladies potentiellement mortelles, chez les personnes immunodéprimées en cas de réactivation. Le traitement par un analogue nucléosidique conventionnel tel que l'acyclovir est efficace dans la plupart des cas, mais une résistance aux médicaments peut apparaître lorsque le traitement est prolongé chez les personnes immunodéprimées. L'observation selon laquelle la digitoxine peut inhiber la réplication des virus résistants à l'acyclovir indique que la digitoxine représente une nouvelle classe de médicaments avec des mécanismes antiviraux distincts de ceux des médicaments traditionnels (Su *et al.* 2008).

### *c. Potentiel et perspectives d'utilisation*

Dans les dernières études récentes, il a été démontré que la digitoxine pourrait avoir un potentiel thérapeutique non seulement pour la grippe Influenza mais aussi pour les infections à coronavirus. Les virus de la grippe et les coronavirus déclenchent la maladie chez l'hôte en induisant une réponse hyper-pro-inflammatoire de l'hôte par les cellules immunitaires et les cytokines dans les voies respiratoires (Tisoncik *et al.* 2012). Des données récentes indiquent que le coronavirus active également la tempête de cytokines et plus particulièrement la voie NFκB (Guo *et al.* 2020).

La digitoxine est, non seulement, un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque depuis des décennies, mais un essai clinique (Zeitlin *et al.* 2016) a démontré qu'elle pouvait aussi être administrée chez des enfants pour des maladies telles que la mucoviscidose (Goodman & Gillman, 1990). Il a également été récemment démontré que la digitoxine bloquait l'infektivité du MERS-CoV, coronavirus du syndrome respiratoire *in vitro* (Ko *et al.* 2021).

Les analogues de la digitoxine, la digoxine et l'ouabaïne, bloquent également l'infectivité du SARS-CoV-2 *in vitro* (Cho *et al.* 2020). Dans l'étude de Cho *et al.* (2020), le traitement à la digoxine tout comme celui à l'ouabaïne a inhibé de manière significative plus de 99% de l'expression de l'ARNm viral, ce qui est plus efficace que le Remdesivir<sup>ND</sup> (> 60%) et la Chloroquine<sup>ND</sup> (> 30%). Ces résultats permettent donc de penser que ces deux glycosides pourraient constituer un traitement alternatif contre l'infection par le SARS-CoV 2.

Dans l'étude de Pollard *et al.* (2020), des rats ont été infectés par voie intrapéritonéale puis par voie nasale avec la souche d'Influenza A/Wuhan/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>/359/95. Un traitement quotidien à la digoxine a été administré aux animaux : la digitoxine (à la dose de 0, 3, 10 et 30 µg pour 100 g de poids corporel) a été administrée aux rats en une dose par voie intrapéritonéale 6,25 h avant l'infection intranasale avec la souche grippale A/Wuhan/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>/359/95. La digitoxine a diminué de manière significative et différentielle les niveaux de cytokines TNF $\alpha$ , GRO/KC, MIP2, MCP1, et IFN $\gamma$ , dans le poumon du rat en présence du virus de la grippe. Comme il existe de multiples souches de grippe et de coronavirus, il pourrait être avantageux de développer des thérapies qui suppriment la tempête de cytokines induite par l'hôte, en plus de développer des vaccins spécifiques à la souche (Pollard, Blancoi, Pollard 2020). Dans cette même étude, on remarque que la digitoxine ne modifie pas la densité des cellules immunitaires dans le poumon infecté par le virus. Les figures 14-a et 14-b montrent des coupes de poumons de rats, prises 4 jours après l'administration intranasale du virus (absence de digitoxine et 10 µg de digitoxine/100 g, respectivement). Les changements observés avec le traitement à la digoxine, administré après inoculation, semblent se saturer à une dose de 10 µg/100 g de rat. Des régions de forte coloration à l'hématoxyline, représentant des foyers d'infiltration de cellules immunitaires, sont réparties dans le poumon. Les modifications inflammatoires pulmonaires étaient des lésions de péribronchite (cellules inflammatoires regroupées à la périphérie des petites voies aériennes), de pneumonie interstitielle (infiltration de cellules inflammatoires et épaissement des parois alvéolaires) et d'alvéolite (cellules immunitaires à l'intérieur des espaces alvéolaires) chez les rats (figure 14).



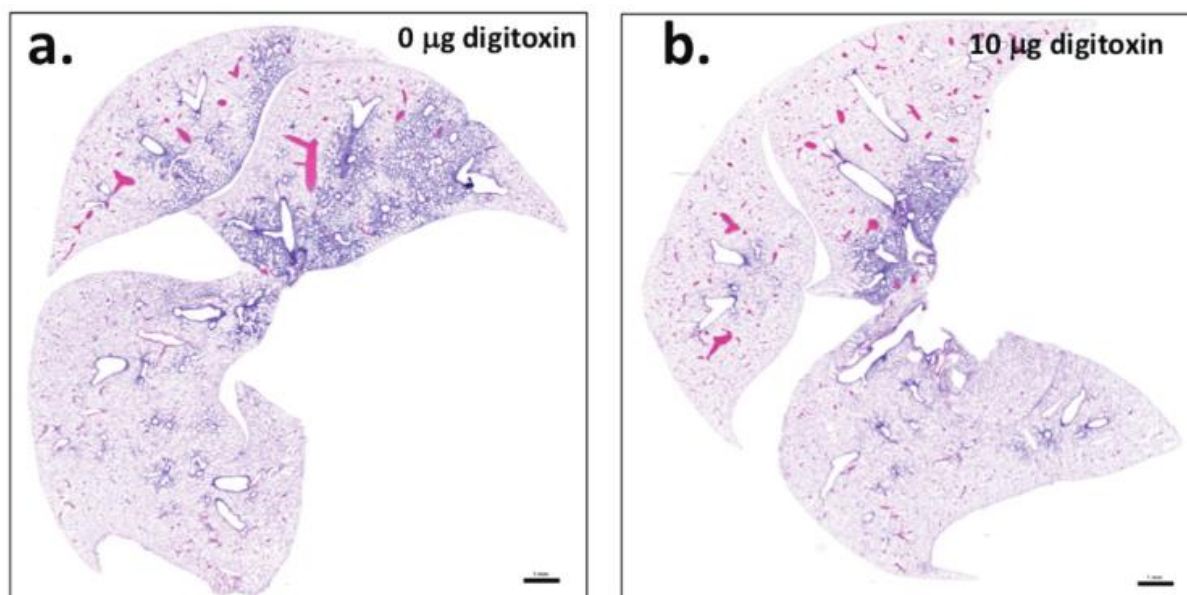


Figure 14 : Coupe histologique des poumons de rats après infection par la souche grippale A/Wuhan/H3N2/359/95 et traitement pendant 4 jours par la digitoxine. (a) Image d'un poumon de rat témoin infecté (grossissement 10×). (b) Image du poumon de rat infecté et traité avec 10 µg/100g de digitoxine pendant 4 jours. Échelle = 1 mm (Pollard, Blancoi, Pollard, 2020).

En conclusion, ces données montrent que la digitoxine bloque la surproduction par l'hôte des cytokines produites par la souche grippale A/Wuhan/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>/359/95 dans le poumon du rat. Étant donné que la digitoxine s'est déjà avérée sûre dans un essai clinique de phase II mené par la FDA (Ko *et al.* 2021) sur des patients atteints de mucoviscidose et présentant une maladie pulmonaire et un cœur sain, et qu'elle a entraîné une réduction similaire de l'expression des cytokines induite par NFκB, ce médicament pourrait être un candidat d'intérêt pour des recherches plus approfondies dans le traitement de la grippe Influenza et, éventuellement, du COVID-19.

#### d. Acides gras

L'étude de Rehman Nengroo et Rauf (2020) a permis de déterminer la composition en acides gras d'extraits à l'éther de pétrole de graines de *Digitalis purpurea* par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse (Rehman Nengroo, Rauf 2020). Les plantes appartenant aux familles des Astéracées et des Scrophulariacées sont généralement caractérisées par la présence d'un grand nombre d'acides gras insaturés, notamment l'acide linoléique.

Dans l'étude de Rehman Nengroo et Rauf (2020), l'acide linoléique (C18:2 W6) s'est avéré être le principal acide gras avec 73,36% des lipides totaux de la graine de *Digitalis purpurea*. L'acide palmitique est le second acide gras le plus représenté chez la digitale avec un pourcentage de 14,72%.

#### e. Stérols

Différents stérols ont pu être isolés par Jacobsohn et Frey (1968) à partir de graines et des plantules de *Digitalis purpurea*. Parmi ces stérols, on retrouve du cholestérol, du campestérol, du stigmastérol et du  $\beta$ -sitostérol. La teneur totale en stérols est en moyenne de  $0,0065 \pm 0,0013\%$  du poids brut des échantillons et est indépendante de l'âge ou du poids des plantules. Les plantules de 25 jours, cultivées à la lumière ont une teneur en stérols environ 8 fois plus élevée que les graines d'origine. Les plantes cultivées dans l'obscurité ont une teneur en stérols presque deux fois plus élevée que celles cultivées à la lumière. Les plantules âgées de moins de 25 jours contiennent du  $\beta$ -sitostérol comme principal composant stérolique mais dans les plantes plus âgées, le stigmastérol est prépondérant (Jacobsohn, Frey 1968).

#### f. Eléments minéraux

Bien que peu étudiée, il est important de connaître la composition minérale de *Digitalis purpurea* avant de la recommander pour une culture à grande échelle. L'étude de Negi *et al.* (2012) a été mise en place pour analyser les éléments minéraux, à savoir le bore (B), le chrome (Cr), le manganèse (Mn), le cobalt (Co), le nickel (Ni), le cuivre (Cu), l'arsenic (As) et le plomb (Pb), dans différentes parties de *Digitalis purpurea* et de *Digitalis lanata* qui sont cultivées dans les fermes de l'Institut de recherche et de développement sur les plantes médicinales (Negi *et al.* 2012).

La concentration en minéraux essentiels (B, Cr, Mn, Co, Ni et Cu) dans les échantillons étudiés s'est avérée plus élevée que celle des minéraux toxiques (As et Pb). Il a été estimé que la concentration de la plupart des minéraux était plus élevée au stade de la post-floraison qu'au stade de la pré-floraison (tableau 4).

Les deux minéraux toxiques (arsenic et plomb) présentaient des niveaux de concentration différents entre les différentes parties de la plante, ainsi qu'entre les différents stades de la plante. La teneur en arsenic était plus élevée chez *Digitalis purpurea* que chez *Digitalis lanata* et était plus élevée dans les racines que dans les feuilles. La teneur en plomb a été estimée plus élevée dans les parties racinaires que dans les feuilles pour les deux espèces. La concentration de plomb a diminué dans les feuilles et les racines au stade de la post-floraison, à l'exception des racines de *Digitalis purpurea* où elle a montré une tendance inverse. L'arsenic est considéré comme un minéral toxique, mais il a des effets bénéfiques en faible quantité car il affecte la formation de taurine et de polyamine dans le plasma et les tissus. Les limites autorisées pour l'As et le Pb dans les médicaments et produits à base de plantes sont respectivement de 5 et 10 mg/kg de poids vif chez l'homme (OMS, 2007). Les valeurs obtenues sont inférieures à ces limites (Negi *et al.* 2012).

Tableau 4 : Concentration en éléments minéraux de *Digitalis purpurea* (d'après Negi et al., 2012).

Partie de la plante	Stade de la plante	Concentration des éléments (µg/g)							
		B	Cr	Mn	Co	Ni	Cu	As	Pb
Feuilles	Pré-floraison	8.16	7.3	118.04	0.65	9.19	8.58	0.83	6.72
	Post-floraison	13.7	12.82	62.69	1.04	9.24	7.84	1.20	5.99
Racines	Pré-floraison	24.7	13.98	152.44	1.63	12.33	17.90	1.78	6.41
	Post-floraison	17.89	21.16	215.07	6.13	16.15	ND	4.98	8.19

### III. Utilisation et propriétés

La plante entière, *Digitalis purpurea*, est utilisée dans le traitement des maladies cardiovasculaires, des hémorragies internes, des maladies inflammatoires, du *delirium tremens*, d'épilepsie, de manie aiguë et diverses autres maladies avec des bénéfices réels ou supposés.

La digitaline est un médicament utilisé depuis des siècles pour traiter les maladies cardiaques. Les autres utilisations de la digitale comprennent l'asthme, la tuberculose, la constipation, les maux de tête, les spasmes, les plaies et les brûlures, les vomissements et d'autres troubles (Rana, Singh, Bisht 2022).

#### 1. Utilisation historique et médecine traditionnelle

*Digitalis purpurea* est connue pour être très efficace pour diverses maladies cardiaques comme l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et l'arythmie. Aujourd'hui, une grande partie de ses substances actives sont fabriquées synthétiquement mais, dans la médecine homéopathique et, dans une certaine mesure, en médecine conventionnelle, la plante est toujours utilisée. En homéopathie, la digitale est principalement utilisée pour ce qu'on appelle le "cœur de vieillard", c'est-à-dire une condition où les battements du cœur sont moins forts, moins puissants et plus irréguliers qu'auparavant, souvent combinée à des problèmes de sommeil et d'anxiété. La plante est aussi utilisée en cas de rétention d'eau, de rythme cardiaque irrégulier (fibrillation auriculaire et flutter), l'asthme, l'épilepsie, la tuberculose, la constipation, les maux de tête et les spasmes. Elle est

également utilisée pour provoquer des vomissements et pour guérir les blessures et les brûlures (Heino, 2001).

## 2. Activité antibactérienne

Un essai sur les propriétés antibactériennes de *Digitalis purpurea* a été réalisé selon la méthode de diffusion par puits : trois souches bactériennes humaines indicatrices, dont une souche gram positive et deux souches gram négatives, à savoir *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*, ont été utilisées par Magaldi *et al.* (2004) pour tester l'activité antibactérienne des extraits méthanoliques, éthyliques et pétroliques de graines de *Digitalis purpurea*. Les extraits de concentration 50, 100 et 200 mg/mL ont été introduits dans les puits et la zone d'inhibition mesurée après 24 heures d'incubation (Magaldi *et al.* 2004).

À 25 et 50 mg/mL, l'extrait acétonique de *Digitalis purpurea* a mieux inhibé *E. coli* par rapport aux autres extraits (extraits méthanolique, éthylique et pétrolique de *Inula racemosa* et *Digitalis purpurea*). Cependant, à 100 mg/mL, la zone d'inhibition dominante a été montrée par l'IAT (extrait acétonique de *Inula racemosa* avec une zone d'inhibition de 26,33 mm) et le DAT (extrait acétonique de *Digitalis purpurea* avec une zone d'inhibition de 26,24 mm). Ces travaux ont montré de meilleurs résultats que les études antérieures menées sur le potentiel des plantes des familles des *Asteraceae* et de *Scrophulariaceae* contre *E. coli* (Rehman Nengroo, Rauf 2020).

## 3. Activité insecticide et anti-oxydante

Dans les travaux de Ahmad *et al.* (2013), les propriétés insecticides et antioxydantes d'un extrait méthanolique de *Digitalis purpurea* ont été évaluées (sur le parasite des céréales stockées, *Tribolium castaneum*). La perméthrine a été utilisée comme référence de l'activité insecticide. Le pourcentage de mortalité était de 100 % à 50 mg/mL. Les extraits ont présenté une activité insecticide dépendante de la concentration et du temps.

L'activité antioxydante des extraits méthanoliques a été déterminée par l'activité de piégeage du radical DPPH et par la méthode du phosphomolybdate, en utilisant l'acide ascorbique comme étalon de référence. Une activité antioxydante significative a été révélée pour *Digitalis purpurea* (Ahmad *et al.* 2013).

Comme la digitoxine, issu de *Digitalis purpurea*, un cardénolide de *Calotropis procera*, l'azadirachtine et l'huile de neem d'*Azadirachta indica* possèdent des propriétés contre les larves et les stades adultes de la tique du chameau, *Hyalomma dromedarii* (Al-Rajhi *et al.* 2003).

#### 4. Activité hépatoprotectrice

L'activité hépatoprotectrice de l'extrait méthanolique de *Digitalis purpurea* a été évaluée dans les travaux de Rabadia *et al.* (2014). Les concentrations plasmatiques de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine, d'alanine aminotransférase (ALAT), de phosphatase alcaline (PAL) et la bilirubine totale ont été déterminés pour évaluer l'hépatotoxicité. L'administration de CCl<sub>4</sub> provoque de graves lésions hépatiques chez les rats, comme en témoigne l'élévation des taux sériques de ASAT, ALAT, PAL et de bilirubine totale mais l'extrait méthanolique de *Digitalis purpurea* et l'administration de silymarine ont prévenu l'effet toxique du CCl<sub>4</sub> (Rabadia *et al.*, 2014).

#### 5. Activité anti-tumorale

De plus en plus d'études suggèrent des effets anticancéreux significatifs médiés par les glycosides cardiotoniques contenus dans la plante *Digitalis purpurea*. Shiratori *et al.* (1967) ont examiné la cytotoxicité des glycosides cardiotoniques dans des modèles de cancer chez les rongeurs et ont constaté une inhibition de la prolifération *in vitro* à des concentrations relativement toxiques pour l'homme (0,1-10 µM) (Shiratori 1967).

Une série d'études épidémiologiques historiques menées par Stenkvis *et al.* (1979) ont comparé des échantillons de tissus de cancer du sein prélevés sur des femmes traitées à la digitaline pour des problèmes cardiaques à des échantillons de tissus prélevés sur des patientes témoins (Stenkvis *et al.* 1979). Cette étude a révélé que les femmes sous traitement à la digitaline développent des formes plus bénignes de tumeurs du sein par rapport aux patientes témoins (Stenkvis *et al.* 1980; 1982). En outre, le taux de récurrence du cancer a été 9,6 fois moins élevé chez les patientes traitées à la digitaline, que chez les patientes témoins, 5 ans après une mastectomie de la tumeur primaire (Stenkvis *et al.* 1982).

En 1984, Goldin *et al.* ont examiné 127 patients cancéreux traités à la digitaline (Goldin, Safa 1984). Alors que les patients du groupe témoin ont connu 21 décès liés au cancer, un seul patient est décédé dans le groupe traité à la digitaline. Une vingtaine d'années plus tard, Stenkvis *et al.* (1999) ont constaté, sur la base de données de suivi, que les patients traités à la digitaline avaient présenté un

taux de mortalité nettement inférieur à celui du groupe témoin (Stenkvist 1999). Compte tenu des résultats épidémiologiques prometteurs, plusieurs études ont examiné l'effet cytotoxique de différentes substances chimiques sur les cellules cancéreuses humaines.

Pour comprendre les mécanismes anticancéreux de la digitoxine, les premières recherches se sont concentrées sur sa capacité à inhiber la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase à des concentrations comprises entre 0,5 et 5  $\mu\text{M}$  (Barry, Hasin, Smith 1985; Rahimtoola, Tak 1996; Kaplan 2002; Schatzmann, Räss 1965). Cette inhibition peut entraîner une augmentation du calcium intracellulaire via une activité accrue de la pompe  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  et induire par la suite l'apoptose des cellules cancéreuses (Chang *et al.* 2002). Pour que les cellules rétablissent l'homéostasie ionique, l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  doit être activé pour exporter l'excès de sodium vers l'espace extracellulaire tout en important du calcium, ce qui provoque à son tour une accumulation de calcium intracellulaire, médiateur d'événements cellulaires tels que la contractilité myocardique, le remodelage du cytosquelette et l'apoptose (figure 15).

Il a été démontré que le signalosome de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase est un complexe de signalisation à protéines multiples composé de 3 sous-unités alpha ( $\alpha$ ) et de 2 sous-unités bêta ( $\beta$ ) qui contrôlent les activités cellulaires telles que l'apoptose (Wang *et al.* 2003), la prolifération cellulaire (Liu *et al.* 2004), la motricité cellulaire (Barwe *et al.* 2005) et les jonctions serrées (Larre *et al.* 2010). Par la suite, il a été suggéré que la digitoxine, à des concentrations nanomolaires, activait le signalosome de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase pour transmettre des signaux intracellulaires.

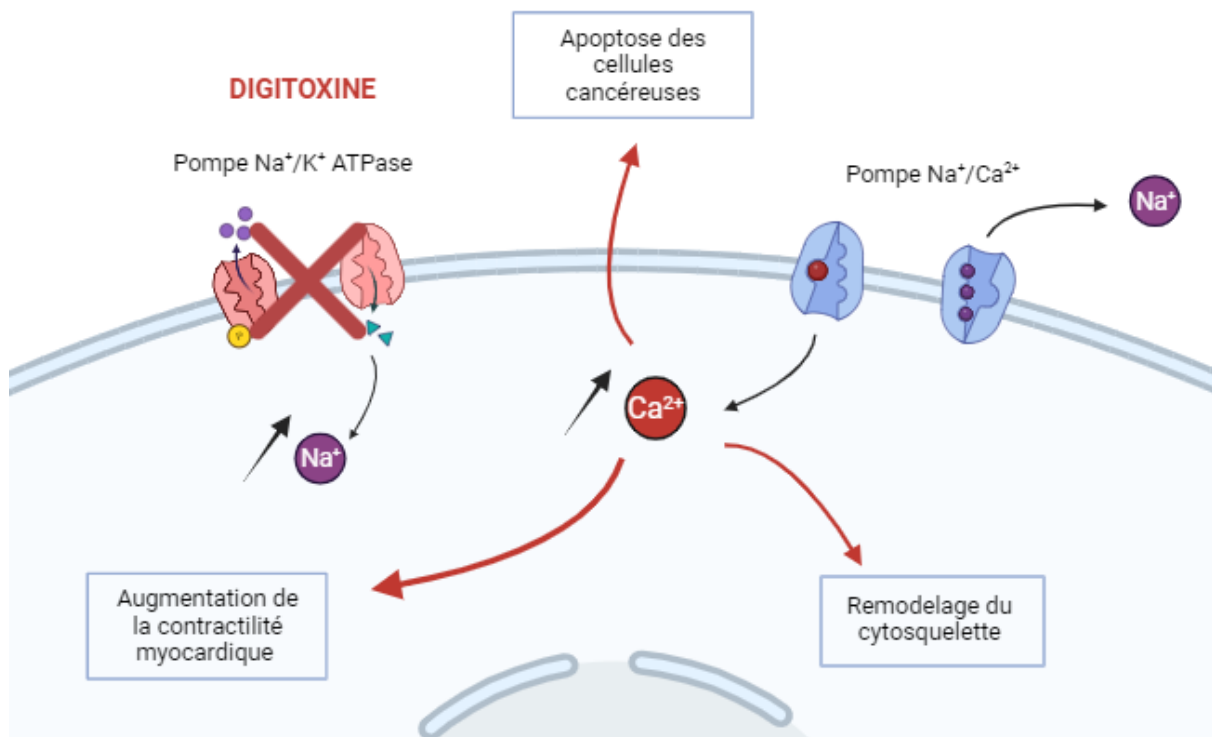


Figure 15 : Mécanisme anticancéreux de la digitoxine (d'après Elbaz *et al.*, 2012).

En se liant, la digitoxine module le complexe protéique  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase en activant les voies de signalisation associées en aval, c'est-à-dire l'activation de plusieurs cascades de signalisation telles que la signalisation de la phospholipase C (PLC), la signalisation de la protéine kinase activée par un agent mitogène (MAPK), la signalisation de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) et la signalisation de la kinase Src.

Les cascades de signalisation stimulées lors de l'interaction de la digitoxine avec la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase ont des fonctions mixtes. Par exemple, la signalisation MAPK est principalement une signalisation pro-proliférative et pro-survie qui peut également être complétée par une capacité de signalisation pro-apoptotique (Bulavin, Fornace 2004; Cagnol, Chambard 2010). La signalisation de la kinase Src est une tyrosine kinase non réceptrice qui présente des fonctions pro-survivantes et pro-apoptotiques (Bolós *et al.* 2010; Götz 2008).

Par conséquent, la capacité de la digitoxine à affecter le signalosome  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ATPase en aval est très complexe. Cette complexité, associée à l'étroite fenêtre thérapeutique de la digitoxine et à sa cardiotoxicité connue, a fait que le développement de la digitoxine en tant que thérapeutique anticancéreuse fut lent (Prassas, Diamandis 2008; Liang *et al.* 2006; Newman *et al.* 2008).

Les agents chimiopréventifs induisent une batterie de gènes dont les produits protéiques peuvent protéger les cellules de la carcinogenèse induite par les produits chimiques. Dans l'étude de Lee *et al.* (2006), quatre glycosides différents ont été isolés (actéoside ; purpureaside A ; calcéolarioside B ; et plantainoside D) des feuilles de *Digitalis purpurea* et leurs capacités à induire la glutathion S-transférase (GST) ont été étudiés ainsi que leur efficacité protectrice contre la cytotoxicité induite par l'aflatoxine B1 dans les cellules H4IIE (figure 16). Parmi ces quatre glycosides, l'actéoside a significativement inhibé la cytotoxicité induite par l'aflatoxine B1 (AFB1) et a également augmenté de manière sélective les niveaux de protéines GST $\alpha$ . L'analyse des gènes rapporteurs à l'aide d'une construction contenant un élément de réponse antioxydant (ARE) et des essais de fractionnement subcellulaire ont révélé que l'induction de la GST $\alpha$  par l'actéoside pourrait être associée à l'activation de Nrf2/ARE. Les résultats suggèrent que l'actéoside possède un puissant effet hépatoprotecteur contre l'AFB1 et qu'il peut être utilisé comme agent chimiopréventif potentiel (Lee, Woo, Kang 2006).

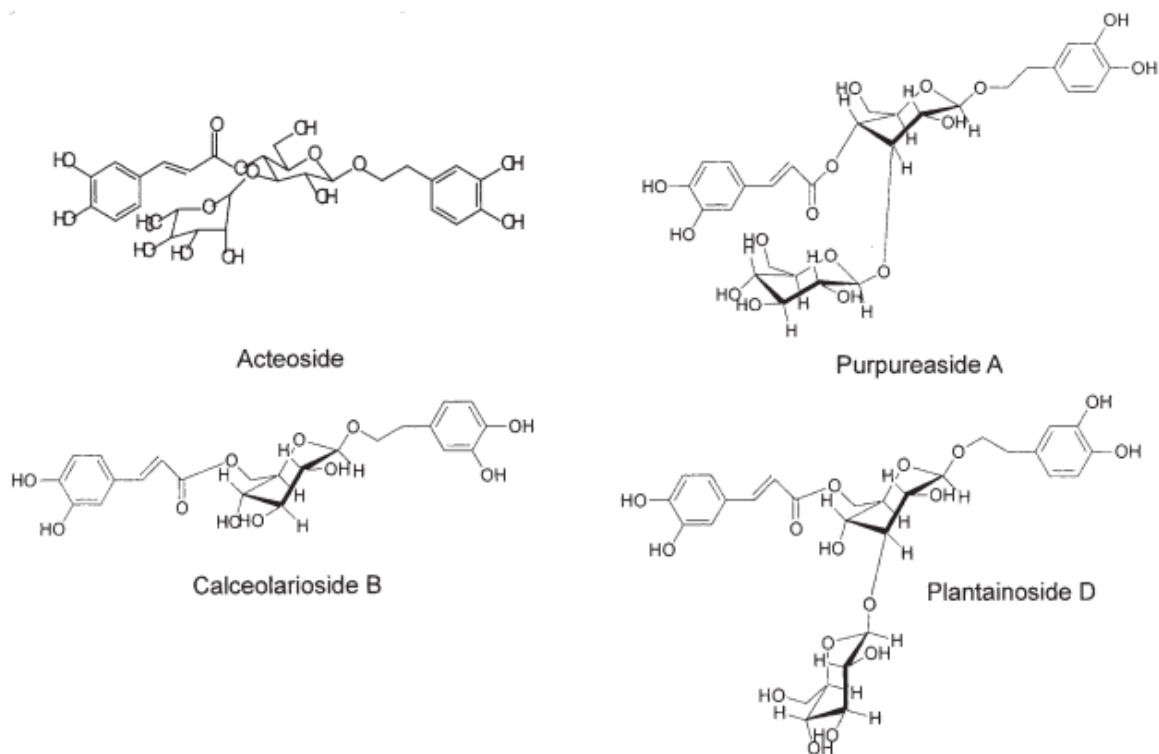


Figure 16 : Structure chimique des quatre glycosides isolés des feuilles de *Digitalis purpurea* (Lee, Woo & Kang, 2006).

Dans les travaux de Lopez-Lazaro *et al.* (2003), quatre extraits obtenus à partir des feuilles de *Digitalis purpurea* subsp. *heywoodii* ont été évalués pour leur activité cytotoxique contre trois lignées de cellules cancéreuses humaines, en utilisant le test SRB. Tous ont montré une cytotoxicité élevée, produisant des valeurs IC<sub>50</sub> dans la gamme 0,78 - 15 µg/mL, l'extrait méthanolique étant le plus actif, à des concentrations non toxiques. Des glycosides stéroïdiens (dérivés de la gitoxigénine) ont été détectés dans cet extrait méthanolique. La gitoxigénine et la gitoxine ont été évaluées dans le test SRB en utilisant les trois lignées cellulaires cancéreuses humaines, montrant des valeurs IC<sub>50</sub> dans la gamme 0,13 - 2,8 µM, la lignée cellulaire cancéreuse d'adénocarcinome rénal (TK-10) étant la plus sensible.

L'évaluation de l'apoptose morphologique de l'extrait méthanolique et des deux composés sur la lignée cellulaire TK-10 a montré que leur cytotoxicité était médiée par un effet apoptotique. Enfin, les mécanismes possibles impliqués dans l'induction de l'apoptose par les composés digitaux sont discutés (López-Lázaro *et al.* 2003).



## IV. Toxicité

Toutes les parties de la plante sont toxiques. La toxicité chez les animaux se produit le plus souvent lors du pâturage. Chez l'humain, des enfants ont été intoxiqués en ingérant des fleurs ou des graines ou encore des parties de feuilles de *Digitalis purpurea*. Des décès ont été signalés chez des personnes ayant bu du thé à base de digitale, confondue avec la consoude officinale, bien que son goût amer décourage souvent l'ingestion. Ses propriétés émétiques peuvent provoquer des vomissements, limitant ainsi l'absorption systémique. L'empoisonnement par la digitale est également associé à l'ingestion intentionnelle dans un but suicidaire (Jowett 2002; Lacassie *et al.* 2000; Lin *et al.* 2010).

### 1. Incidence des intoxications

Dans les années 1990, l'utilisation répandue de *Digitalis purpurea* ainsi que ses diverses propriétés ont contribué à un taux d'intoxication important. L'utilisation de doses plus faibles, la compréhension des interactions entre les médicaments et les connaissances grandissantes à propos de la plante ont permis de faire diminuer le nombre de cas d'intoxication par rapport à quelques dizaines d'années auparavant (Dick, Curwin, Tepper 1991).

Les études de Gheorghiade *et al.* (1988) et Beller *et al.* (1971) rapportent que l'incidence de l'intoxication à la digitoxine dans les années 1970 s'élevait de 5 à 23% de la population humaine (Gheorghiade *et al.*, 1988) avec un taux de mortalité chez l'homme pouvant atteindre 41% (Beller *et al.* 1971). La majeure partie des décès était liée à une ingestion massive de digitale, souvent dans un but suicidaire ou chez des patients présentant une affection cardiaque. Le développement d'un test radio-immunologique pour mesurer les concentrations sériques de digoxine a contribué à la diminution de l'incidence de la toxicité (Smith, Butler, Haber 1969).

Certains facteurs prédisposent à la toxicité de la digoxine. C'est le cas des déséquilibres acido-basiques et électrolytiques (hypokaliémie et hypomagnésémie notamment), l'hypothyroïdisme et l'ischémie. L'insuffisance rénale contribue aussi souvent à la sensibilité à l'intoxication digitale (Friedmann, 1988).

### 2. Cas d'intoxication chez l'homme

Quelques cas d'intoxications massives chez l'homme ont été documentés dans la littérature. Ahlmark (1976) a décrit le cas d'un homme ayant ingéré, dans un but suicidaire, 17,5 mg de digoxine.

L'examen physique n'a révélé aucune anomalie : la tension artérielle systolique et diastolique étaient de 170 et 90 mmHg respectivement, et le pouls de 96 bpm. L'ECG a montré un rythme sinusal avec seulement une légère dépression du segment ST-T dans la dérivation précordiale gauche. L'homme a été admis en soins intensifs dans les heures suivant l'ingestion. Il présentait alors des battements ectopiques supraventriculaires isolés, des périodes d'arrêt sinusal et une augmentation du temps P-Q sur l'ECG. Huit heures après la prise du comprimé de digoxine, un bloc atrio-ventriculaire complet s'est produit, avec une fréquence ventriculaire de 35 battements par minute. Des doses répétées de 0,5 mg d'atropine par voie intraveineuse ont été administrées et sont restées sans effet. Une électrode transveineuse de pacemaker a été placée à l'apex du ventricule droit et un traitement par stimulateur cardiaque au rythme de 80 battements par minute a été mis en place. La stimulation cardiaque a continué pendant 24 heures et le patient a retrouvé un rythme sinusal normal après quatre jours. Les tracés ECG montraient une dépression marquée du segment S-T et une inversion de l'onde T au cours de la première semaine, mais aucune arythmie ventriculaire n'a été observée pendant toute la période d'observation de 6 jours. L'état électrolytique était normal en dehors d'une hyperkaliémie modérée au cours des deux premiers jours (5,5 et 5,3 mmol/L, respectivement). Le magnésium sérique a été dosé à 0,8 mmol/L. L'état général du patient a été bon pendant toute la durée du traitement, bien que des nausées, des acouphènes et des vertiges ont persisté pendant les trois premiers jours. Il n'y a pas eu de troubles visuels ni de périodes d'incohérence. Le patient a pu quitter l'hôpital en pleine santé physique 11 jours après son admission (Ahlmark 1976).

## **V. Diagnostic et traitement**

### **1. Diagnostic**

Les signes cliniques de l'intoxication à la digitale sont nombreux et peu spécifiques. Il en est de même pour l'intoxication avec de fortes doses de digoxine mais qui diffèrent considérablement selon les sujets cardiaques ou non (Fowler, Rathi, Keith 1964).

#### *a. Signes cliniques*

Les signes d'empoisonnement par des plantes ou des médicaments purifiés à base de digoxine sont les suivants : vision trouble, pupilles contractées, vertiges, polyurie, fatigue, faiblesse musculaire, nausées et douleurs abdominales, pouls fort mais ralenti, tremblements et vomissements, fatigue. Les complications visuelles se caractérisent le plus souvent par une dyschromatopsie, notamment une xanthopsie (vision en jaune) et une photophobie. Dans les cas

graves, la stupeur, la confusion, les convulsions et la mort peuvent survenir (Dick, Curwin, Tepper 1991).

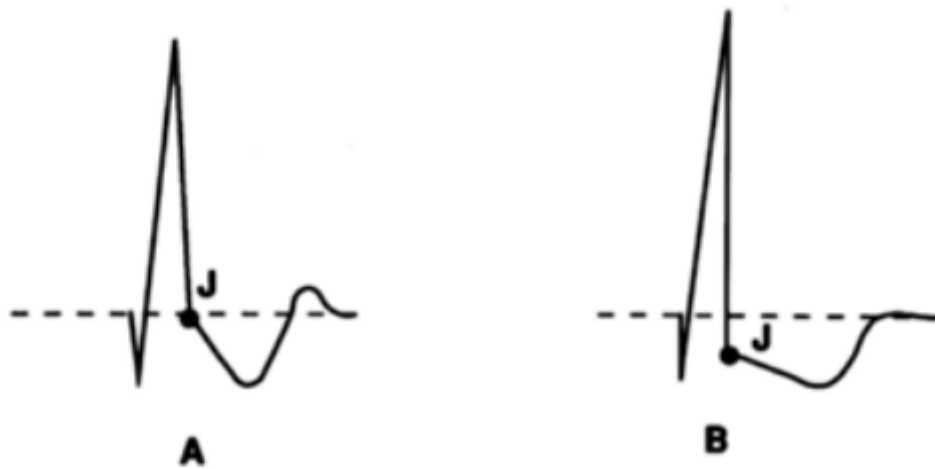
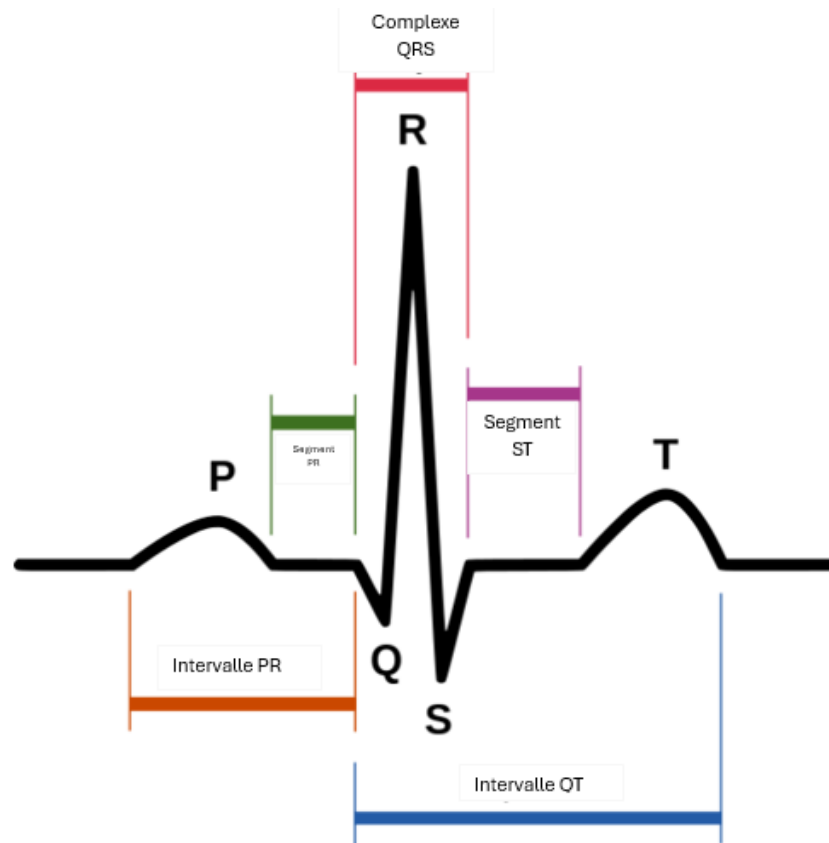
Les signes cardiaques débutent quelques heures après l'ingestion. Ils commencent le plus souvent avec une bradycardie marquée. Ils comprennent des arythmies auriculaires et des blocs atrio-ventriculaires. Ces signes sont responsables du caractère mortel de l'intoxication. L'intoxication digitalique chronique se caractérise également par des symptômes visuels (halos visuels, vision jaune-vert) et des troubles gastro-intestinaux (Jowett 2002; Hauptman, Kelly 1999).

*b. ECG*

Les manifestations ECG de la toxicité de la digoxine, telles que les contractions ventriculaires prématurées, sont nombreuses mais trop peu spécifiques dans la plupart des cas pour permettre un diagnostic de certitude.

Différents troubles électrocardiographiques ont été mis en évidence (figure 17), avec :

- Des troubles de la conduction sino-auriculaire, atrio-ventriculaire et intra-ventriculaire pouvant entraîner une bradycardie extrême,
- Des troubles de l'automatisme variés : extrasystole ventriculaire, tachycardie jonctionnelle etc.,
- Des troubles de la repolarisation : ondes T aplaties, abaissement du point J, décalage du segment ST à concavité supérieure (cupule digitalique), raccourcissement du segment QT (figure 17).



A. Imprégnation digitalique (doses thérapeutiques) : le segment ST est déprimé et se continue dans une onde T qui est habituellement biphasique, négative-positive. Le sous-décalage du segment ST, avec le raccourcissement de l'intervalle QT, produit un aspect caractéristique, en cupule ou "cupuliforme".

B. Intoxication digitalique (doses suprathérapeutiques) : le segment ST a un aspect davantage enraidit, oblique descendant, et l'onde T est entièrement négative. Ceci est d'autant plus significatif que l'onde T était auparavant positive ou que le complexe est principalement négatif.

Figure 17 : Electrocardiogramme normal suivi d'électrocardiogrammes représentant les troubles du rythme à la suite d'une imprégnation puis d'une intoxication aux digitaliques (d'après Elbaz et al., 2012).

Bien qu'il n'existe pas d'anomalie ECG pathognomonique d'un excès de digitaliques, la combinaison d'une automaticité accrue et d'une conduction altérée (par exemple, bloc atrio-ventriculaire accompagné d'un pacemaker jonctionnel accéléré) suggère fortement cette toxicité, même chez les patients dont les taux sériques se situent dans la fourchette thérapeutique acceptée (Hauptman, Kelly 1999). La zone thérapeutique est située entre 0,9 et 2 ng/mL. A partir de 2,1 ng/mL, des signes de surdosage peuvent apparaître. La zone de toxicité est située à plus de 3,1 ng/mL.

Les complications des intoxications aux digitaliques sont représentées par des troubles graves du rythme. Ces troubles sont responsables d'une grande majorité des décès dus aux intoxications par les hétérosides cardiotoniques. Ces décès étaient dus à une asystolie prolongée (25%) ou à une fibrillation ventriculaire (65%).

### c. Examens biologiques

L'hyperkaliémie est le premier facteur pronostic de l'intoxication aux hétérosides cardiotoniques. Elle résulte du blocage de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Le degré d'hyperkaliémie est en corrélation avec la gravité de l'intoxication et la mortalité. Cela a été démontré pour la première fois dans une étude réalisée avant l'avènement de la thérapie antidotale utilisant des fragments d'anticorps (Fab) spécifiques de la digoxine. Dans cette étude portant sur 91 patients souffrant principalement d'une intoxication aiguë à la digoxine à la suite d'un surdosage intentionnel, les chercheurs ont noté qu'aucun patient dont la concentration initiale en potassium était supérieure à 5,5 mEq/L (ou mmol/L) n'a survécu, tandis qu'aucun patient dont la concentration en potassium était inférieure à 5 mEq/L n'est décédé (Bismuth *et al.* 1973). Cette corrélation a aussi été démontrée dans les cas d'ingestion de glycosides cardiaques végétaux issus de *Thevetia peruviana* (Eddleston, Rajapakse, Jayalath 2000).

Plusieurs anomalies électrolytiques, notamment l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypercalcémie, augmentent la sensibilité des patients aux effets toxiques de la digoxine (Lip, Metcalfe, Dunn 1993). La digoxinémie peut se doser par méthode radio-immunologique. Il faut cependant tenir compte de la réaction croisée de certains tests avec l'oléandrine issue du laurier rose.

## 2. Traitement

### a. En urgence

- Réanimation liquidienne

La perte hydro-électrique liée aux vomissements doit être compensée en perfusant. La dyskaliémie doit également être corrigée, avec prudence en cas d'hypokaliémie. On ne corrigera pas la dyscalcémie, car il y a un risque majeur de trouble du rythme ventriculaire.

- Reconnaître les troubles du rythme

La clé d'un traitement réussi est de reconnaître rapidement qu'une arythmie est liée à une intoxication digitalique. Les manifestations les plus courantes (notamment des battements ectopiques occasionnels, un bloc atrio-ventriculaire marqué du premier degré ou une fibrillation auriculaire avec une réponse ventriculaire lente) ne nécessitent qu'un retrait de la source de l'intoxication et une surveillance de l'ECG.

La tachycardie ventriculaire due à une intoxication digitalique exige un traitement énergique immédiat. La bradycardie sinusale, l'arrêt sinusal et le bloc atrioventriculaire du deuxième ou du troisième degré sont souvent traités efficacement par l'atropine.

- Atropine

L'atropine a été utilisée pour supprimer le bloc atrioventriculaire induit par la digitaline dans certains cas. Elle était administrée en bolus à la dose de 1 mg chez l'adulte et 0,02 mg/kg chez l'enfant, par voie intraveineuse. Il est possible de renouveler une fois cette dose si la bradycardie récidive ou si l'état général ne s'améliore pas (Miller 1969). La persistance de la bradycardie est un indicateur de gravité de l'intoxication et peut constituer une indication de la nécessité d'un traitement par les anticorps anti-digitaliques.

### b. Fragments d'anticorps spécifiques Fab

Bien que plusieurs médicaments antiarythmiques aient été utilisés dans le traitement des arythmies ventriculaires induites par la digitaline, le traitement de première intention de la toxicité mortelle de la digitaline est désormais l'administration de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine. La disponibilité généralisée de fragments Fab d'anticorps polyclonaux de haute affinité spécifiques de la digoxine offre au clinicien un moyen d'inverser rapidement et sélectivement la toxicité des digitaliques avec un faible risque d'effets indésirables (Antman *et al.* 1990; Hickey *et al.*

1991). Un certain nombre de patients ont été traités avec des fragments Fab anti-digoxine à plus de deux reprises sans incident. Cependant, ce type de traitement est coûteux et n'est, la plupart du temps, pas utilisé dans les pays en voie de développement où ont lieu de nombreuses intoxications. Dans les cas d'intoxications chez les animaux, il est nécessaire qu'un vétérinaire soit disponible rapidement afin de pouvoir administrer le traitement dans le temps imparti.

- Indications du traitement

D'après la littérature actuelle, il existe des indications particulières pour utiliser ces anticorps spécifiques. Des sources contemporaines (Goldfrank, Nelson 2011; Kanji, MacLean 2012) recommandent leur administration en cas de toxicité de la digoxine fortement suspectée ou avérée avec :

- Une arythmie menaçant le pronostic vital,
- Un arrêt cardiaque,
- Une concentration en potassium > 5,0 mmol/L (une hyperkaliémie importante est une indication forte de traitement en raison de son association avec un mauvais pronostic si les fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine ne sont pas administrés (Bismuth *et al.* 1973)).

Aujourd'hui, dans le RCP du médicament DigiDot<sup>ND</sup>, aucune contre-indication n'est indiquée. Pour le DigiFab<sup>ND</sup>, la seule contre-indication mentionnée est l'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients.

Ces désaccords sur la question de savoir quand utiliser les fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine sont dus à des considérations de coût-bénéfice, et non de dommage-bénéfice. Le coût des Fab est d'environ 1 000 dollars par ampoule et plusieurs ampoules peuvent être utilisées. Toutefois, des arguments économiques ont été avancés en faveur de leur utilisation en cas de toxicité non mortelle, car la durée de l'hospitalisation peut être réduite (Pincus 2016).

- Calcul de dose

Les fragments existent sous une seule forme. Il s'agit d'un flacon contenant 40 mg de poudre d'anticorps spécifiques de la digoxine. Il faut reconstituer le produit en y ajoutant 4 mL de sérum physiologique. Cette dose peut être administrée par voie intraveineuse lente (sur 30 minutes) une fois diluée dans une perfusion de sérum physiologique. En cas d'arrêt cardiaque, l'ampoule reconstituée avec les 4 mL de sérum physiologique peut être administrée en bolus par voie

intraveineuse. La réponse débute environ 20 minutes après l'administration et est complète après 90 minutes (Goldfranck, Nelson 2011).

Une dose comme celle indiquée dans le protocole précédent vise à neutraliser complètement la digoxine présente dans l'organisme. La dose totale à administrer dépend de la concentration sérique de digoxine après distribution, de la quantité ingérée ou de l'absence de connaissance (Murray *et al.*, 2011).

Les calculs de dose s'effectuent de la manière suivante :

- Intoxication chronique et concentration en digitalique sérique à l'équilibre connue :

$$\text{Nombre de flacons} = [\text{digoxine après distribution (ng/mL)}]_{\text{sérique}} \times \text{poids (kg)} / 100$$

*Exemple* : pour un homme de 80 kg, ayant une concentration sérique en digoxine de 4,5 ng/mL :

$$(4,5 \times 80) / 100 = \underline{3,6 \text{ flacons}}$$

- Intoxication aiguë et quantité de digoxine ingérée connue :

$$\text{Nombre de flacons} = \text{quantité de digoxine ingérée (mg)} / (0,5 \text{ mg de digitalique lié par flacon})$$

*Exemple* : Un homme a ingéré 25 comprimés de Digibind<sup>ND</sup> (comprimés à 0,25 mg avec une biodisponibilité de 80%). Il faudra donc :

$$(25 \times 0,25 \times 0,8) / 0,5 = \underline{10 \text{ flacons}}$$

- Lorsque l'on ne connaît ni la concentration sérique de digoxine après distribution ni la quantité ingérée, les doses à administrer sont de :
  - 20 flacons (760 mg) dans le cas d'ingestion potentiellement mortelle chez les enfants et les adultes (administrer 10 flacons chez l'enfant puis répéter en surveillant l'apparition d'une surcharge volémique),
  - 6 flacons (228 mg) en cas d'intoxication pendant un traitement prolongé chez l'adulte, un seul flacon chez l'enfant de moins de 20 kg et le nourrisson.

Certains auteurs ont plaidé en faveur de l'administration d'une demi-dose initiale suivie de doses supplémentaires selon les besoins (Bateman 2004) ou d'une perfusion (Eyer *et al.* 2010). Ces suggestions découlent de l'idée qu'un dosage complet n'est pas nécessaire pour atteindre des



concentrations tolérables de digoxine (Chan, Buckley 2014b). On craint aussi que des quantités importantes de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine soient éliminées avant l'élimination complète de la digoxine des réserves tissulaires (Eyer *et al.* 2010). En outre, dans la pratique, de nombreux hôpitaux ne stockent pas suffisamment de flacons pour la dose calculée complète. Dans ce cas, il convient de demander l'avis d'un spécialiste en toxicologie pour vérifier l'adéquation de la dose à administrer.

- Effets secondaires et précautions

Il est nécessaire de prendre certaines précautions et d'être vigilant concernant les effets secondaires existants lors de l'administration de ces fragments d'anticorps.

Premièrement, l'hypomagnésémie et, surtout, l'hypokaliémie (fréquente en cas d'utilisation de diurétiques) doivent être corrigées avant ou pendant l'administration, car les fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine diminuent la kaliémie sanguine (Goldfranck, Nelson 2011) : en effet, une hypokaliémie survient à la suite du traitement chez environ 4% des patients (Hickey *et al.* 1991). Le taux de potassium sérique doit donc être fréquemment contrôlé.

La toxicité "de rebond" est la réapparition de la toxicité après une réponse initiale aux fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine. Elle se produit chez environ 2% des patients ayant reçu une dose neutralisante complète (Hickey *et al.* 1991). Elle peut apparaître 12 à 24 heures après le traitement, mais jusqu'à 10 jours plus tard chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La concentration sérique de digoxine n'est d'aucune utilité pour le diagnostic, car elle mesure à la fois la digoxine dans les complexes avec les fragments d'anticorps, ainsi que la digoxine non liée. La concentration augmente donc beaucoup après l'administration de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine, même en l'absence de cette toxicité de rebond (Ujhelyi, Robert 1995).

L'insuffisance cardiaque ou la fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide (présumée réapparaître en raison de l'élimination de l'effet de la digoxine) se produit chez jusqu'à 3% des patients (Goldfranck, Nelson 2011). Des réactions allergiques se produisent dans environ 1% des cas où l'injection est réalisée par perfusion lente (Hickey *et al.* 1991).

### *c. Autres traitements*

Les traitements alternatifs aux fragments d'anticorps doivent être vus comme des mesures temporaires ou complémentaires plutôt que comme des alternatives aux fragments d'anticorps. Le charbon actif peut être utilisé chez les patients dans les deux heures suivant l'ingestion (Lalonde *et al.*

1985). Il va attirer et retenir beaucoup de molécules, notamment les molécules toxiques par adsorption au niveau du tractus gastro-intestinal et limite le passage dans le sang des molécules toxiques.

Si une hyperkaliémie est présente, elle s'améliorera avec l'administration de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine, et les traitements conventionnels, tels que le calcium seront généralement inutiles ou nuisibles (Murray *et al.*, 2011). Si le patient présente une hypokaliémie sévère lors d'une intoxication à la digoxine, il est important de corriger le taux de potassium sérique.

La lignocaïne (Bauman, DiDomenico, Galanter 2006) peut être utilisée pour les tachyarythmies ventriculaires.

L'administration de sels de potassium est recommandée en cas d'arythmie ventriculaire ectopique, même lorsque le taux de potassium sérique se situe dans la plage "normale". L'hémodialyse est inefficace dans le traitement de la toxicité de la digoxine en raison du grand volume de distribution du médicament (en moyenne 4 L/kg).

## Chapitre 2 : Le muguet (*Convallaria majalis* L.)

### **I. Description et répartition**

Le muguet, de son nom latin *Convallaria majalis* L., appartient à la famille des Liliacées et était autrefois connu sous le nom de *Lilium convallium* (Wilkins 1985). Il s'agit d'une plante ornementale populaire dans les jardins et ayant pour environnement naturel les plaines et les montagnes, et plus particulièrement les forêts. Le nom latin du muguet fait référence à son lieu de vie, "*convallis*" signifie "vallée" et "*majalis*" fait référence à sa période de floraison, le mois de mai. On la retrouve en Europe, en Asie et en Amérique du Nord. La tradition française veut qu'on offre un brin de muguet à ses proches le premier jour de mai pour leur porter chance, ceci aurait été instaurée par le roi Charles IX en 1561.

Le muguet a été décrit dans la littérature pour la première fois par Mattioli dans son recueil *Herbal* (XVI<sup>ème</sup> siècle). Il y décrit la plante comme une herbe d'une hauteur de 10 à 20 cm possédant deux longues feuilles vertes latérales avec une tige centrale à section triangulaire, sur laquelle sont positionnées 5 à 6 petites fleurs rondes et blanches en forme de clochette avec six dents recourbées (figures 18 et 19). Ces fleurs sont disposées en grappe terminale lâche et unilatérale, elles ont une odeur douce et un goût amer. La période de floraison est en mai (mais peut s'étendre d'avril à juin) puis les fleurs tombent en juillet et laissent place à des fruits rouges renfermant des graines (figure 18-g et h).

Les fruits sont des baies sphériques rouges et charnues d'un diamètre de 8 à 15 mm renfermant des graines. Les baies arrivent à maturité en octobre. Les racines sont blanches et superficielles. La plante se reproduit par multiplication végétative via ses stolons.

Avant floraison, une confusion est possible avec l'ail des ours (*Allium ursinum*) car les deux plantes ont des feuilles très semblables et vivent dans les sous-bois. *Convallaria majalis* peut aussi être confondu avec le colchique (*Colchicum autumnale*) qui se développe plutôt dans les prairies (figure 20).

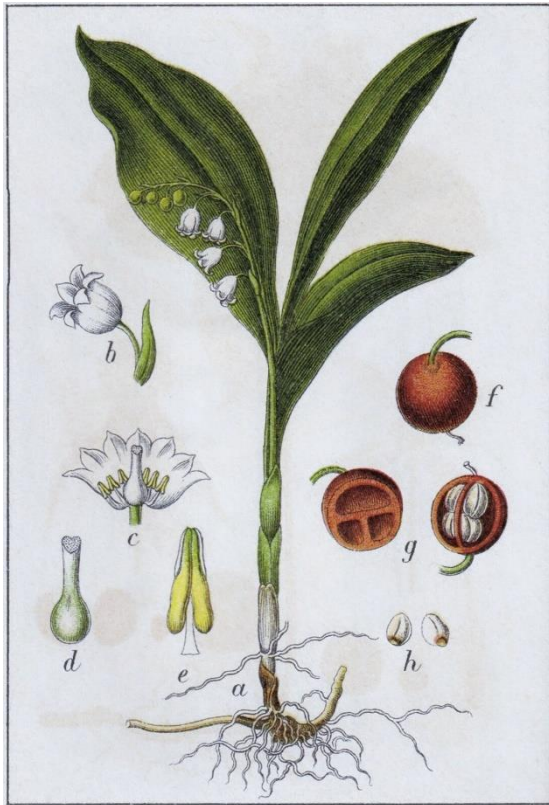


Figure 18 : Dessin de *Convallaria majalis* plante entière accompagnée du détail de ses graines et de ses fleurs (d'après Sturms Flora von Deutschland, 1900-1906) à gauche.

Figure 19 : Photographie d'un brin de *Convallaria majalis* (d'après Alexandre et al., 2012) à droite.



Figure 20 : Feuilles d'*Allium ursinum*, *Colchicum autumnale* et *Convallaria majalis* (d'après Hofer, Rauber Lüthy 2016).

*Convallaria majalis* est une espèce indigène polonaise, dont les populations naturelles sont protégées par la loi. L'histoire de l'utilisation horticole du muguet en Europe remonte au XV<sup>ème</sup> siècle (Harvey 1996). *Convallaria majalis* se propage généralement par voie végétative avec ses rhizomes. Ce mode de reproduction est également très courant dans la nature. L'utilisation médicinale et ornementale de la plante ainsi que l'introduction de rhizomes dans les jardins et l'exploitation excessive des forêts ont conduit à sa disparition dans certains endroits (Piekos-Mirkova & Mirzek, 2003). Étant donné que le muguet se retire de ses habitats naturels en raison d'une forte pression anthropique (Piggot 1977), les populations de *Convallaria* présentes dans les peuplements naturels pourraient être considérées comme des plantes non synanthropiques (qui évitent les habitats transformés par l'homme) (Chwedorzewska, Galera, Kosiński 2008). Le muguet figure sur la liste rouge européenne des espèces menacées.

Il existe une grande variabilité de certains caractères morphologiques du muguet, probablement due à la grande plasticité phénotypique de cette plante et des conditions de biotope diversifiées qu'elle fréquente. Les différences significatives entre les plantes de forêt et les plantes de jardin pourraient être liées à des différences dans les conditions d'habitat.

Une étude menée par Kosinski *et al.* (2009) a montré que les plantes cultivées (plantes de jardin et plantes de producteurs) étaient sélectionnées vers l'augmentation du nombre de fleurs sur le racème (ce qui signifie également un racème plus long). De plus, les fleurs des plantes cultivées ont une tige plus courte, mais elles ont un diamètre plus grand que celles des plantes forestières. Cela peut résulter d'une sélection (consciente ou inconsciente) vers des périanthes sphériques ou en forme de tonneau (Kosinki *et al.*, 2009).

## **II. Composés toxiques**

### **1. Glycosides stéroïdiens**

*Convallaria majalis* est connue pour être une plante cardiotoxique majeure, car elle contient au moins 38 glycosides cardiotoniques dérivant de 10 aglycones différents. Ses glycosides cardiotoniques majeurs sont la convallatoxine, le convalloside, la convallamarine ayant des effets similaires à l'intoxication à la digitale pourpre qu'on appelle effets digitalis-like (Burrows, Tyrl 2013) (figure 21).

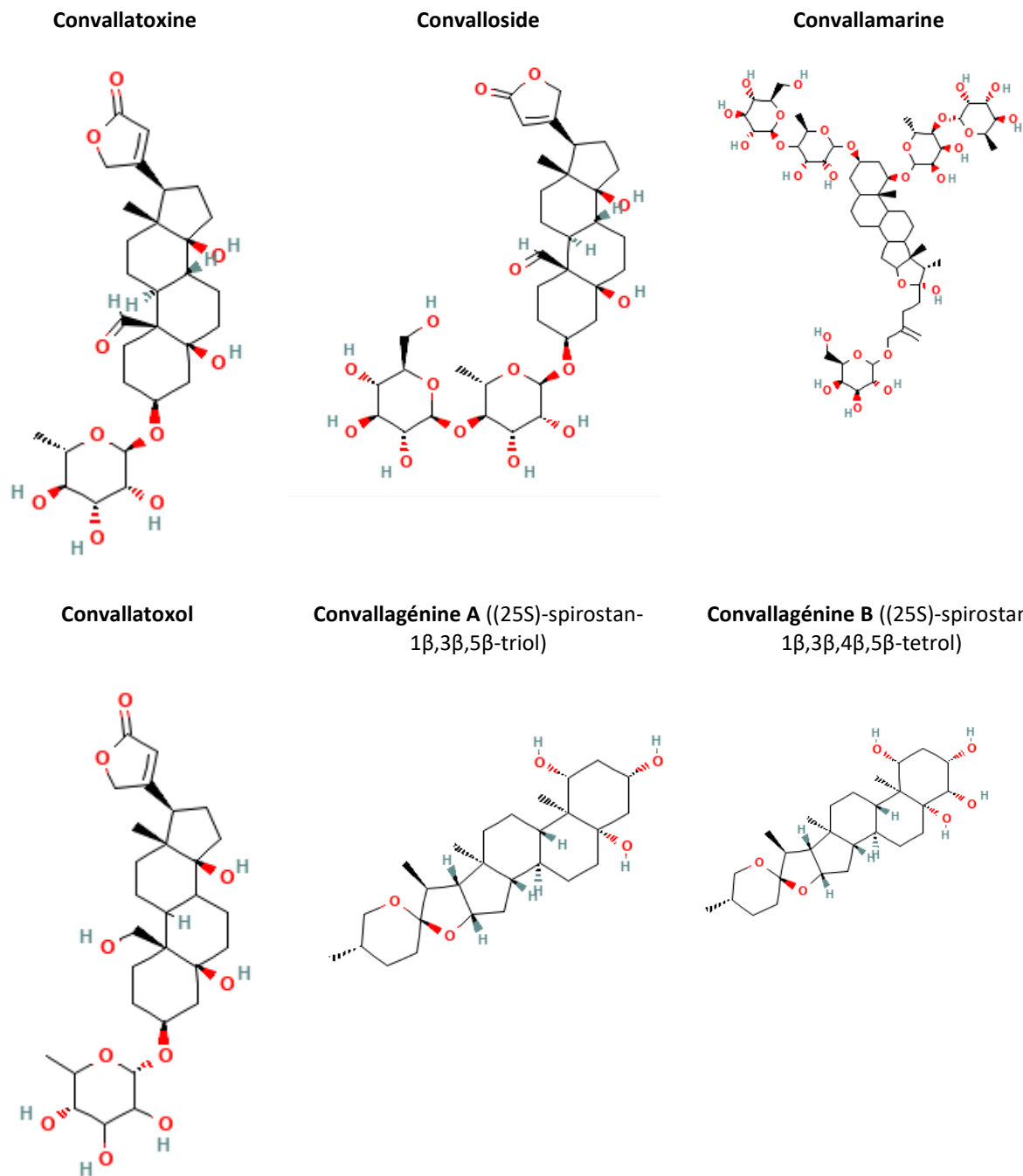


Figure 21 : Structure chimique des principaux glycosides cardiotoniques issus de *Convallaria majalis* (d'après PubChem).

D'après l'étude de Löffelhardt *et al.* (1979), les glycosides cardiotoniques de *Convallaria majalis* sont stockés dans les vacuoles du cytoplasme des cellules végétales. Le rapport cardénolides/protéines des vacuoles est, en effet, largement supérieur à celui de la fraction cytoplasmique ou celui des protoplastes (Löffelhardt, Kopp, Kubelka 1979).

L'examen phytochimique des plantes entières de *Convallaria majalis* dans les travaux de Matsuo *et al.* (2017) a permis de mettre en évidence 15 glycosides stéroïdiens (figure 22-1 à 15), dont neuf nouveaux composés (figure 22-4 à 6 et 10 à 15) avec une unité lycotétrose (ose avec quatre atomes de carbone).

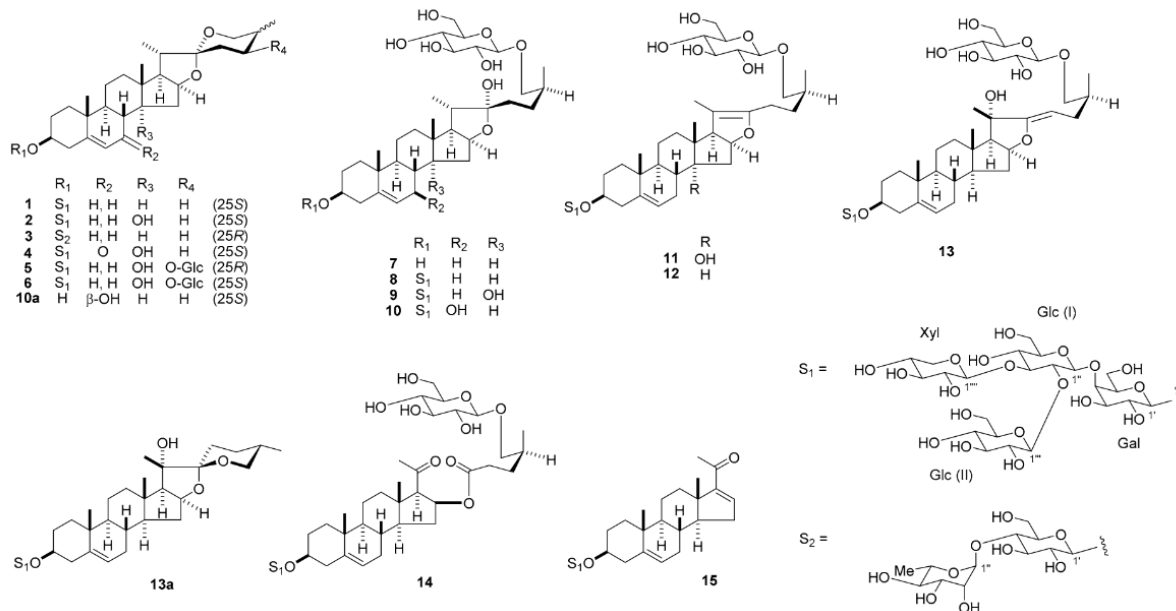


Figure 22 : Structure chimique de quinze glycosides stéroïdiens dont neuf nouvellement mis en évidence par RMN et méthodes chimiques issus de la plante entière de *Convallaria majalis* (d'après Matsuo *et al.*, 2017).

Les noms chimiques de ces différents glycosides sont résumés dans le tableau 5 ci-dessous, les nouveaux composés identifiés sont surlignés en rouge. Les structures des nouveaux composés ont été déterminées à l'aide d'analyses de résonance magnétique nucléaire (RMN) bidimensionnelle et de méthodes chimiques (Matsuo *et al.* 2017).

Tableau 5 : Identification des différents glycosides cardiotoniques de *Convallaria majalis* (Matsuo et al. 2017). Les composés surlignés en rouge sont les glycosides nouvellement identifiés par Matsuo et al. (2017).

	Nom chimique
1	(25S)-spirost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
2	(25S)-14 $\alpha$ -hydroxyspirost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
3	(25R)-spirost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glucopyranoside
4	(25S)-3 $\beta$ -[[O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranosyl]oxy]-14 $\alpha$ -hydroxyspirost-5-en-7-one
5	(24S,25R)-24-[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-14 $\alpha$ -hydroxyspirost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
6	(24S,25S)-24-[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-14 $\alpha$ -hydroxyspirost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
7	(25S)-26-[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-22 $\alpha$ -hydroxyfurost-5-en-3 $\beta$ -ol
8	(25S)-26-[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-22 $\alpha$ -hydroxyfurost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
9	(25S)-26-[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-14 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -hydroxyfurost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
10	(25S)-26-[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-7 $\beta$ ,22 $\alpha$ -dihydroxyfurost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
11	(25S)-26-[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-14 $\alpha$ -hydroxyfurosta-5,20(22)-dien-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
12	(25S)-26-[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-furosta-5,20(22)-dien-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
13	(20S,22Z,25S)-26-[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-20-hydroxyfurosta-5,22-dien-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranoside
14	16 $\beta$ -[[[(4S)-5-( $\beta$ -D-glucopyranosyloxy)-4-methyl-1-oxo-pentyl]oxy]-3 $\beta$ -[[O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranosyl]oxy]-pregn-5-en-20-one
15	3 $\beta$ -[[O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopyranosyl]oxy]-pregna-5,16-dien-20-one



## 2. Saponines

Les rhizomes de *Convallaria majalis* sont connus pour contenir des saponines stéroïdiennes (Kimura, Tohma, Yoshizawa 1968; Kimura *et al.* 1968) en plus des différents glycosides de type cardénolide (Krenn *et al.* 1996). Une étude phytochimique des rhizomes de *Convallaria majalis* a été réalisée par Higano *et al.* (2007) et a permis d'isoler six nouvelles saponines spirostanol polyhydroxylées (figure 23) (Higano *et al.* 2007).

Sur la base d'une analyse spectroscopique étendue, y compris des données d'analyses de résonance magnétique nucléaire (RMN) bidimensionnelle, et de quelques transformations chimiques, les structures de la figure 23-1 à 6 ont été déterminées comme étant les composés suivants :

- 1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ -trihydroxy-5 $\beta$ -spirost-25(27)-en-5-yl $\beta$ -D-galactopyranoside (1),
- (25S)-1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ -trihydroxy-5 $\beta$ -spirostan-5-yl  $\beta$ -D-galactopyranoside (2),
- 1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ -tétrahydroxy-5 $\beta$ -spirost-25(27)-en-5-yl $\beta$ -D-galactopyranoside (3),
- (25S)-1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ -tétrahydroxy-5 $\beta$ -spirostan-5-yl $\beta$ -D-galactopyranoside (4),
- 1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ -tétrahydroxy-spirost-25(27)-en-5-yl $\alpha$ -L-arabinopyranoside (5),
- (25S)-1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ -tétrahydroxy-5 $\beta$ -spirostan-5-yl $\alpha$ -L-arabinopyranoside (6).

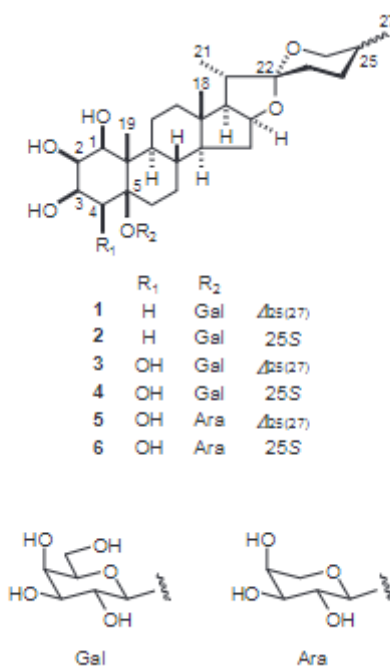


Figure 23 : Structure chimique des six saponines polyhydroxylées (d'après Higano *et al.*, 2007).

### 3. Autres molécules

Des saponines et sapogénines déjà identifiées dans d'autres plantes ont été mises en évidence dans la digitale pourpre (Dąbrowska-Balcerzak *et al.* 2021). Il s'agit de :

- 5 $\beta$ -spirost-25(27)-en-1 $\beta$ ,3 $\beta$ -diol (figure 24-1),
- (25S)-spirostan-1 $\beta$ ,3 $\beta$ -diol (figure 24-2),
- 5 $\beta$ -spirost-25(27)-en-1 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -tetrol (figure 24-5),
- (25S)-spirostan-1 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -tetrol (figure 24-6),
- 5 $\beta$ -spirost-25(27)-en-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -pentol (figure 24-7),
- (25S)-spirostan-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -pentol (figure 24-8).

Ces mêmes travaux ont aussi permis d'identifier deux nouvelles sapogénines spirostanol et quatre nouvelles saponines, provenant des racines et des rhizomes de *Convallaria majalis*. Les deux nouvelles sapogénines spirostanol ont été nommées comme suit :

- 5 $\beta$ -spirost-25(27)-en-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,5 $\beta$ -tetrol (figure 24-3),
- (25S)-spirostan-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,5 $\beta$ -tetrol (figure 24-4)

Les quatre nouvelles saponines ont été identifiées comme étant des pentahydroxy-5-O-glycosides.

Leurs noms complets sont les suivants :

- 5 $\beta$ -spirost-25(27)-en-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -pentol 5-O- $\beta$ -galactopyranoside (figure 24-9),
- 5 $\beta$ -spirost-25(27)-en-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -pentol 5-O- $\beta$ -arabinoside (figure 24-11),
- 5 $\beta$ -(25S)-spirostan-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -pentol 5-O-galactoside (figure 24-10),
- 5 $\beta$ -(25S)-spirostan-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -pentol 5-O-arabinoside (figure 24-12).

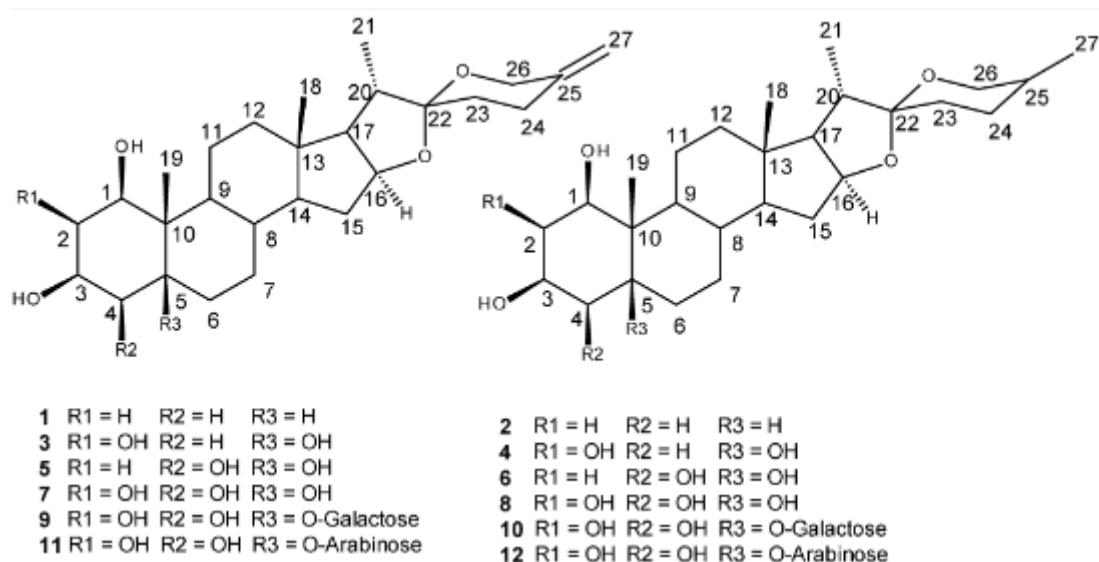


Figure 24 : Structure chimique des sapogénines et des saponines isolées de *Convallaria majalis* (d'après Dabrowska-Balcerzak et al., 2021).

### III. Utilisation et propriétés

#### 1. Médecine traditionnelle

*Convallaria majalis* est utilisée depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle pour lutter contre les douleurs liées aux rhumatismes et pour les troubles cardiaques (Garland 1885). Cette plante est connue pour être diurétique par irritation de l'épithélium rénal, elle a été utilisée dans le traitement de la coqueluche, de la migraine, de l'épilepsie et en tant que purgatif.

#### 2. Action cardiotonique

La matière première de la plante est utilisée depuis longtemps et un certain nombre de médicaments ont été produits puis améliorés sur sa base, dont le médicament "Corglycon<sup>ND</sup>" produit par LLC "Pilot". Celui-ci est utilisé en Russie en cas d'insuffisance cardiaque, de tachycardie supraventriculaire ou encore de flutter auriculaire (Khanin *et al.* 2016). Le flutter auriculaire se définit comme l'apparition d'un rythme auriculaire rapide et régulier secondaire à un circuit de ré-entrée situé dans l'oreillette droite. Les symptômes associés à ce flutter sont des palpitations et parfois de l'asthénie, une intolérance à l'effort, une dyspnée et une syncope.

### 3. Action diurétique

Une étude menée par Lateef *et al.* (2010) avait pour objectif d'évaluer l'effet de *Convallaria majalis* sur les reins. L'effet diurétique est plus important dans les fleurs fraîches que dans le reste de la plante (Demir *et al.* 2022).

Les maladies rénales conduisent à des changements du taux de filtration glomérulaire. Les paramètres sanguins utilisés pour évaluer le fonctionnement du rein sont l'urée et la créatinine. Dans l'étude de Lateef *et al.* (2010), l'effet du muguet a été examiné sur l'acide urique et la créatinine sériques, en administrant par voie orale un extrait alcoolique à 70% de *Convallaria majalis* (10 et 50 mg/kg) mélangé à de la simvastatine (20 mg/kg), du diméthylsulfoxyde à 0,05% (DMSO, 1 ml/kg) et de l'eau distillée (1 ml/kg) à des lapins classés en trois groupes (positifs, négatifs et témoins), pendant 14 jours consécutifs, une fois par jour.

Sur les deux doses testées, celle de 10 mg/kg d'extrait de *Convallaria majalis* a conduit à une baisse significative de la concentration plasmatique en acide urique mais n'a pas eu d'effet sur la créatininémie (Lateef *et al.* 2010).

### 4. Activité anticancéreuse

La cytotoxicité de différents composés isolés par Matsuo *et al.* (2017) a été évaluée contre des cellules de leucémie promyélocytaire humaine HL-60, des cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain A549 et des lignées cellulaires de carcinome squameux oral humain HSC-4 et HSC-2. Parmi ceux-ci, le (25S)-spirost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -d-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -d-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -d-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -d-galactopyranoside (figure 24-1) a présenté une activité cytotoxique contre les cellules HL-60, A549, HSC-4 et HSC-2 avec des valeurs IC50 allant de 0,96 à 3,15  $\mu$ M.

Le glycoside de furostanol, (25S)-26-[[ $\beta$ -d-glucopyranosyl]oxy]-22 $\alpha$ -hydroxyfurost-5-en-3 $\beta$ -yl O- $\beta$ -d-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -d-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -d-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -d-galactopyranoside (figure 24-2), était cytotoxique pour les lignées cellulaires adhérentes des cellules A549, HSC-4 et HSC-2 avec des valeurs IC50 de 2,97; 11,04 et 8,25  $\mu$ M/mL, respectivement. Le lycotétroside de spirostanol (figure 25-1) a provoqué la mort cellulaire nécrotique des cellules A549 de manière dose-dépendante. Par ailleurs, le lycotétroside de furostanol (figure 25-2) a induit la mort cellulaire apoptotique dans les cellules A549 de manière temps-dépendante, comme l'ont montré les observations morphologiques et les analyses de cytométrie de flux (Matsuo *et al.* 2017).

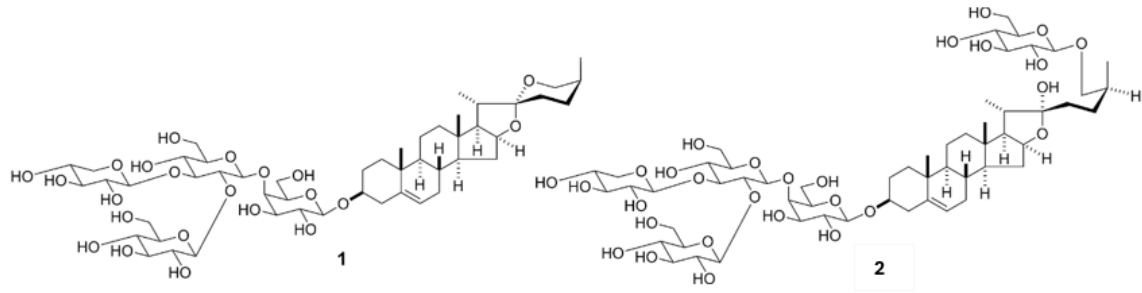


Figure 25 : Structure chimique du lycotétroside de spirostanol (1) et du lycotétroside de furostanol (2) (d'après Matsuo et al., 2017).

Une autre étude menée par Zhang *et al.* (2020) a montré que la convallatoxine favorise l'apoptose et inhibe la prolifération et l'angiogenèse dans le cancer colorectal, chez l'homme. Les travaux ont montré que la convallatoxine réduisait la viabilité des lignées de cancer colorectal. En outre, la convallatoxine a réduit l'expression de la p-STAT3 (protéine Signal Transducer and Activators of Transcription) via les voies JAK1, JAK2 (Janus like kinase) et Src (proto-oncogène codant les tyrosines kinases) et a inhibé la phosphorylation de la sérine-727 de STAT3 via les voies PI3K-AKT-mTOR-STAT3, dans les cellules cancéreuses colorectales de l'homme (figure 26). Il est intéressant de noter qu'une diaphonie entre mTOR et JAK2 a été mise en évidence dans les voies mTOR/STAT3 et JAK/STAT3, qui régulent ensemble l'activation de STAT3 et dans laquelle la convallatoxine joue un rôle.

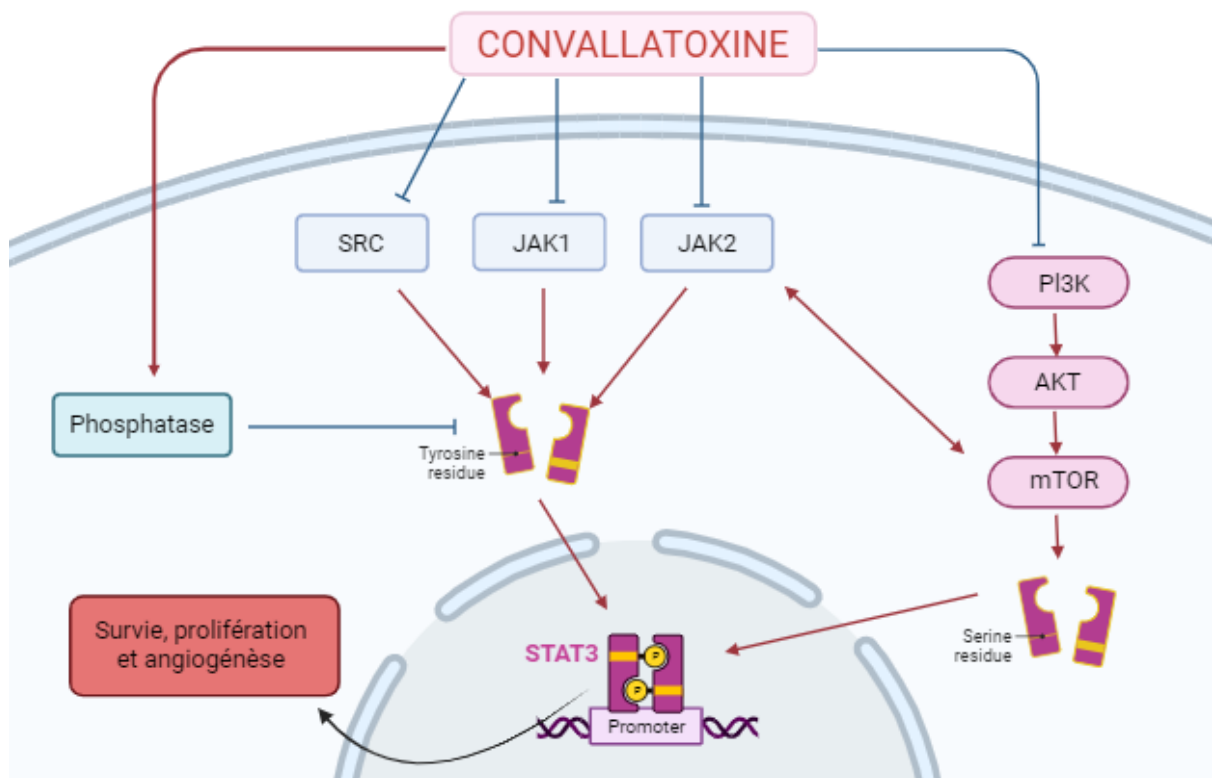


Figure 26 : Action de la convallatoxine dans l'activation de STAT3 (d'après Zhang et al. 2020).

Les protéines STAT (signal transducers and activators of transcription), en violet sur le schéma, sont des facteurs de transcription cytoplasmiques latents, initialement découverts en tant que facteurs de réponse à la phase aiguë (Akira *et al.*, 1994). STAT3, un membre de la famille STAT, est un facteur de transcription oncogène associé à la survie cellulaire, à la prolifération, aux métastases et à l'angiogénèse (Aggarwal *et al.* 2006). En outre, les principaux sites de phosphorylation de STAT3 comprennent les résidus tyrosine et sérine aux positions 705 et 727, en jaune sur le schéma, situés dans le domaine de transactivation (Aggarwal *et al.* 2009). Dans des conditions normales, l'activation de STAT3 est étroitement régulée par la présence ou l'absence de ligands polypeptidiques liés à son récepteur. Dans les cellules cancéreuses, STAT3 activé subit une homodimérisation induite par la phosphorylation, ce qui entraîne une translocation nucléaire, une liaison à l'ADN et la transcription ultérieure des gènes modifiés.

La convallatoxine a aussi régulé à la baisse l'expression de gènes cibles impliqués dans la survie cellulaire (Survivin, Bcl-xl, Bcl-2), la prolifération (Cyclin D1), la métastase (MMP-9) et l'angiogénèse (VEGF). Il a été constaté que la convallatoxine inhibe la migration et l'invasion des cellules endothéliales, ainsi que la prolifération de cellules cancéreuses colorectales (figure 27). Enfin, les observations *in vivo* ont été confirmées par l'activité antitumorale de la convallatoxine dans un modèle de xénogreffe murine (Zhang *et al.* 2020).

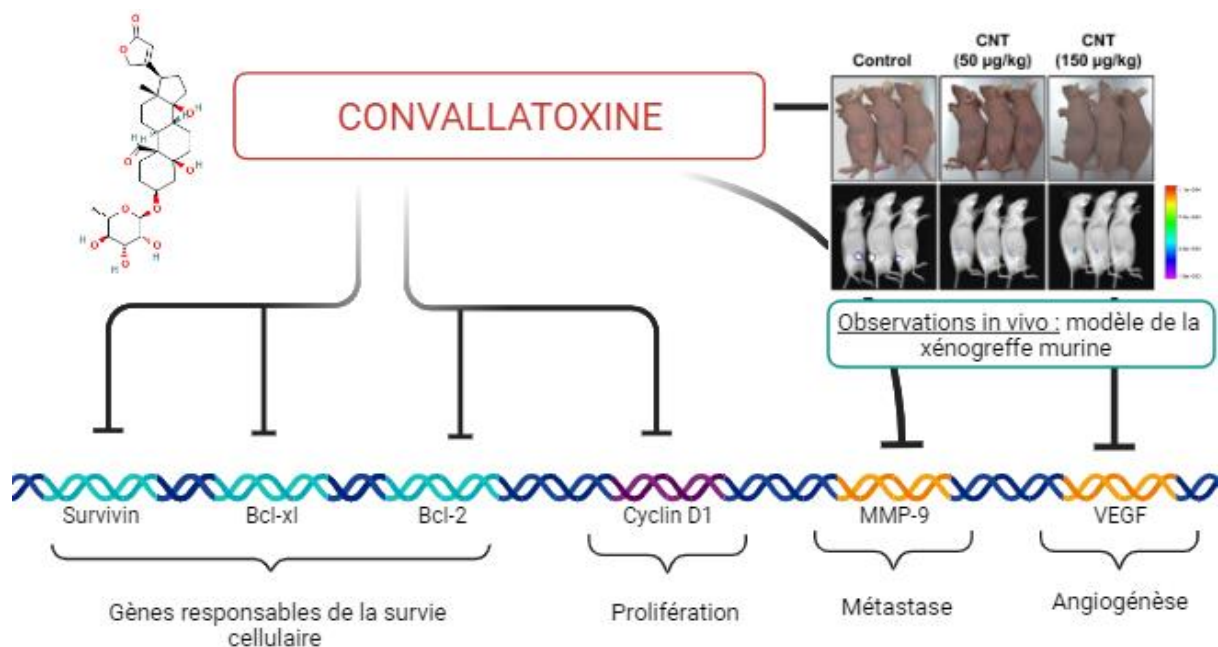


Figure 27 : Activité antitumorale de la convallatoxine (d'après Zhang *et al.*, 2020).

## IV. Toxicité

Toutes les parties de la plante sont considérées comme toxiques. Les glycosides cardiaques provoquent une toxicité de type digitalique, tandis que les saponines sont responsables de troubles digestifs (Welsh *et al.* 2014).

### 1. Fréquence d'intoxication

Au cours de la période 2002-2006, le centre antipoison pour animaux de la Société américaine pour la prévention de la cruauté envers les animaux (ASPCA APCC) a reçu 11 rapports de suspicion de toxicose à *Convallaria majalis*. Une étude menée par Moxley *et al.* (1989) rapporte aussi le cas d'une intoxication au muguet fatale, chez un chien (Moxley *et al.* 1989). Un autre cas a été décrit plus récemment par Atkinson *et al.* (2008) chez un chien. Ce rapport de cas décrit les signes cliniques, la pathophysiologie et le traitement réussi d'un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré à l'aide d'une stimulation transthoracique non invasive et de la mise en place d'un stimulateur cardiaque transveineux permanent, chez un chien présumé avoir ingéré du *Convallaria majalis* (Atkinson *et al.* 2008). Chez les animaux de compagnie, les intoxications au muguet sont, le plus souvent, rapidement létales à cause des désordres cardiaques causés par les molécules toxiques de la plante.

Chez les vétérinaires ruraux, l'intoxication au muguet et aux autres plantes toxiques est d'importance majeure étant donné que les animaux de rente y sont exposés lors des pâturages et transhumances (Stegelmeier *et al.* 2020). Un cas d'intoxication chez un bouc Angora adulte en Nouvelle Zélande a été décrit par Gibb et Taylor (1987). Le bouc a été présenté avec les symptômes suivants : vomissements, ataxie, dépression, salivation excessive, faible motricité ruminale et hypothermie. Les vomissements étaient spectaculaires et les auteurs y ont retrouvé des restes de végétaux s'apparentant à du muguet (Gibb, Taylor 1987). Peu de cas ont été décrits dans la littérature.

### 2. Circonstances d'intoxication

Le muguet est considéré comme une plante toxique d'importance notoire par les vétérinaires et les médecins, car la consommation d'eau d'un vase contenant cette plante, par les animaux comme par les enfants, a entraîné la mort d'animaux de compagnie (Cortinovic, Caloni 2013). En outre, chez l'homme, en raison de sa ressemblance avec l'ail des Alpes (*Allium victorialis*), une fleur sauvage comestible, des cas d'intoxication alimentaire dus à la consommation de muguet ont été signalés occasionnellement au Japon (Goto *et al.*, 2015). Il en va de même pour les feuilles d'ail sauvage ou ail des ours (*Allium ursinum*) qui peuvent être confondues avec des feuilles de muguet en

Europe (Davanzo *et al.* 2011; Vončina, Baričević, Brvar 2014). Bien que les dommages graves dus à la consommation de muguet soient rares chez les adultes (Alexandre *et al.* 2012), il a été signalé qu'il s'agissait de la source la plus fréquente d'empoisonnement par les plantes chez les enfants en Finlande (Lamminpää, Kinos 1996).

### 3. Mécanisme d'intoxication

Les glycosides du muguet ont le même mode d'action que ceux de la digitale pourpre. La toxicité se manifeste donc par une inhibition des canaux  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-dépendants induisant l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire. Pour ces raisons, le muguet était autrefois utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la fenêtre thérapeutique étant étroite et la toxicité fréquente, cette utilisation a été abandonnée.

### 4. Doses toxiques

Les centres antipoison français considèrent que l'ingestion de 5 baies ou de 2 feuilles ou de 2 tiges suffit à provoquer une intoxication sévère pouvant être mortelle chez l'homme adulte (Alexandre *et al.* 2012). Chez les animaux, la dose toxique est mal connue mais l'ingestion d'une seule tige avec feuilles et sans fleur chez des animaux de petit format est considérée comme une situation d'urgence d'après le CAPAE Ouest (Centre Antipoison Animal et Environnemental).

D'après le CAPAE Ouest, les DL50 de la convallatoxine sont les suivantes :

- 3,65 mg/kg chez le chat,
- 50 mg/kg chez le cochon d'Inde,
- 2 g/kg chez la souris.



## V. Diagnostic et traitement

### 1. Diagnostic

#### a. Symptômes

Les troubles débutent entre 15 minutes et 6 heures après l'ingestion de la plante. En premier, des troubles digestifs sont observés car les glycosides cardiaques ont une action irritante sur la muqueuse gastro-intestinale. Ils se manifestent sous la forme de vomissements répétés associés à de la salivation. De la diarrhée, parfois hémorragique, accompagnée de douleurs abdominales peut être observée. Une polyurie est parfois relevée.

Après les troubles digestifs, des troubles nerveux peuvent apparaître. Ils se caractérisent par des convulsions, des mouvements incoordonnés et des tremblements. En fin d'évolution, l'abattement et la prostration sont des signes courants.

Ces glycosides sont également à l'origine d'un large panel de modifications cardiaques telles que la bradycardie, l'arythmie, la fibrillation ventriculaire *etc.* pouvant être mortels. Ces signes cardiaques apparaissent généralement en dernier. A l'auscultation, il est possible de déceler une bradycardie et des troubles du rythme. Ce point est central car il entraîne une défaillance organique multiple.

#### b. Modifications biologiques

Des désordres électrolytiques sont observables. Une hyperkaliémie peut être relevée à la suite de l'inhibition de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase qui entraîne une augmentation du calcium extracellulaire. La présence d'une hyperkaliémie au stade initial de l'intoxication aggrave le pronostic. Les concentrations sériques de potassium ont une importance pronostique, comme lors de l'intoxication à la digoxine : une valeur de kaliémie supérieure à 4,5 mmol/L sera un facteur pronostic négatif (Radenkova-Saeva, Atanasov 2014).

### 2. Traitement

La plupart du temps, les doses ingérées sont en dessous du niveau de toxicité. Les patients ne nécessitent donc qu'une surveillance à la maison. L'hospitalisation est requise en cas d'ingestion d'une quantité importante de plante (à partir de plus de 2-3 feuilles ou d'une poignée de baies) avec une surveillance continue pendant au moins 24 heures, un dosage de la concentration sérique de digoxine et un contrôle de la kaliémie.

#### *a. Vomissements et lavage gastrique*

Une décontamination gastrique avec du charbon activé peut être envisagée dans le cas où le patient n'aurait pas encore vomi. Chez l'adulte, on administre une dose de 50 g de charbon activé par voie orale le plus rapidement possible après l'ingestion.

#### *b. Traitement symptomatique*

La prise en charge des troubles digestifs repose généralement sur des traitements symptomatiques. En présence de vomissements, il faut être particulièrement vigilant à la compensation des pertes électrolytiques et à la réhydratation. Il est nécessaire de perfuser le patient et de porter une attention particulière à l'évolution de la kaliémie (Cordier 2012). L'administration de calcium est contre-indiquée car elle risque d'aggraver les troubles cardiaques (Lapostolle 2013).

Les troubles cardiovasculaires nécessitent une prise en charge spécifique (atropine, stimulation cardiaque et médicaments antiarythmiques). Chez les animaux de compagnie, la bradycardie et les blocs auriculo-ventriculaires peuvent être pris en charge avec de l'atropine (0,05 à 0,1 mg/kg chez le chien, 0,02 à 0,04 mg/kg chez le chat par voie IV) ou du glycopyrrolate (Robinul<sup>ND</sup>, 0,01 mg/kg toutes les 6 heures chez le chien et le chat). Cette molécule a moins d'effets secondaires que l'atropine ainsi qu'une durée d'action supérieure. La tachycardie est traitée avec de la lidocaïne (Xylocard<sup>ND</sup>, IV lente, 2-4 mg/kg chez le chien, 0,5 mg/kg chez le chat) mais cette molécule est contre-indiquée en présence de blocs auriculoventriculaires.

Chez l'homme, l'atropine peut être administrée sous forme de bolus répétés par voie intraveineuse à la dose de 0,5 à 1 mg. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 3 mg, le risque d'encéphalopathie anticholinergique devenant alors non négligeable. Celle-ci se manifeste par des troubles nerveux (confusion chez l'homme, agitation, tremblement des extrémités, hyperréflexie, coma, convulsions), accompagnés de troubles neuro-végétatifs (tachycardie sinusale, rétention urinaire, sécheresse des muqueuses) (Mégarbane, Benyamina, Baud 2002).

En cas de convulsions chez les animaux, il sera nécessaire d'administrer du diazépam (Valium<sup>ND</sup>) à la dose de 0,5 à 2 mg/kg par voie intraveineuse ou intrarectale.

#### *c. Stimulation cardiaque*

Dans le cas où la bradycardie résiste à l'administration d'atropine, il est nécessaire de mettre en place un traitement basé sur les anticorps antidigitaliques (Digifab<sup>ND</sup>). Si l'antidote n'est pas disponible ou trop cher, d'autres solutions existent. Il est possible de mettre en place un stimulateur

cardiaque temporaire. En cas de fibrillation auriculaire, une cardioversion à faible énergie peut être réalisée.

Le sulfate de magnésium peut être utilisé en tant qu'antiarythmique lors d'une intoxication aux digitaliques ou avec des substances ayant une action *digitalis-like*, mais son utilisation à dose thérapeutique n'est pas recommandée en première intention, car son mode d'action est mal connu. De plus, son utilisation est contre-indiquée en cas de troubles de la conduction. Les effets indésirables sont similaires aux symptômes de l'intoxication aux digitaliques (Raphaël, Raphaël, Safrano 2005).

L'utilisation d'anti-arythmiques est déconseillée et peut être dangereuse en raison du risque d'aggravation du bloc atrio-ventriculaire (Pautas *et al.* 2012).

Chez l'homme, différents stimulateurs cardiaques peuvent être mis en place : l'entraînement électrosystolique externe (EES), réservé aux bradycardies sévères chez l'homme. Ce stimulateur a été développé majoritairement par le professeur Paul Zoll, cardiologue à Boston, qui a réalisé l'appareil selon les schémas de Bidon et Roche (1950). Dans le cas de l'intoxication digitalique, cet appareil est utilisé uniquement si la bradycardie sévère ne répond pas à l'atropine et que les fragments Fab (anticorps antidigitaliques) ne sont pas disponibles (Roberts *et al.* 2015).

Le principe est le même que le défibrillateur : deux électrodes sont apposées sur le thorax du patient puis la fréquence optimale de stimulation avec l'intensité minimale efficace est programmée (Leclercq, 2005). Cette méthode est relativement peu utilisée en France à cause de la douleur qu'elle peut induire au niveau des muscles thoraciques. Des analgésiques peuvent être utilisés pour atténuer la douleur du patient.

Il existe aussi des stimulateurs cardiaques transveineux dont l'extrémité de la sonde est logée dans l'apex du ventricule droit. Cette sonde est insérée par abord veineux (veine jugulaire, veine sous-clavière ou artère fémorale). Cependant, cette technique comporte des risques : échec de l'abord veineux, hémithorax, pneumothorax, infection *etc* (El Azzouzi, 2012).

#### *d. Anticorps antidigitaliques*

Pour lier les glycosides cardiaques et réduire les concentrations actives, l'utilisation de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine a été proposée dans de nombreuses publications lors d'intoxication grave aux glycosides (Eddleston, Rajapakse, Jayalath 2000). Les indications étaient les mêmes que pour l'intoxication à la digitaline (Antman *et al.* 1990).

## VI. Cas clinique d'intoxication probable au muguet chez un chien

Un cas clinique concernant un chien Beagle mâle castré de 2 ans pesant 17,8 kg et présenté au service des urgences de l'Université vétérinaire du Missouri pour bradycardie, vomissements et léthargie.

Les antécédents initiaux ne suggèrent pas que le chien ait eu accès à des plantes cardiotoxiques connues. Cependant, *Convallaria majalis*, qui contient des glycosides cardiaques, a été identifié dans l'environnement du chien et le sérum du chien contenait de la digoxine ou un composé à réaction immunologique croisée. La réactivité croisée du dosage de la digoxine avec d'autres hétérosides cardiotoniques et leurs métabolites a été étudiée et est résumée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Réactivité croisée du dosage de la digoxine avec d'autres hétérosides cardiaques et leurs métabolites (d'après ThermoScientific, 2018).

Composé	Concentration testée (ng/mL)	Pourcentage de réactivité croisée
Digoxygénine	50	3,6
Digoxygénine bis-digitoxoside	5	108,0
Digoxygénine mono-digitoxoside	5	82
Digitoxine	50	4,4
Digitoxigénine	500	0,7
D-(+)-Digitoxose	10 000	0
Gitoxine	150	0,5

À l'examen clinique, le chien était bradycarde (24 battements par minute) avec des pouls fémoraux forts et synchrones. Aucun souffle cardiaque n'a été entendu. Le chien était abattu, mais ambulateur et capable de répondre aux stimuli visuels. Un signe de flot a été relevé dans l'abdomen. Le chien était en polypnée. Le reste de l'examen physique était sans anomalie particulière. La tension artérielle systolique et diastolique était de 131/99 mmHg, mesurée par un instrument oscillométrique.

Une fluidothérapie intraveineuse a été mise en place avec une solution d'électrolytes équilibrée (NaCl 0,9% à 2,5 mL/kg/heure).

Un électrocardiogramme a révélé un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré ne répondant pas à l'atropine (0,02 mg/kg IV répété une seconde fois). Les complexes QRS étaient larges et de conformation anormale, ce qui correspond à une dépolarisation d'origine ventriculaire. Il n'y avait pas d'association temporelle entre les ondes P et les complexes QRS. Ces résultats sont donc compatibles avec le diagnostic de bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré.

Les radiographies abdominales et l'examen échographique ont révélé une augmentation du liquide péritonéal, une hépatomégalie modérée et une splénomégalie. L'examen cytologique des liquides ponctionnés de ces organes était sans particularité, et le liquide péritonéal soumis à l'analyse correspondait à un transsudat modifié (protéines totales, 43 g/L [4,3 g/dL] ; 625 cellules nucléées/mL).

Après 10 heures d'hospitalisation, l'état mental du chien s'est détérioré jusqu'à l'obtusion et le chien n'était plus ambulateur. Une stimulation cardiaque temporaire, pendant environ 3 heures, a été réalisée à l'aide d'un système de stimulation transthoracique non invasive disponible dans le commerce. La fréquence de stimulation a été réglée à 100/minute. De l'hydromorphone (agoniste opioïde sélectif des récepteurs  $\mu$  à la dose de 0,1 mg/kg, IV) a été administrée pour l'analgésie. Malgré cela, le chien reste abattu et continue de montrer une diminution des réponses aux stimuli extérieurs. Cette stimulation transthoracique non invasive temporaire est considérée comme une passerelle vers l'implantation d'un stimulateur cardiaque transveineux permanent. Douze heures après l'admission, un système de stimulation à double chambre a été placé chirurgicalement via une veinotomie jugulaire droite en utilisant un guidage fluoroscopique et une technique standard (Moïse, 1999). Le système à double chambre utilisait des sondes auriculaires et ventriculaires séparées capables de détecter et de stimuler leurs chambres respectives. Pendant la période postopératoire immédiate, le système a été réglé pour détecter et stimuler uniquement le ventricule, avec une fréquence de stimulation ventriculaire de 100 battements/minute.

Le chien s'est remis de l'intervention sans complication. L'évaluation du pacemaker 24 heures après l'opération a confirmé son bon fonctionnement et un ECG a révélé que le chien avait un rythme sinusal normal et que le système du pacemaker était correctement inhibé. Le chien a quitté l'hôpital 48 heures après l'implantation du pacemaker. Au contrôle dix jours après l'intoxication, la digoxine n'était pas détectée dans le sérum et l'ECG indiquait que le chien avait retrouvé un rythme sinusal normal. Il s'agit de la première prise en charge réussie d'une toxicose à *Convallaria majalis* chez un chien (Atkinson *et al.* 2008).

### Chapitre 3 : L'adonis (*Adonis vernalis* L.)

#### **I. Description et répartition**

Les plantes du genre *Adonis* sont de la famille des *Ranunculaceae*, d'après la classification de Cronquist. Il s'agit de plantes protégées et menacées de disparition. Dans les années 1950, les plantes du genre *Adonis* ont presque disparu du territoire français et elles sont toujours en voie de disparition au cours des années 2000. Cette situation est due à l'utilisation massive d'intrants dans l'agriculture et dans l'espace public. A partir des années 1980, des herbicides moins rémanents ont été utilisés dans un souci écologique, ce qui favorise le développement des adventices et notamment celui de l'adonis. Aujourd'hui, on observe une recrudescence de cette plante qui a provoqué plusieurs cas graves d'intoxications animales en 2018 et 2021 (Respe, décembre 2023). Une des causes possibles de ce phénomène serait les modifications climatiques. En 2020, deux mois de sécheresse (mars et avril) ont été suivis par deux mois de précipitations intenses (mai et juin), ce qui est très favorable au développement des adonis. De plus, en 2020, l'augmentation de la toxicité des adonis a été observée.

*Adonis vernalis*, aussi nommée adonis du printemps, est une petite plante à fleurs jaunes dont la floraison a lieu d'avril à mai. La tige mesure 10 à 30 cm et est glabre. Les feuilles sont herbacées, multifides et à lanières linéaires tandis que les feuilles inférieures sont réduites à des écailles (figure 30). Les pétales sont au nombre de 10 à 15, lancéolés ou oblongs et les sépales sont pubescents. Les carpelles sont obovales, arrondis, pubescents, à bec court recourbé (figure 29) (Tela Botanica, novembre 2023).

*Adonis aestivalis* (figure 28) possède des fleurs rouges, rarement jaunes. Ses pétales sont au nombre de 5 à 10, oblongs, plans et égaux. La floraison a lieu de mai à juillet. Les sépales sont situés contre les pétales et sont glabres. La tige mesure 20 à 40 cm et est glabre ou légèrement pubescente à sa base. Les feuilles sont multifides. Les anthères sont d'une couleur violet foncé et l'épi fructifère est oblong à cylindrique. Les carpelles sont glabres, avec un bord supérieur muni à la base d'une dent aiguë. La racine annuelle est fibreuse (Tela Botanica, novembre 2023).

*Adonis vernalis* est retrouvée dans les pâturages secs, notamment dans les Cévennes (cause de Sauveterre, cause Méjean, cause Noir et Larzac) et en Alsace en France. On la retrouve dans le centre et le sud-est de l'Europe ainsi qu'en Espagne. *Adonis aestivalis* est présente dans les champs en été et notamment dans les cultures de luzerne (Tela Botanica, novembre 2023).



Figure 28 : Photographie des pétales et du fruit d'Adonis aestivalis (d'après Gilbert Gault) (en bas à droite).

Figure 29 : Photographie du fruit d'Adonis vernalis (d'après Gilbert Gault) (en haut à droite).

Figure 30 : Dessin d'Adonis vernalis (d'après Roques, 1821) (à gauche).

## II. Composants chimiques

*Adonis vernalis* contient plus de 120 composés chimiques ; la principale famille de composés pharmacologiquement actifs est celle des glycosides cardiaques (cardénolides), qui sont au nombre de 30 chez cette plante. Les principaux composés sont les adonotoxines (15%-20%), une forme isomérique de la convallatoxine, la cymarine (K-Strophanthine- $\alpha$ ), le strophanthidol (figure 31) (Shang *et al.* 2019).

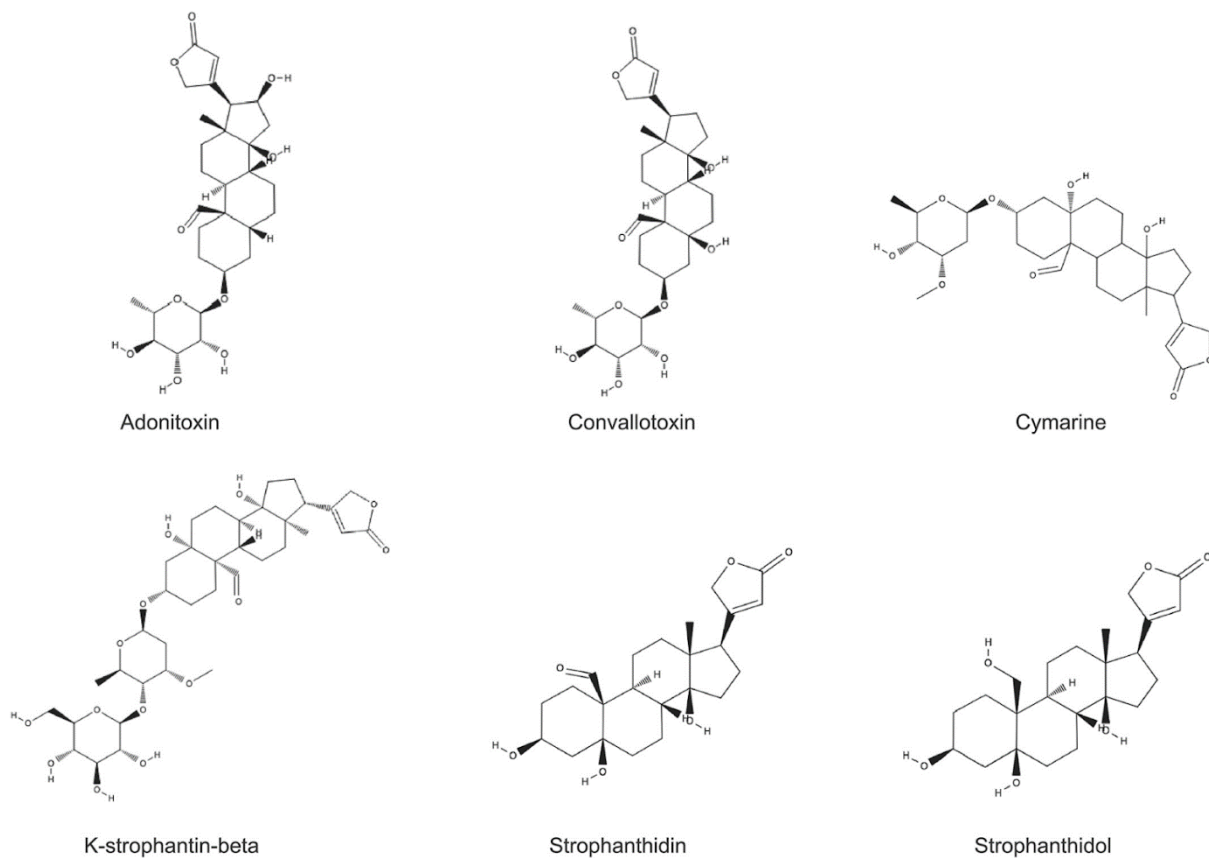
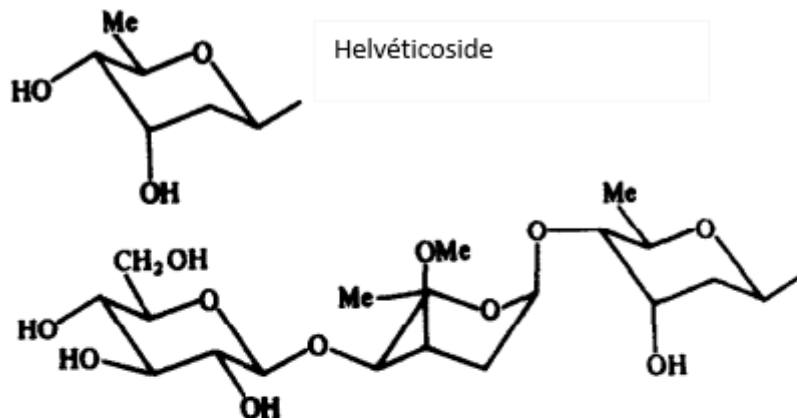
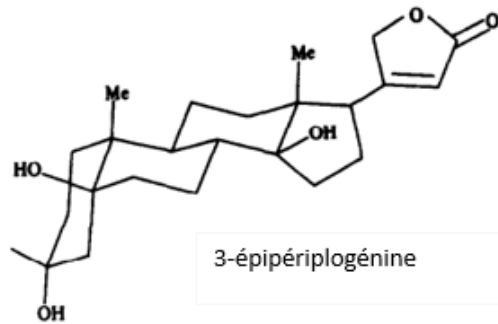


Figure 31 : Structure chimique des principaux glycosides d'*Adonis vernalis* (d'après Shang *et al.*, 2019).

*Adonis aestivalis* contient des cardénolides, principalement l'aglycone de la strophanthidine (Woods *et al.* 2007; 2011). Quatre autres cardénolides ont été isolés pour la première fois par Kopp *et al.* (1992) à partir des parties aériennes d'*Adonis aestivalis*. Ces composés ont été identifiés (figure 32) :

- 3-épipériplogénine,
- Helvéticoside,
- Strophanthidine-3-O-beta-D-digitoxosido-alpha-L-cymarosido-beta-D-glucoside,
- Strophanthidine-3-O-beta-D-digitoxosido-beta-D-digoxosidebeta-D-diginosido-beta-D-glucoside, l'aglycone de la strophanthidine (Kopp *et al.* 1992).





Strophanthidine-3-O-beta-D-digitoxosido-alpha-L-cymarosido-beta-D-glucoside

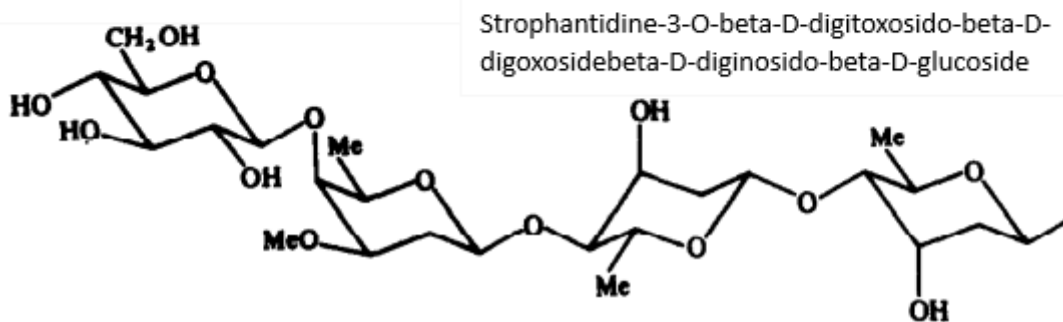


Figure 32 : Structures chimiques des quatre cardénolides isolés (d'après Kopp et al., 1992).

L'étude chimique de Kubo *et al.* (2012) portant sur des graines d'*Adonis aestivalis* a permis d'isoler un nouveau cardénolide (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ -tetrahydroxycard-20,22-énolide) (figure 33-1), deux nouveaux glycosides (figure 33-2 et 33-3), un nouvel hexaglycoside de strophanthidine (figure 33-4), ainsi qu'un composé connu, la strophanthidine 3-O- $\beta$ -Dglucopyranoside (figure 33-5) (Kubo *et al.* 2012).

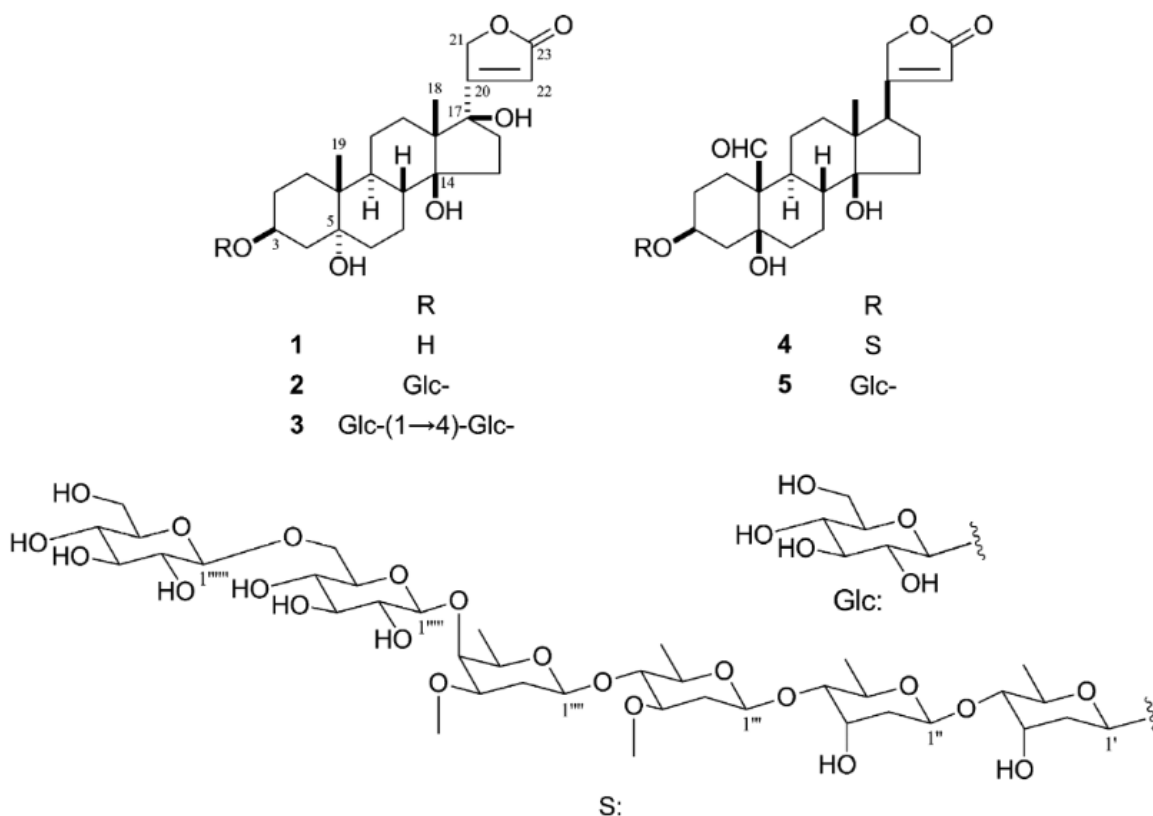


Figure 33 : Structure chimique des nouvelles molécules isolées dans les graines d'*Adonis aestivalis* (d'après Kubo *et al.*, 2012).

1. 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ -tetrahydroxycard-20,22-énolide
2. 3 $\beta$ -[(O- $\beta$ -D-glucopyranosyl) oxy]-5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ trihydroxycard-20 (22)-énolide
3. 3 $\beta$ -[(O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1→4)-O- $\beta$ -Dglucopyranosyl)oxy]-5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ -trihydroxycard-20 (22)-énolide
4. Strophanthidine 3-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1→ 6)- O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 → 4)-O- $\beta$ -D-diginopyranosyl-(1 → 4)- O- $\beta$ -D-oleandropyranosyl-(1 → 4)-O- $\beta$ -D-digitoxopyranosyl-(1→4)- $\beta$ -D-digitoxopyranoside
5. Strophanthidine 3-O- $\beta$ -Dglucopyranoside

Les caroténoïdes et leurs esters d'acides gras ont été étudiés dans les pétales d'*Adonis aestivalis*. Deux composés, la (3S,3'S)-astaxanthine et la (3S)-adonirubine, ont été identifiés comme les principaux composants (Maoka *et al.* 2011).

Selon Mohadjerani *et al.* (2014), les espèces d'*Adonis* sont aussi riches en métabolites secondaires, notamment des flavonoïdes, des cardénolides et des glycosides phénoliques (Mohadjerani, Tavakoli, Hosseinzadeh 2014). L'acide linoléique (45,83%) et l'acide oléique (47,54%) sont les acides gras les plus abondants dans les feuilles et les tiges, respectivement.

### III. Utilisation et propriétés de la plante

#### 1. Utilisation traditionnelle

Les extraits de la plante ont été utilisés pour la première fois dans la médecine en tant que stimulants cardiaques en 1879. Ils ont ensuite été utilisés mélangés à du bromure de sodium (ou de potassium) ou à de la codéine pour traiter des formes légères d'épilepsie et de maladies cardiaques (Shang *et al.* 2019).

Les infusions d'*Adonis aestivalis* ont été utilisées comme diurétique, spasmolytique, somnifère et antitussif. Les espèces d'*Adonis* sont utilisées pour créer des médicaments destinés à stimuler la fonction cardiaque. La substance utilisée est similaire à celle de la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*) et sont souvent prescrits à la place de cette dernière, afin d'éviter les effets à long terme des médicaments dérivés de la digitale (Vermeulen, 1998 ; Al-quran, 2008).

Il a été établi que les fleurs de certaines espèces d'*Adonis*, comme *Adonis aestivalis*, contiennent de l'astaxanthine comme pigment majeur. Selon Neamtu *et al.* (1966), plus de 80% des pigments totaux d'*Adonis aestivalis* sont de l'astaxanthine, principalement sous forme d'ester. Les résultats de cette étude suggèrent que cette fleur pourrait être utilisée chez les salmonidés comme source de pigments (Neamtu *et al.*, 1966).

#### 2. Activité antibactérienne

Une étude menée par Kaharan *et al.* (2022) s'est intéressée à l'activité antibactérienne des différentes espèces d'*Adonis*. Les résultats des essais de diffusion en disque montrent que tous les extraits méthanoliques de feuilles ont inhibé la croissance de *Candida parapsilosis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. Cependant, seules deux espèces (*Adonis aleppica* et *Adonis vologensis*) ont montré une activité contre *Klebsiella pneumoniae*. D'après ces résultats, les extraits de feuilles étaient plus efficaces contre les bactéries Gram-positives que contre les bactéries Gram-négatives et les levures. Cela est dû à la différence de structure de la paroi cellulaire des bactéries Gram-négatives (couche de LPS) (Karahana *et al.* 2022).

#### 3. Activité acaricide

Dans les travaux de Tavassoli *et al.* (2012), les extraits de *Consolida orientalis* et *Adonis vernalis* ont montré des effets acaricides considérables sur les groupes de tiques traités par rapport au groupe témoin *in vitro* ( $p < 0,05\%$ ). Le taux d'éclosion des œufs de *Rhipicephalus bursa* exposés aux concentrations les plus élevées d'extraits de *Consolida orientalis* et d'*Adonis vernalis* était de 30% et 34% respectivement, tandis que le taux d'éclosion des œufs de *Hyalomma anatolicum anatolicum*

exposés aux mêmes concentrations d'extraits était nul. Les effets des différentes concentrations d'extraits sur le stade larvaire des tiques dépendent de la dose et du temps (Tavassoli *et al.* 2012).

#### 4. Activité antilithiasique

L'étude menée par Parameshwar *et al.* (2011) s'oriente vers l'activité antilithiasique d'extraits de feuilles séchées et de poudre de racines d'*Adonis aestivalis* L. L'étude s'est concentrée sur l'estimation de l'excrétion de calcium, d'oxalate, de phosphate et de magnésium dans l'urine de rats. À la suite de l'administration d'extraits d'*Adonis*, une baisse significative de la concentration en calcium et en oxalate a été observée dans les urines, ce qui suggère que l'extrait a une activité antilithiatique (Parameshwar *et al.* 2011).

#### 5. Activité cytotoxique

Un cardénolide isolé à partir des graines d'*Adonis aestivalis*, le 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ -tétrahydroxycard-20,22-énolide (figure 34-1), a été testé sur des cellules néoplasiques HSC-2, HSC-3, HSC-4 et HL60, ainsi que contre les lignées cellulaires normales HGF, HPLF et HPC. Deux glycosides dérivant de ce cardénolide (figure 34-2 et 34-3), un hexaglycoside de strophanthidine (figure 34-4) et un composé connu, la strophanthidine 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (figure 34-5) ont également été testés.

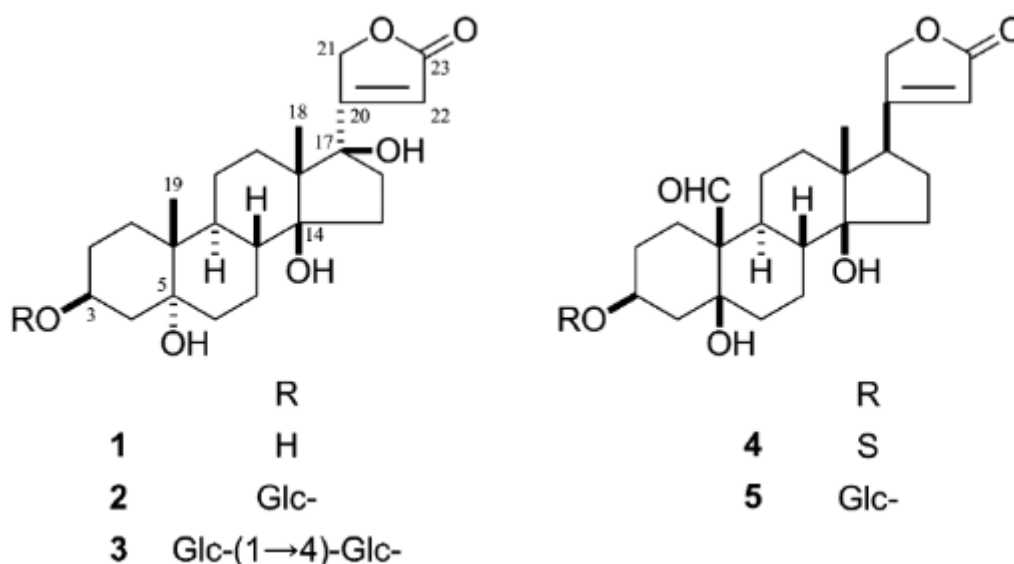


Figure 34 : Structure chimique des molécules testées sur des cellules néoplasiques (d'après Kubo *et al.*, 2012). (1) 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ -tétrahydroxycard-20,22-énolide, (2) et (3) glycosides de (1), (4) hexaglycoside de strophanthidine, (5) strophanthidine 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside.

Trois des cinq composés cardénolides isolés à partir des graines d'*Adonis aestivalis* ont présenté une cytotoxicité sélective pour les lignées cellulaires tumorales malignes. Bien que les observations morphologiques de la mort des cellules HL-60 et HSC-2 aient révélé des changements caractéristiques de l'apoptose, ni la dégradation de l'ADN ni l'activation des caspases n'ont été observées dans ces cellules, ce qui montre que ces composés peuvent déclencher une mort cellulaire apoptotique, indépendante de la caspase-3, dans les cellules HL-60 et HSC-2 (Kubo *et al.* 2012).

#### IV. Toxicité

Toutes les parties de la plante sont toxiques, notamment les feuilles. *Adonis aestivalis* a des concentrations de glycosides cardiaques inférieures à celles d'*Adonis vernalis*.

L'intoxication avec de l'*Adonis* spp. a été décrite chez le cheval, le veau, le porc, le lapin et le mouton. Chez les chevaux, la dose toxique, lors de consommation de foin contenant de l'*Adonis*, débute à 5-10% d'*Adonis*. Dès que les 15% sont dépassés, on observe des cas mortels chez les équidés. Les doses mortelles indicatives sont de 400 à 500 g chez le mouton de 60 kg et 50 à 500 g chez le cheval (Respe, décembre 2023).

Les animaux sensibles sont principalement les chevaux et autres équidés, suivis des veaux, des ovins, et enfin des porcins. Les bovins adultes semblent être relativement moins sensibles à ce type d'intoxication.

##### 1. Cas d'intoxications chez les ovins

Dans l'étude de Woods *et al.* (2011), des moutons ont été intoxiqués expérimentalement. Ces ovins n'ont pas développé de signes cliniques lorsqu'ils ont reçu une dose correspondant à 1% de poids corporel d'adonis haché (teneur estimée de 11 à 17 ppm de strophanthidine) via une canule ruminale, ou lorsqu'ils ont reçu quotidiennement, pendant deux semaines, 0,2% de leur poids corporel d'adonis par jour. Des examens cardiaques approfondis ont montré des effets fonctionnels cardiaques transitoires. Aucune lésion macroscopique ou microscopique n'a été mise en évidence (Woods *et al.* 2011).

Les effets cardiovasculaires et toxiques d'un extrait hydroalcoolique des parties aériennes d'*Adonis aestivalis* ont été étudiés chez le mouton et la souris par Maham *et al.* (2014). Six moutons mâles ont été anesthésiés avec du pentobarbital de sodium et la pression artérielle a été mesurée à l'aide d'un transducteur relié à l'artère fémorale gauche. La fréquence cardiaque et l'électrocardiogramme ont été enregistrés. Trois doses égales successives (75 mg/kg) d'extrait hydroalcoolique d'*Adonis*

*aestivalis* ont été administrées par voie intraveineuse aux moutons anesthésiés. L'extrait d'*Adonis aestivalis* a induit une bradycardie et une hypotension significatives, chez les moutons. Les diverses anomalies de l'ECG chez les moutons comprenaient l'arythmie sinusale, un intervalle S-T raccourci et déprimé, l'absence d'onde P et une onde T aplatie ou inversée. Des arythmies ventriculaires, des bradyarythmies, des blocs auriculo-ventriculaires, des battements ventriculaires prématurés, des tachycardies ventriculaires et des fibrillations ventriculaires ont également été observés.

La toxicité intrapéritonéale aiguë (DL50) de l'extrait chez la souris était de 2150 mg/kg. Finalement, la bradycardie et les altérations de l'ECG induites par l'extrait pourraient expliquer l'usage traditionnel d'*Adonis aestivalis* dans le traitement de l'insuffisance cardiovasculaire. En effet, ses effets chronotropes ou ECG négatifs, pourraient avoir une importance médicinale prometteuse et potentielle (comme la digoxine) dans la gestion de certaines maladies cardiaques, en particulier dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive qui se manifeste par une altération de la relaxation myocardique ou de la contractilité myocardique (Maham, Sarrafzadeh-Rezaei 2014).

## 2. Cas d'intoxications chez les équidés

Dans plusieurs cas d'intoxication, les chevaux ont présenté une stase gastro-intestinale et une dégénérescence myocardique, après l'ingestion de foin contaminé par *Adonis aestivalis*. La strophanthidine, l'aglycone de plusieurs cardénolides présents dans *Adonis aestivalis*, a été détecté par chromatographie liquide et spectrométrie de masse dans le contenu gastro-intestinal des chevaux intoxiqués (Degen, 1932 ; Kummer, 1952).

Dans un cas clinique mené par Woods *et al.* (2004), trois chevaux ont présenté une distension gazeuse gastro-intestinale après avoir ingéré du foin contaminé. Deux d'entre eux étaient très abattus et ont été euthanasiés un jour après l'apparition des premiers signes cliniques. Le troisième cheval a été euthanasié après quatre jours de traitement médical. L'hémorragie endocardique et la distension gazeuse du tractus gastro-intestinal ont été les seules constatations nécropsiques, chez les deux premiers chevaux. À l'examen microscopique, les deux chevaux présentaient des foyers épars de nécrose myocardique légère et aiguë et une inflammation neutrophile associée à une hémorragie endocardique et épocardique (figure 35). Le troisième cheval, qui a survécu 4 jours, présentait des foyers multifocaux à coalescents et irréguliers de dégénérescence et de nécrose myocardiques aiguës, subaiguës et chroniques. *Adonis aestivalis* a été identifié dans le foin, sans mention de la quantité (Woods *et al.* 2004).

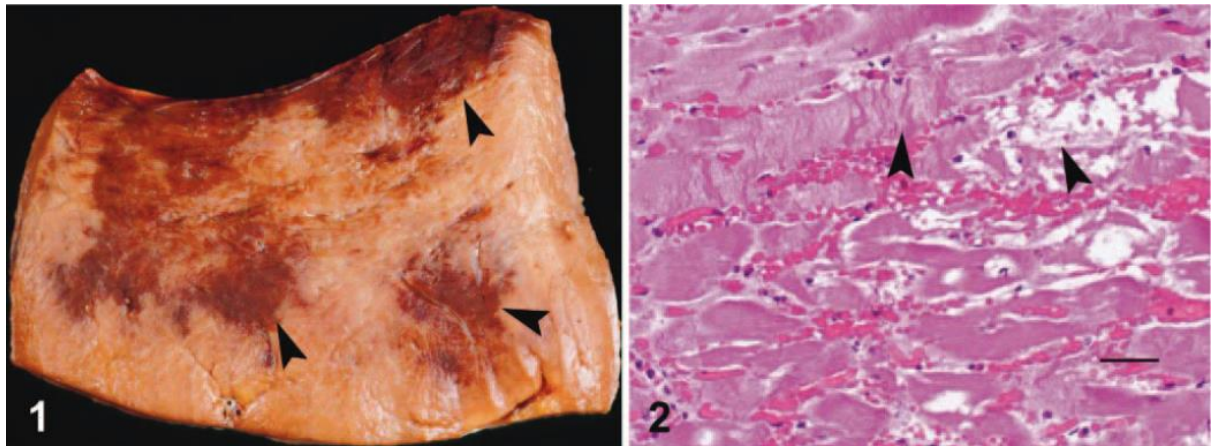


Figure 35 : Images de l'autopsie du ventricule gauche d'un cheval ayant consommé de l'adonis (d'après Woods et al., 2004).

1. Paroi libre du ventricule gauche du troisième cheval intoxiqué. Les foyers sombres (flèches) sont des foyers d'hémorragie, de nécrose et d'effondrement du myocarde. À l'examen macroscopique, les foyers étaient plus importants dans la paroi libre du ventricule gauche et dans le septum.

2. Ventricule gauche. Photomicrographie du ventricule gauche présentant un léger œdème interstitiel, des infiltrats neutrophiles et une nécrose myocardique. Les flèches montrent la nécrose de la bande de contraction et la fragmentation du sarcoplasme. HE. Barre = 100 µm

Plus récemment, en septembre 2021, dans le département du Gard, un cas grave d'intoxication de l'Adonis présent dans du foin a été relevé par le réseau Respe. Sur les 42 chevaux présents dans ce centre équestre, 35 ont été exposés au foin contaminé, 30 ont présenté des symptômes d'intoxication et 14 sont morts. Le tableau clinique se présentait sous la forme d'ataxie associée à de la tachycardie, parfois des convulsions et une prostration marquée. Les quatorze chevaux sont décédés rapidement.

### 3. Cas d'intoxication chez les porcs

L'intoxication par *Adonis aestivalis* subsp. *microcarpa* a été constatée chez le porc. Les travaux de Davies et Whyte (1989) font suite à des rapports faisant état de refus d'alimentation, de vomissements et de décès chez des porcs nourris avec environ 35% de pois dans une porcherie d'Australie-Méridionale. Le criblage des récoltes provenant de la porcherie concernée contenait 17 graines autres que des pois, dont l'*Adonis microcarpa* (œil de faisan), potentiellement toxique, et le *Buglossoides arvensis*, également appelé *Lithospermum arvense*. Trois groupes de quatre porcs en croissance ont été nourris individuellement avec un régime sans légumineuses, avec des graines d'*Adonis microcarpa* administrées à raison de 5,6 g/kg.

Les signes et symptômes d'intoxication chez les porcs ayant consommé des graines d'*Adonis* spp. étaient les suivants : refus de s'alimenter, vomissements, dyspnée et mort. L'autopsie n'a révélé qu'une hémorragie pétéchiale dans les poumons. L'histopathologie a révélé une congestion pulmonaire, une hémorragie bronchiolaire et une nécrose myofibrillaire aiguë par endroits dans le cœur (Davies, Whyte 1989).

#### 4. Cas d'intoxication chez les veaux

Dans une étude de l'USDA (United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Beltsville Area. Germplasm Resources Information Network), quatre veaux de race Holstein d'environ 130 kg et deux veaux de race Jersey d'environ 40 kg ont été nourris pendant, respectivement, 2 semaines et une semaine avec de l'*Adonis aestivalis* moulu via une sonde gastrique. Ces veaux recevaient quotidiennement 0,2 à 1% de leur poids corporel d'*Adonis* spp. par jour et ont présenté des anomalies cardiaques légères et transitoires pendant l'essai alimentaire. Des signes gastro-intestinaux ont été observés chez les veaux. Aucune lésion macroscopique ou microscopique n'a été relevée à l'examen nécropsique (Woods *et al.*, 2007).

#### 5. Cas d'intoxication chez les lapins

L'examen microscopique des tissus de lapins expérimentalement intoxiqués par *Adonis aestivalis* a montré de graves hémorragies, une dégénérescence myocardique et une nécrose des cellules cardiaques, une congestion sévère du foie, un œdème alvéolaire interstitiel étendu, une congestion des artères pulmonaires, de la chromatolyse, de la neurophagie et de la gliose focale dans le cerveau, un gonflement sévère des cellules endothéliales tubulaires, une congestion des glomérules, des coulées hyalines et de la nécrose tubulaire sévère dans les reins, l'hyperplasie papillaire de la couche de mucus et des sécrétions de mucus dans la lumière de l'intestin (Hobbenaghi *et al.*, 2012).

#### 6. Cas d'intoxication chez les hamsters

*Adonis aestivalis*, collectée dans l'Utah (États-Unis) pour l'étude de Stegelmeier *et al.* (2007), a été congelée, lyophilisée, broyée et administrée par gavage à 3 groupes de hamsters syriens à raison de 250 et 500 mg/kg de poids corporel 4 fois par jour pendant 7 jours. Le sérum et les tissus ont été prélevés après l'euthanasie. Il a été démontré que les paramètres cliniques, biochimiques et



histopathologiques du groupe témoin et du groupe ayant reçu la faible dose (250 mg/kg) étaient inchangés. Cependant, le groupe ayant reçu la dose élevée (500 mg/kg) a développé des diarrhées, de l'anorexie et s'est montré réticent à bouger. Les animaux ont présenté des activités sériques en créatine phosphokinase significativement plus élevées, une hyperglycémie, une hyponatrémie légère, une hypercréatinémie et une diminution du rapport azote uréique sanguin/créatinine. Ces animaux présentaient également une gastro-entérite hémorragique étendue à l'autopsie. Tout le tube digestif, de l'estomac au caecum, présentait des lésions parsemées de nécrose et d'hémorragies (Stegelmeier *et al.* 2007).

Le tableau 7 résume ces différentes observations d'intoxications spontanées ou non.

Tableau 7 : Résumé des cas d'intoxication à l'adonis relevés dans la littérature.

Animaux	Composé ingéré	Type d'intoxication	Dose	Symptômes	Source
Trois brebis	Adonis via canules placées dans le rumen	Expérimentale	1% du poids corporel de la brebis	Arythmies sinusales transitoires. Aucune lésion à l'examen post-mortem des brebis.	Woods <i>et al.</i> , 2011
Six béliers	Extrait hydroalcoolique d' <i>Adonis aestivalis</i>	Expérimentale	Trois doses successives de 75 mg/kg de l'extrait administrées par voie intraveineuse aux moutons anesthésiés	Bradycardie et hypotension. Anomalies de l'ECG.	Maham & Sarrafzadeh, 2014
Trois chevaux	Foin contenant de l' <i>Adonis aestivalis</i>	Non expérimentale	Inconnue	Distension gazeuse du tractus gastro-intestinal et hémorragie endocardique.	Woods <i>et al.</i> , 2004
Quatre veaux Holstein et deux veaux Jersiais	Poudre d' <i>Adonis aestivalis</i>	Expérimentale	1% du poids corporel pour les veaux Jersiais pendant 2 semaines 0,2 à 1% du poids corporel des veaux Holstein chaque jour pendant 4 à 5	Légères anomalies cardiaques transitoires. Aucune lésion nécropsique.	Woods <i>et al.</i> , 2007

			semaines		
Chevaux d'un centre hippique dans le Gard	Foin contenant de l' <i>Adonis flammea</i> ou <i>Adonis aestivalis</i>	Non expérimentale	Inconnue	Plusieurs cas mortels.	Respe, consulté le 16/12/2023.
Porcs	Graines d' <i>Adonis aestivalis</i> subsp. <i>microcarpa</i>	Non expérimentale	5,6 g/kg du régime alimentaire	Refus de s'alimenter, vomissements, mortalité	Davies & Whyte, 1989
Lapins	<i>Adonis aestivalis</i>	Expérimentale	Inconnue	Voir partie II. 5.	Hobbenaghi <i>et al.</i> , 2012
Trois groupes de hamsters syriens	<i>Adonis aestivalis</i> congelée, lyophilisée, broyée et administrée par gavage	Expérimentale	250 et 500 mg/kg de poids corporel 4 fois par jour pendant 7 jours	Gastro-entérite hémorragique, anorexie, modifications paramètres biochimiques	Stegelmeier <i>et al.</i> , 2007

## V. Diagnostic

Le tableau clinique de l'intoxication à l'*Adonis* spp. est frustré avec une mort rapide. Les signes cliniques de l'intoxication par *Adonis* sont principalement ceux d'une gastro-entérite, se traduisant par des vomissements et des diarrhées. La diarrhée peut être sévère, entraînant une déshydratation et des coliques, qui justifient alors un traitement de soutien et symptomatique approprié (Woods *et al.*, 2003). On observe assez souvent des signes neurologiques (convulsions, ataxie) ainsi que de la tachycardie et une prostration, marquée chez les chevaux.

En cas d'intoxication, les anomalies électrocardiographiques observées sont les suivantes : blocs auriculo-ventriculaires, arythmie ventriculaire et fibrillation ventriculaire (Elkiey *et al.* 1967), comme cela a été présenté dans les différents cas d'intoxications de la partie précédente.

A l'autopsie, une congestion généralisée et des hémorragies péricardiques ont été observées chez des chevaux intoxiqués. En cas d'intoxication chronique, des foyers de nécrose myocardiques ont été décrits. La nécrose myocardique peut alors entraîner la mort des chevaux qui consomment du foin contenant de l'*Adonis* (Respe, décembre 2023).

## Chapitre 4 : Les hellébore (*Helleborus* spp.)

### **I. Description et répartition**

Les hellébore sont des plantes pérennes originaires d'Asie et d'Europe. Elles appartiennent à la famille des *Ranunculaceae* qui regroupe environ 2500 espèces différentes. Le genre *Helleborus* regroupe environ 20 espèces (Maior, Dobrotă 2013).

#### 1. Hellébore noire (*Helleborus niger*)

*Helleborus niger* L. est connue sous le nom d'Hellébore noir ou rose de Noël. Cette plante est glabre avec une tige nue portant une à trois bractées ovales, entières ou fendues (figure 36). Les feuilles sont radicales, coriaces et pédalées avec sept segments oblongs en coin et dentés au sommet. Les fleurs sont blanches ou d'un blanc rosé, grandes et solitaires ou géminées (figure 37). La plante est pourtant appelée hellébore noire car elle était, jadis, associée à la magie noire. La floraison a lieu à la fin de l'hiver et au début du printemps, entre février et avril. Les sépales sont étalés, à peine concaves (Tela Botanica, novembre 2023).

Aujourd'hui, l'aire de répartition de l'Hellébore noire est la région forestière des Alpes orientales, où *Helleborus niger* pousse jusqu'à une altitude de 1800 m, principalement sur des pentes pierreuses et buissonnantes avec un sous-sol calcaire. Une carte montrant la principale aire de répartition d'*Helleborus niger* ainsi que les taxons d'hellébore présents en Europe et en Asie mineure a été publiée (Wissner, Kating 1974). Bien que l'on trouve rarement *Helleborus niger* dans son habitat naturel, c'est une fleur ornementale populaire, souvent plantée dans les jardins et les cimetières (List 1979).

#### 2. Hellébore fétide (*Helleborus foetidus*)

L'hellébore fétide, aussi appelée pied de griffon, est une plante glabre ayant une tige de 20 à 80 cm, robuste et persistante. Sa tige est nue à la base et très feuillée sur les rameaux, munie de bractées ovales. Les feuilles sont toutes caulinaires, coriaces et pédalées. Les fleurs sont verdâtres à rougeâtres, nombreuses et penchées. Les sépales sont dressés, connivents et concaves, égalant les étamines. Les pétales sont de moitié plus longs que les étamines. La floraison a lieu de janvier à mai. Les follicules sont plus longs que larges, à bec et égalent la moitié de leur longueur.

Cette plante vit dans les coteaux et les bois. Elle est présente sur l'ensemble du territoire français, à l'exception de la Bretagne.



Figure 36 : Planche botanique représentant *Helleborus niger* (d'après le Curtis botanical magazine, 1787).



Figure 37 : Photographie de la fleur d'*Helleborus niger* (d'après le site Jardin du pic vert).

### 3. Hellébore vert (*Helleborus viridis*)

L'hellébore vert ou herbe à sétons, est une plante glabre ou pubescente et inodore. Sa tige mesure 20 à 40 cm. La tige est nue jusqu'aux rameaux. Les feuilles sont radicales, pédalées, avec 9 à 11 segments lancéolés ou oblongs, finement ou profondément dentés. Les fleurs sont verdâtres ou rosées et peu nombreuses. La floraison a lieu en mars-avril. Les sépales sont étalés et à peine concaves, plus longs que les étamines. Les pétales dépassent la moitié des étamines. Les follicules sont presque aussi larges que longs, à bec égalant la moitié de leur longueur.

Cette plante vit dans les haies et les bois, dans pratiquement toute la France.

## II. Composants chimiques

Des études portant sur des extraits naturels de ces espèces montrent que les hellébore sont une source précieuse de composés chimiques à fort potentiel médical. Certains composés phytochimiques produits par ces espèces ont été séparés et identifiés il y a quelques décennies : l'hellébrine, la déglucohellébrine, la 20-hydroxyecdysone et la protoanémone. Récemment, de nombreux autres composés actifs ont été signalés et considérés comme des remèdes prometteurs pour traiter des maladies graves telles que le cancer, les ulcères et le diabète, ainsi que pour des problèmes médicaux courants tels que les maux de dents, l'eczéma, la baisse de l'immunité et l'arthrite (Maior, Dobrotă 2013).

### 1. Glycosides cardiotoniques

En 1865, Husemann et Marmé ont publié les résultats des analyses chimiques des deux substances de nature glycosidique isolées des organes souterrains d'*Helleborus niger* L., d'*Helleborus viridis* L. et d'*Helleborus foetidus* L. L'helléborine ( $C_{36}H_{42}O_6$ ) par hydrolyse se divise en helléborésine aglycolique ( $C_{30}H_{38}O_4$ ) et en une molécule de glucose. L'helléboréine ( $C_{26}H_{44}O_{15}$ ) contient l'aglycone appelé helléborethine ( $C_{14}H_{20}O_3$ ) et deux molécules de glucose. Ils ont constaté que l'helléborine avait une action narcotique et hémolytique (Husemann et Marmé, 1865). Ils ont rapporté que l'helléboréine, une substance cristalline, a un effet cardiaque semblable à celui de la digitale, tandis que l'helléborine est un narcotique fort. Les produits purs n'ont pas été obtenus et, pour éviter toute confusion, Karrer (1943) a introduit le nouveau nom d'hellébrine pour la substance cristalline et hautement cardioactive qu'il avait isolée de la racine d'*Hellebori nigri* (Karrer 1943).

L'hellébrine (figure 38) est le glycoside cardioactif le plus connu de l'hellébore, isolé et quantifié dans les racines et les rhizomes d'*Helleborus purpurascens* et d'*Helleborus niger* (Cioaca, Cucu 1974). La structure de l'hellébrine a été déterminée en 1995 par Muhr *et al.* en utilisant des techniques de spectroscopie RMN bidimensionnelle (Muhr *et al.* 1995).

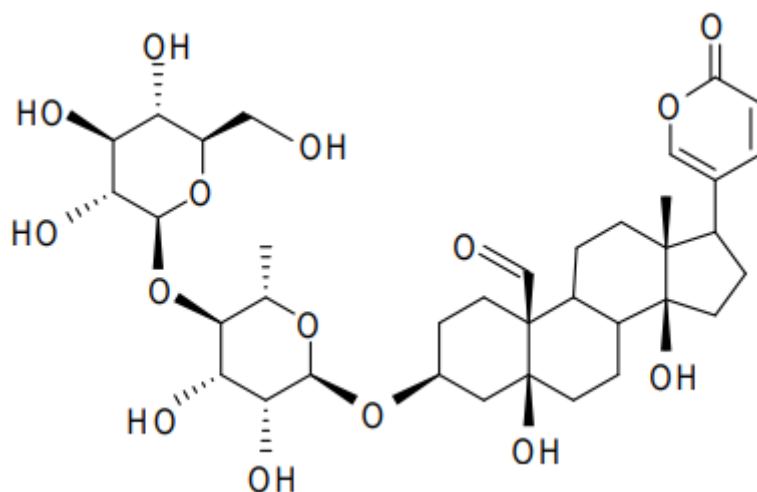


Figure 38 : Structure chimique de l'hellebrine (d'après Muhr et al., 1995).

Dans un article récent, trois nouveaux bufadiénolides ont été isolés à partir de plantes entières d'*Helleborus niger* par extraction méthanolique et chromatographie sur deux colonnes (Yokosuka et al. 2021), avec :

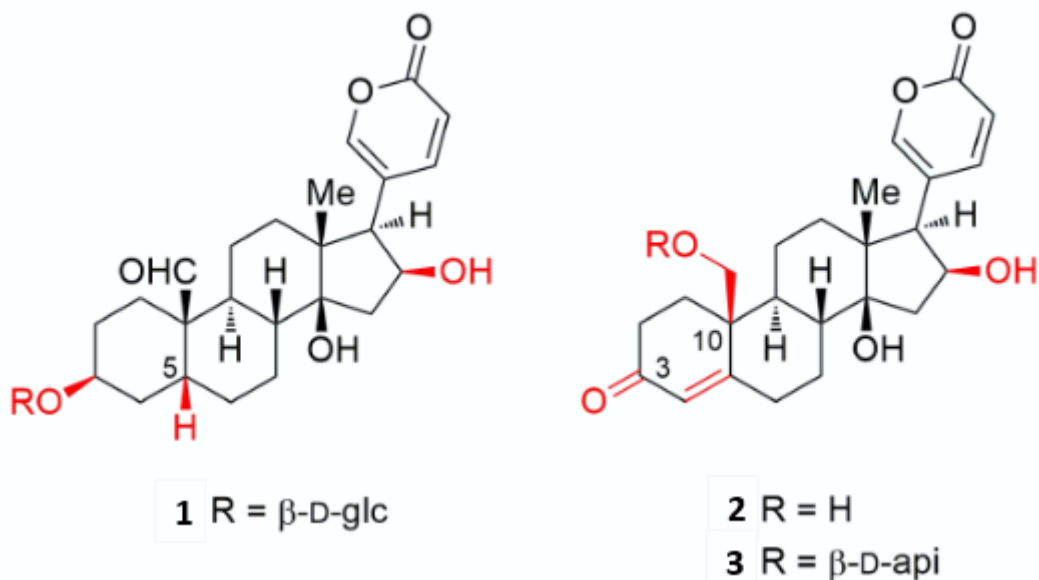


Figure 39 : Structure chimique des nouveaux bufadiénolides isolés à partir d'extraits méthanoliques des feuilles d'*Helleborus niger* (d'après Yokosuka et al., 2021).

1. (3 $\beta$ -[[ $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy]-14 $\beta$ ,16 $\beta$ -dihydroxy-19-oxo-5 $\beta$ -bufa-20,22-diénolide),
2. (14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,19-trihydroxy-3-oxobufa-4, 20,22-triénolide),
3. (19-[[apiofuranosyl]oxy]-14 $\beta$ ,16 $\beta$ -dihydroxy-3-oxobufa-4,20,22-triénolide).

Les structures complexes ont été élucidées au moyen de la spectroscopie RMN. Leur relation structurale avec l'hellébrigénine est indiquée en rouge sur la figure 39.

## 2. Saponines stéroïdiques

Les saponines des hellébore sont de nature stéroïdiques ou triterpéniques. En 1976, un médicament proposé pour traiter les ulcères et contenant les principales sapogénines des racines et des rhizomes d'*Helleborus* spp. a été commercialisé en vertu d'un brevet américain. Cette classe de composés naturels présente une grande diversité structurale, ce qui peut expliquer les variations de bioactivité signalée jusqu'à présent (Challinor, Piacente, De Voss 2012).

Les saponines des hellébore ont une action importante sur les systèmes cardiovasculaire, nerveux central et endocrinien (Lacaille-Dubois, Wagner 1996; 2000; Lacaille-Dubois 2005). Les saponines présentes dans le genre *Helleborus* spp. ont des structures squelettiques de furostane et de spirostane (figure 40).

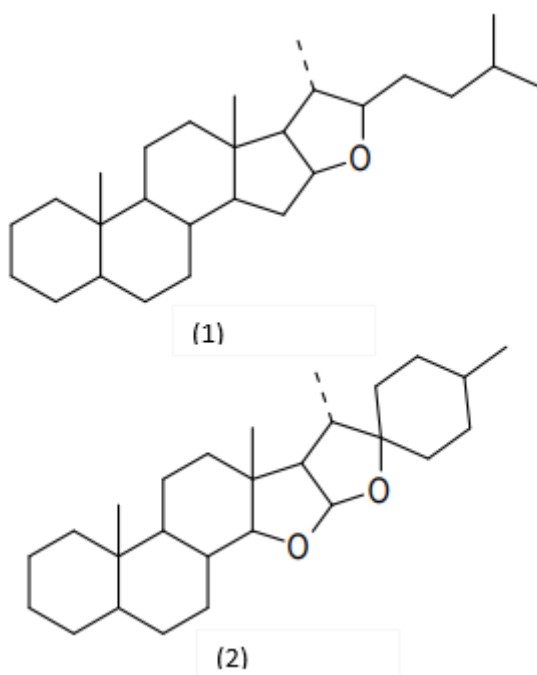


Figure 40 : Structure chimique du furostane (1) et du spirostane (2) (d'après Maior et Dobrotà, 2013).

## 3. Ecdysones

Les ecdysones sont des stérols d'origine végétale, classés parmi les triterpénoïdes, avec une structure très polaire (Dewick 2002). La présence de phytoecdystéroïdes a été signalée dans plus de



100 familles de plantes terrestres représentant les fougères, les gymnospermes et les angiospermes (Dinan 2001).

Les cellules végétales synthétisent les phytoecdystéroïdes à partir de l'acide mévalonique dans la voie du mévalonate, en utilisant l'acétyl-CoA comme précurseur. La plus grande concentration d'ecdystéroïdes a été trouvée dans les tissus impliqués dans le mécanisme de défense des plantes. Les ecdystéroïdes sont utilisés par les plantes en tant que mécanisme de protection contre les insectes phytophages, ils provoquent des mues anticipées et leur mort.

Un ecdystéroïde bien connu, la 20-hydroxyecdysone, que l'on trouve fréquemment dans le genre *Helleborus* spp. est illustré sur la figure 41. Il s'agit d'un anabolisant puissant utilisé en tant que produit dopant augmentant la somme des protéines musculaires.

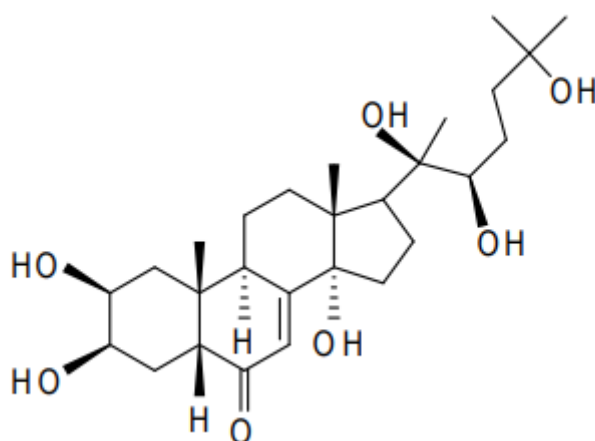


Figure 41 : Structure chimique de la 20-hydroxyecdysone (d'après Maior et Dobrota, 2013).

A partir des racines et des rhizomes d'*Helleborus niger*, Liedtke *et al.* (1997) ont isolé la  $\beta$ -ecdysone (20-hydroxyecdysone) (figure 41) et ont confirmé la structure par spectroscopie RMN (Liedtke *et al.* 1997). La présence de  $\beta$ -ecdysone dans les feuilles et les tiges d'*Helleborus niger* a été confirmée par Duckstein et Stintzing (2014) par des mesures de spectrométrie de masse par chromatographie en phase liquide (Duckstein, Stintzing 2014).

Outre les bufadiénolides, Yokosuka *et al.* (2021) ont aussi isolé et caractérisé 5 ecdystéroïdes à partir de plantes entières d'*Helleborus niger* par les mêmes procédures :

- Un nouvel ecdystéroïde : le ((2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-2,3,14,16,20,25-hexahydroxycholest-7-en-6-one)
- Et 4 composés connus ( $\beta$ -ecdysone, taxistéron, stachystéron B et shidastéron) (Yokosuka *et al.* 2021).

Leur différence structurelle, par rapport au composé parent, la  $\beta$ -ecdysone, est mise en évidence dans la figure 42 avec les structures en rouge.

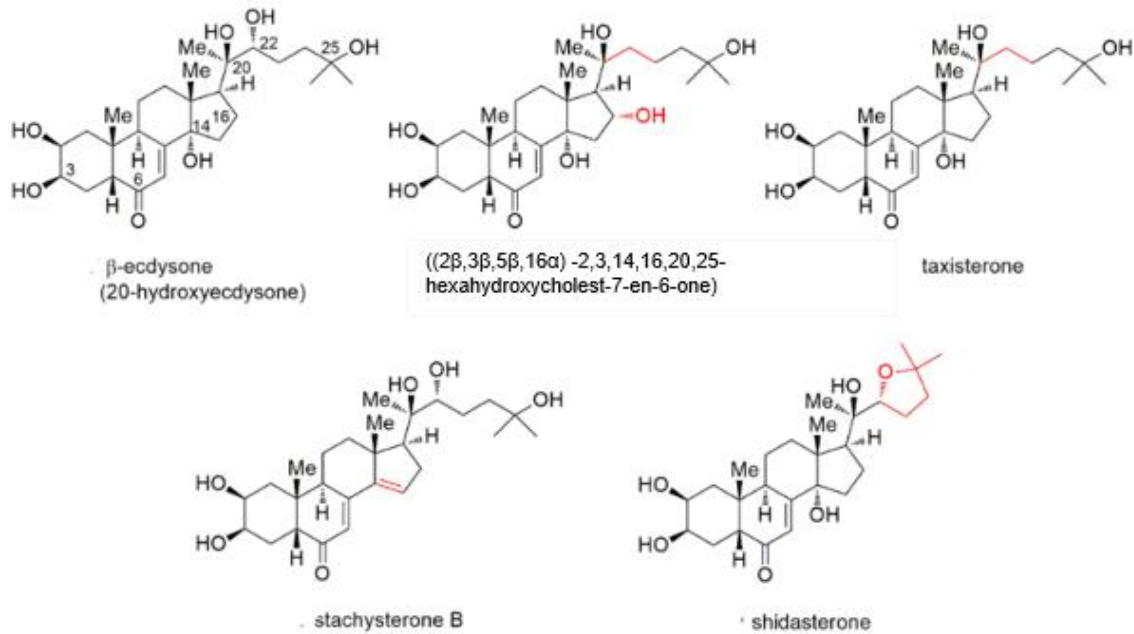


Figure 42 : Structure chimique des différents ecdystéroïdes extraits d'*Helleborus niger* (d'après Yokosuka et al., 2021).

#### 4. Protoanémone

La protoanémone (figure 43) est une  $\gamma$ -lactone toxique de l'acide hydroxy-penta-2, 4-diéniq (Adams *et al.* 2009). Frohne et Pfander ont décrit la protoanémone comme une substance volatile, huileuse et irritante ayant une grande affinité pour les groupements thiols (Frohne, Pfänder 2005). La protoanémone est considérée comme un composé biologiquement actif ayant des propriétés antimicrobiennes (Mares 1987), fongicides (Misra, Dixit 1980) et antimutagène (Minakata *et al.* 1983).

Lors du séchage de la plante, la protoanémone entre en contact avec l'air et se dimérise en anémone, un composé instable qui est hydrolysé en un acide carboxylique non toxique (Habermehl, Ziemer 2013). Aussi la plante séchée n'en contient plus.

*Helleborus niger* est évitée par le bétail en pâturage en raison du goût amer de la protoanémone qui est libérée en plus grande quantité à partir des précurseurs glycosidiques de la plante lorsque le tissu végétal est lésé (Cuny 2023).

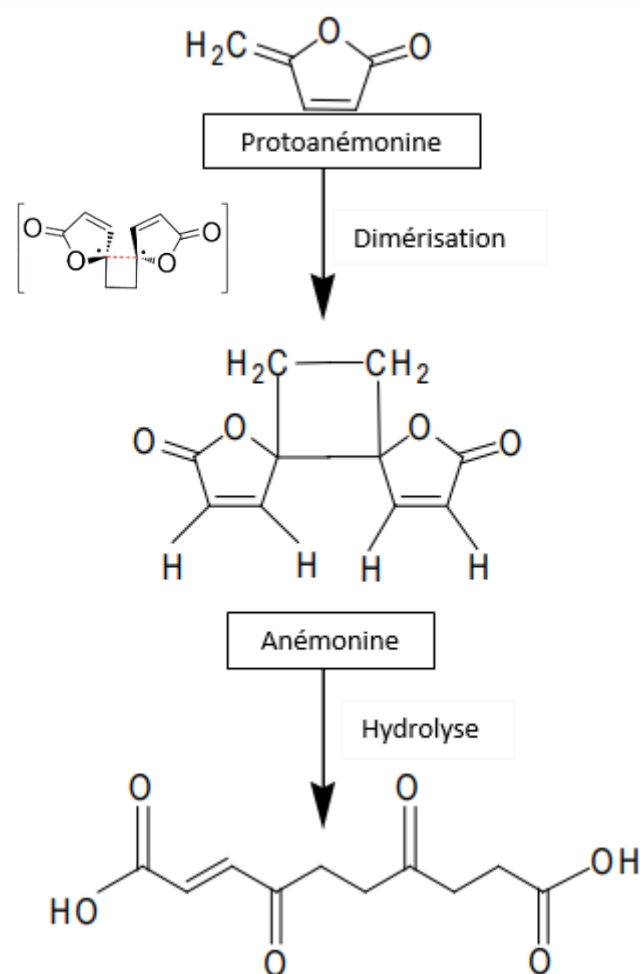


Figure 43 : Structures chimiques de la proto-anémone et de l'anémone (d'après Maior et Dobrotá, 2013).

Quand la plante est séchée, la proto-anémone entre en contact avec l'air et une dimérisation spontanée de la protoanémone en anémone (figure 43) se produit. La formation stéréosélective du dimère résulte de la stabilité du diradical par l'arrangement tête à tête de deux molécules de protoanémone (Moriarty *et al.* 2002).

Le premier rapport sur l'activité biologique de l'anémone a été publié en 1942 par Schmidt, qui a indiqué que des solutions aqueuses d'anémone à 0,2%, et même des dilutions plus importantes, jusqu'à 1:12 500 et 1:25 000, étaient bactériostatiques et bactéricides pour divers organismes pathogènes, y compris les bacilles de la diphtérie, les staphylocoques et les streptocoques (Schmidt, 1942). Ce n'est que beaucoup plus tard que les activités antimicrobiennes de l'anémone contre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* et *Micrococcus luteus* ont été testées et confirmées (Nazir *et al.*, 2013). L'anémone a eu une activité inhibitrice contre ces bactéries ; cependant, les concentrations minimales inhibitrices n'ont pas été publiées.

## 5. Flavonoïdes

Les flavonoïdes agissent comme des antioxydants et fournissent une protection contre les UV dans le règne végétal et sont présents chez *Helleborus niger*. Vitalini *et al.* (2011) ont isolé 2 composés phénoliques des feuilles (figure 44) (Vitalini, Braca, Fico 2011).

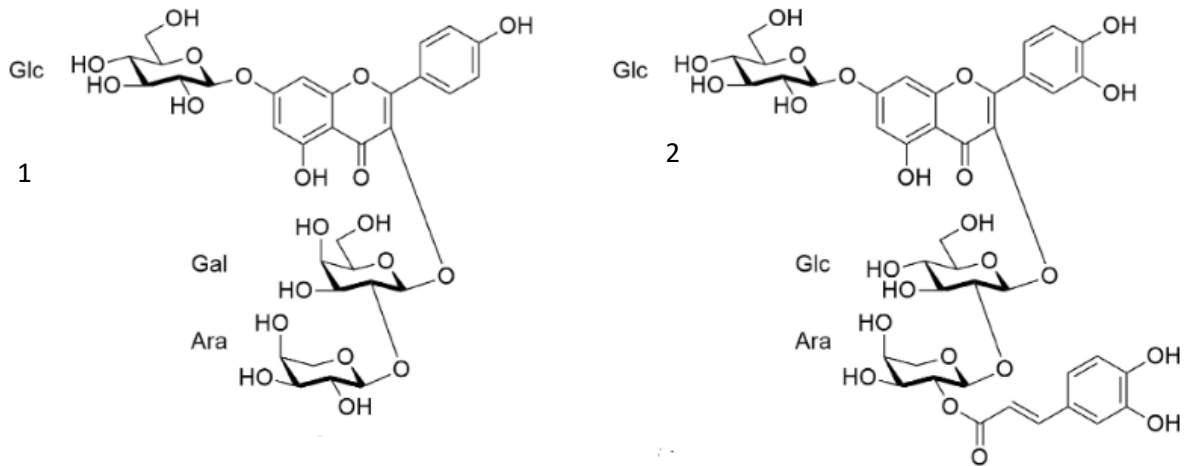


Figure 44 : Structure chimique du kaempférol (1) et de la quercétine (2) isolés à partir de l'extrait méthanolique de feuilles sèches d'*Helleborus niger* (d'après Cuny, 2023).

1. Le kaempférol : 3-O-α-L-arabinopyranosyl-(1→2)-β-D-galactopyranoside-7-O-β-D-glucopyranoside,
2. La quercétine : 3-O-2-(E-caféoyl)-α-L-arabinopyranosyl-(1→2)-β-D-glucopyranoside-7-O-β-D-glucopyranoside.

Le tableau ci-dessous résume les différentes études ayant mené à la découverte des métabolites secondaires au sein du genre *Helleborus*.

Tableau 8 : Résumé des composants chimiques retrouvés dans les différentes espèces d'*Helleborus* et leur localisation (d'après Maior et Dobrotà, 2013).

Espèce	Tissu source	Composant	Source bibliographique
<i>Helleborus odorus</i> ssp. <i>laxus</i> , <i>Helleborus viridis</i> ssp. <i>viridis</i> .	Racines et rhizomes	Hellébrine, dégluco-hellébrine, hellébrigénine, bufatétraénolide, spirostanetype stéroïdes, $\beta$ -ecdystérone, $5\beta$ -hydroxyecdystérone	Colombo <i>et al.</i> , 1990
<i>Helleborus purpurascens</i>	Racines	Une nouvelle saponine stéroïdienne, hellébrine, $\beta$ -ecdystérone, $5\alpha$ -hydroxyecdystérone	(Dirsch, Lacaille-dubois, Wagner 1994)
<i>Helleborus torquatus</i>	Graines	3 nouveaux bufadiénolides, 2 nouveaux ecdystéroïdes	Meng <i>et al.</i> , 2001
<i>Helleborus atrorubens</i>	Feuilles	8 flavonoïdes et 7 acides phénoliques	(Maleš, Medić-Šarić 2001)
<i>Helleborus orientalis</i>	Rhizomes	1 nouveau glycoside de spirostanol polyoxygéné	(Watanabe <i>et al.</i> 2003)
<i>Helleborus orientalis</i>	Rhizomes	1 nouveau bufadiénolide de rhamnoside, 2 bufadiénolides, 5 nouvelles saponines de spirostanol	Watanabe <i>et al.</i> , 2003
<i>Helleborus orientalis</i>	Rhizomes	2 nouvelles saponines de furostanol bisdesmosidiques, 2 nouvelles saponines de furospirostanol	Watanabe <i>et al.</i> , 2005
<i>Helleborus orientalis</i>	Rhizomes	2 nouveaux spirostanol bisdesmosides polyoxygénés, 1 nouveau spirostanol trisdesmoside polyoxygéné	Mimaki <i>et al.</i> , 2003
<i>Helleborus viridis</i>	Feuilles	2 nouvelles saponines de furostanol, 3 nouveaux glycosides de quercétine	Braca <i>et al.</i> , 2004
<i>Helleborus orientalis</i>	Feuilles	2 nouvelles saponines de furostanol, 3 nouveaux glycosides de quercétine	Akin & Anil, 2007
<i>Helleborus foetidus</i>	Feuilles	1 nouveau glycoside de quercétine, 1 saponine stéroïdienne, anémone, 2 glycosides phénoliques	Prieto <i>et al.</i> , 2006 (Prieto, Siciliano, Braca 2006)
<i>Helleborus</i>	Racines et	2 sapogénines	Muzashvili <i>et al.</i> , 2006

<i>caucasicus</i>	rhizomes		(Muzashvili et al. 2006)
<i>Helleborus caucasicus</i>	Racines et rhizomes	4 nouveaux glycosides de furostanol (caucasicosides) polyhydroxylés et polyinsaturés	Brassalero, 2008
<i>Helleborus caucasicus</i>	Feuilles	20-hydroxyecdysone, 1 spirostane	Muzashvili & Kemertelidse, 2009
<i>Helleborus bocconeii</i> ssp. <i>intermedius</i>	Racines	2 nouvelles saponines de furostanol, 1 saponine de furospirostanol, ecdystérone, 5 $\beta$ -hydroxyecdystérone	Rosselli <i>et al.</i> , 2009 (Rosselli et al. 2009)
<i>Helleborus orientalis</i>	Rhizomes	8 nouveaux glycosides de furostanol, 2 glycosides de furostanol connus	Mimaki <i>et al.</i> , 2003 (Mimaki et al. 2003)
<i>Helleborus thibetanus</i>	Rhizomes	2 nouveaux bufadiénolides, 2 bufadiénolides	Yang <i>et al.</i> , 2010 (Yang et al. 2010)
<i>Helleborus viridis</i>	Feuilles	3 nouvelles saponines stéroïdiennes	Stochmal <i>et al.</i> , 2010 (Stochmal et al. 2010)
<i>Helleborus caucasicus</i>	Feuilles	9 nouveaux glycosides de furostanol, 9 glycosides de furostanol, 1 bufadiénolide, 1 ecdystéroïde	Muzashvili <i>et al.</i> , 2011 (Muzashvili et al. 2011)
<i>Helleborus niger</i>	Feuilles	1 nouvel acide phényllactique, 1 nouveau glycoside de flavonol, 1 glycoside de kaempférol	Vitalini <i>et al.</i> , 2011

### III. Utilisation et propriétés

#### 1. Historique et médecine populaire

Les plantes du genre *Helleborus* ont commencé à être utilisées dans les anciennes civilisations, plus de 2500 ans avant Jésus-Christ, car les Grecs de l'Antiquité utilisaient *Helleborus niger* L. pour ses effets diurétiques, émétiques et narcotiques, et avait une action sur la surdité, la lèpre, la gale et les troubles psychologiques (Vitalini, Braca, Fico 2011).

De vieilles archives mentionnent des espèces d'hellébore dans l'Empire romain et la Grèce antique (Brussell 2004; van Tellingén 2007). L'écrivain médical romain Celsus (-50 à -25 avant Jésus-Christ) dans le livre "*De re medica*" et le médecin Galien décrivent l'effet médicinal des hellébore dans la réduction de la douleur (en comparaison au cannabis, à l'opium et à l'héroïne), dans la prise en charge des troubles mentaux (psychose et dépression) et de l'épilepsie. Les romains fabriquaient à partir de cette plante une boisson diurétique qui aidait à éliminer les toxines (Van Tellingén, 2007).

*Helleborus niger* a donc été utilisé depuis l'Antiquité jusqu'à l'époque byzantine pour renforcer le cœur et était connue pour avoir un effet positif sur les artères et les nerfs (Ramoutsaki, Askitopoulou, Konsolaki 2002).

Paracelse, médecin et alchimiste de renom du XVI<sup>ème</sup> siècle, estimait que les feuilles et les racines d'*Helleborus niger* constituaient un remède efficace contre de nombreuses maladies (Fischer, 1936). Il prescrivait aussi à ses patients un "élixir de longue vie" à base de feuilles séchées d'hellébore (*Helleborus niger*) (Ciulei *et al.*, 1993).

Dans la médecine populaire italienne, les parties souterraines des hellébore, ingérées sous forme de décoction, sont utilisées comme agent cardiotonique et comme remède pour lutter contre les affections du système digestif (Coassini Lokar, Poldini 1988). L'extrait alcoolique de la tige, du rhizome et de la racine agissent directement dans le traitement de la migraine et sont aussi utilisés comme anabolisant, vasodilatateur et antiseptique (Tosevski, 1999). Le rhizome séché d'*Helleborus thibetanus* est utilisé en médecine populaire pour le traitement des kystes et des lésions traumatiques (Yang *et al.*, 2010).

Seize espèces de *Ranunculaceae* ont été utilisées pour traiter le paludisme à la Renaissance. Trois d'entre elles sont des hellébore (*Helleborus foetidus*, *Helleborus niger* et *Helleborus viridis*) (Adams *et al.*, 2011). Dans le Pélion, en Grèce, *Helleborus cyclophyllus* est toujours utilisé pour traiter les maux de dents. Une décoction de la plante entière ou seulement d'un morceau de la partie souterraine, est utilisée pour traiter les maux de dents en engourdissant toute la bouche (Brussell 2004).

En Italie, les racines d'*Helleborus foetidus* et d'*Helleborus bocconei* (une hellébore botanique, rare en culture) étaient utilisées de la même manière qu'en Grèce pour soigner les douleurs dentaires (Scherrer, Motti, Weckerle 2005), et en Turquie, les racines de *Helleborus orientalis* ont été utilisées dans le même but (Fujita *et al.* 1995). Dans la région du Monténégro, l'eczéma, la rougeur de la peau et les démangeaisons ont été traités avec des racines d'*Helleborus odorus* (Menković *et al.* 2011). Une racine pelée d'*Helleborus foetidus* introduite dans le vagin provoque une hémorragie suivie d'un avortement (Scherrer *et al.*, 2005).

Dans les Apennins italiens, les gens utilisent encore les parties aériennes d'*Helleborus foetidus* pour nettoyer les cheminées, les poêles, les fours à bois et comme mèches de lampes à huile (Idolo, Motti, Mazzoleni 2010).

## 2. Activité anti-inflammatoire et analgésique

Kerek a présenté pour la première fois, en 1977, un médicament contre les rhumatismes, nommé Boicil<sup>ND</sup>. Celui-ci a été élaboré à partir d'extrait racinaire et de tige d'*Helleborus purpurascens*. Il est utilisé depuis avec succès en Roumanie pour traiter les douleurs rhumatismales (Kerek, 1981).

L'action d'extraits d'*Helleborus orientalis* a été testé sur des souris, en utilisant un modèle d'œdème de la patte arrière induit par la carragénine, pour déterminer l'activité anti-inflammatoire, et un modèle de constriction abdominale induit par la p-benzoquinone, pour déterminer l'activité anti-inflammatoire et antinociceptive. Les auteurs ont rapporté qu'une dose de 500 mg/kg d'extrait éthanolique de racines d'*Helleborus orientalis* a montré une activité anti-inflammatoire sans induire de lésions gastriques chez la souris. Les extraits de racines et d'herbes, tant alcooliques qu'aqueux, se sont révélés avoir une activité antinociceptive, avec une dose de 500 mg/kg (Erdemoglu, Küpeli, Yeşilada 2003).

Dans la région des Balkans, les extraits d'hellébore sont utilisés depuis longtemps dans la médecine traditionnelle comme analgésiques ou comme anti-inflammatoires et en médecine vétérinaire contre les maladies infectieuses (Maior et Dobrota, 2013).

## 3. Activité antibactérienne

Rosselli *et al.* (2007) ont analysé l'action antibactérienne de l'extrait d'*Helleborus bocconei* spp. *intermedius*, et ont établi qu'il agissait de manière inhibitrice sur *Staphylococcus epidermalis* et *Staphylococcus aureus* (Rosselli *et al.*, 2007).



Les racines d'*Helleborus bocconeii* spp. *siculus* ont été testées pour leur activité antibactérienne contre des micro-organismes responsables d'infections respiratoires. Sept souches de micro-organismes responsables de ces types d'infections ont été testées : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Stenotrophomonas maltophilia*. L'extrait méthanolique de la racine et sa fraction bufadiénolide ont montré des valeurs de concentration minimale inhibitrice faibles (100 µg/mL) contre *Moraxella catarrhalis* et *Streptococcus pneumoniae* (Puglisi et al. 2009).

#### 4. Activité immunomodulatrice

L'effet immunostimulant de *Helleborus purpurascens* a été rapporté chez le mouton. Une augmentation du nombre de lymphocytes (multiplié par 2) et de neutrophiles (multiplié par 3,5) a été observée 48 heures après injection intramusculaire de l'extrait de rhizome d'*Helleborus purpurascens* à de jeunes moutons. Une amélioration de la réponse immunitaire des animaux a été constatée (Nueleanu, 2008).

Lors de l'injection d'extrait racinaire et de rhizome d'*Helleborus odorus* à différentes doses à du bétail, une leucocytose prononcée et une augmentation du pourcentage de granulocytes neutrophiles ont été enregistrés (Davidović et al. 2012). Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs qui soutiennent l'idée que les extraits d'hellébore peuvent déclencher une réponse immunitaire non spécifique, chez les animaux (Bogdan et al. 1990).

#### 5. Activité antioxydante

Čakar et al. (2011) ont mesuré l'activité antioxydante des extraits de racines et de feuilles d'*Helleborus odorus*, d'*Helleborus multifidus* et l'extrait de feuille d'*Helleborus hercegovinus*. Les extraits de feuille ont présenté une activité antioxydante plus élevée (valeurs IC50 comprises entre 0,12-0,89 mg/mL) que l'extrait de racine (valeurs IC50 entre 0,72 et 3,10 mg/mL) (Čakar et al. 2011). Un autre composé identifié au sein d'*Helleborus* spp. et qui s'est avéré être antioxydant, est la 20-hydroxyecdysone, un ecdystéroïde qui agit comme un modulateur de l'éclatement respiratoire stimulé par le fluorure (Trenin, Volodin 1999).

## 6. Activité anticancéreuse

*Helleborus niger* est utilisé dans le traitement adjuvant de différentes tumeurs comme les tumeurs cérébrales chez l'enfant, ainsi que le cancer de la prostate, la leucémie et le lymphome. Les effets thérapeutiques de ces extraits en dehors de l'utilisation traditionnelle ont été étudiés par Jesse *et al.* (2009) : un extrait aqueux d'*Helleborus niger* a été utilisé sur différentes lignées cellulaires cancéreuses et leucémiques. Une forte inhibition de la prolifération a été causée par une induction spécifique de l'apoptose, qui s'effectue par la voie mitochondriale et le traitement de la caspase-3.

Pour mieux comprendre la mort cellulaire induite par l'extrait aqueux d'*Helleborus niger* (HNTP), l'implication de la caspase-3 a été étudiée par analyse Western blot. L'incubation des cellules de lymphome (BJAB) avec 0,4 et 0,6 mg/ml de HNTP a entraîné la transformation de la procaspase-3 et l'apparition de la sous-unité active de 17 kDa de la caspase-3. Pour déterminer l'implication de la voie mitochondriale, l'activation mitochondriale a été mesurée après traitement des cellules BJAB par la HNTP. Après 40 heures d'incubation, une activation des mitochondries a été observée dans 54,5% des cellules BJAB traitées avec 0,4 mg/mL d'extrait de HNTP précédant la fragmentation de l'ADN mesurée par coloration à l'annexine après 48 heures et la mesure du cycle cellulaire après 72 heures.

L'apoptose a pu être détectée dans des cellules de lymphome (BJAB), de leucémie (Reh, Nalm6, Sup-B15) et de mélanome (Mel-HO) et surmonte un blocage de l'apoptose médié par Bcl-2. Dans les cellules primaires de patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et de leucémie aiguë myéloïde infantiles, qui répondaient partiellement mal à la doxorubicine et à la daunorubicine, une forte induction de l'apoptose a été déterminée. En combinaison avec la vincristine, un alcaloïde de la pervenche, des effets synergiques importants ont été détectés dans les cellules BJAB (Jesse *et al.* 2009).

Lindholm *et al.* (2002) ont testé, par le biais d'un protocole de criblage à grande échelle, 100 extraits végétaux fractionnés. Parmi ces échantillons, sept d'entre eux ont montré des propriétés cytotoxiques intéressantes. L'activité cytotoxique n'a pas été entièrement caractérisée, mais l'extrait d'*Helleborus cyclophyllus* s'est avéré avoir un potentiel antitumoral (Lindholm *et al.* 2002). Une autre espèce, *Helleborus caucasicus*, a également montré une activité cytotoxique. Les extraits alcooliques de racine et de rhizome ont été testés contre le cancer du poumon humain (A-549), le cancer colorectal humain (DLD-1) et des fibroblastes de la peau (WS1). Leur dose cytotoxique a été rapportée comme étant plutôt faible (0,002 µg/ml) *in vitro* (Muzashvili *et al.*, 2006).

## IV. Toxicité

Toutes les parties de la plante sont toxiques, et plus particulièrement les racines. En raison de la rareté des essais, il existe peu de rapports publiés sur la toxicité sur les organes cibles (Maior et Dobrota, 2013).

L'intoxication à l'*Helleborus foetidus* est provoquée par les glycosides cardiotoniques, qui agissent sur le cœur et par les saponines qui exercent leur action toxique sur le système digestif. On observe des vomissements, des diarrhées, des maux de tête et un délire, en cas d'ingestion. En cas de forte intoxication, elle provoque de la confusion mentale, de l'hypotension, des crampes, une défaillance cardio-respiratoire et peut mener à la mort. En usage externe, le contact avec la peau provoque des rougeurs et de graves lésions cutanées.

*Helleborus foetidus* a été responsable d'accidents toxiques chez les animaux avec des symptômes similaires à ceux de l'homme (Ciocarlan *et al.* 2021).

### 1. Glycosides cardiotoniques

L'hellébrine (figure 45) a une action sur le cœur très similaire à celle de la strophanthine et des glycosides digitaliques, mais elle est moins toxique. L'hellébrine a un effet inotrope positif et peut être utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque en tant qu'agent de seconde intention, lorsque les glycosides cardiaques habituels ne sont pas efficaces.

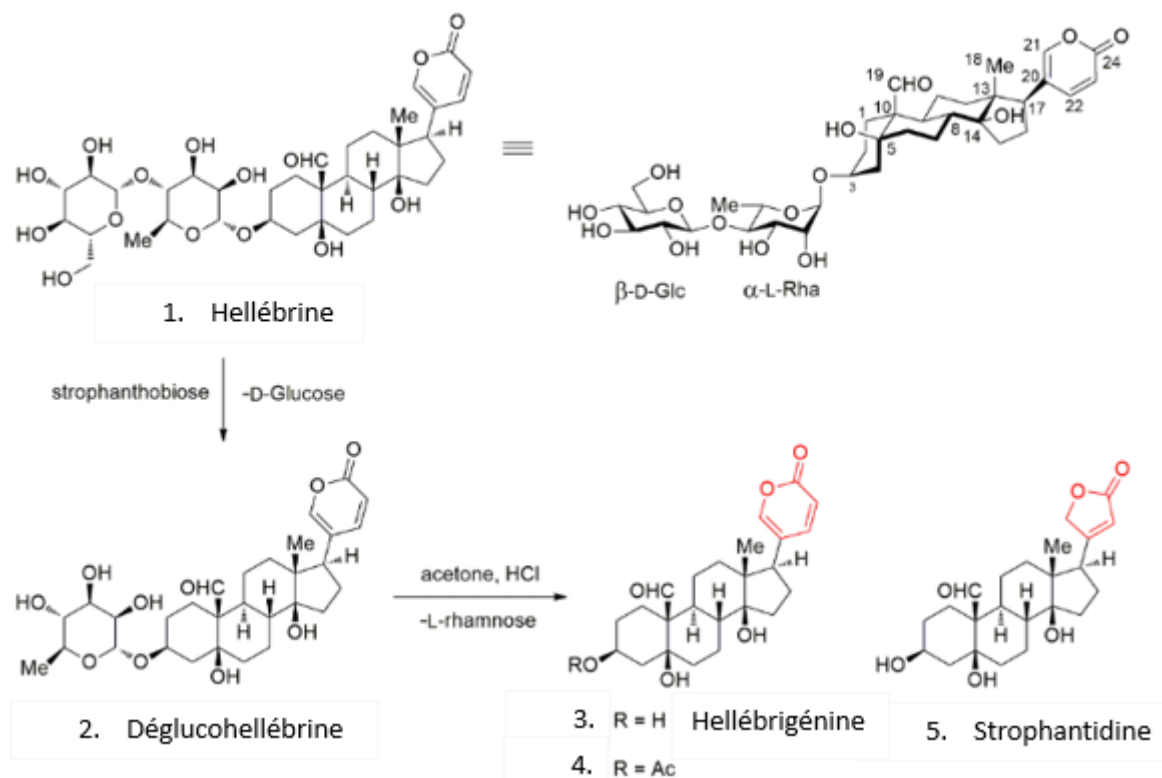


Figure 45 : Structure chimique de différents glycosides cardiotoniques extraits d'*Helleborus niger* (d'après Yokosuka *et al.*, 2021).

La déglucohellébrine (figure 45-2) est significativement plus toxique que l'hellébrine mais moins toxique que l'hellébrigénine (figure 45-3) et son monoacétate (figure 45-4). Cette observation est remarquable, car l'aglycone a ici une activité cardiaque plus puissante que le glycoside correspondant. La strophantidine (figure 45-5), l'aglycone de la k-strophanthine, qui diffère de l'hellébrigénine (figure 45-3) par l'anneau lactone, est comparativement peu toxique. La dose létale (DL) du k-strophantoside est de 0,260 mg/kg, alors que celle de l'helléborine est de 0,176 mg/kg (Rosselli *et al.*, 2007). L'acétate (figure 45-4), également isolé d'*Helleborus niger* (Nicolescu *et al.* 2014), est le plus toxique avec une DL50 de 0,064 mg/kg, chez le chat (tableau 9) (Schmutz 1949).

Tableau 9 : Doses létales médianes des dérivés de l'hellébrine (d'après Cuny 2023).

Substance	DL <sub>50</sub> (mg/kg) chez le chat
Hellébrine	0,104
Déglucohellébrine	0,087
Hellébrigénine	0,077
Hellébrigénine 3-acétate	0,064
Strophantidine	0,325

## 2. Cas d'intoxication

Peu de cas d'intoxication chez l'homme ont été présentés dans la littérature. Il en va de même pour les cas d'intoxication chez les animaux qui ne consomment pas la plante fraîche à cause de l'odeur dégagée par certains composants. L'intoxication a lieu avec la plante séchée, lorsqu'elle est présente dans le foin.

Un cas d'intoxication du bétail a été décrit par Holliman et Milton (1990) : 17 bovins d'un an de race frisonne ont eu accès à un tas de pieds d'*Helleborus foetidus*. Environ 15 heures plus tard, un animal a été vu couché avec de violents mouvements des pattes et six heures plus tard, 3 animaux ont été trouvés morts. Au même moment, 3 autres animaux ont semblé profondément abattus, présentant une légère distension abdominale, une conjonctive enflammée, une tachycardie et une température inférieure à la normale. Les trois animaux sont morts entre 6 et 18 heures plus tard malgré un traitement symptomatique. Un jeune d'un an a présenté une diarrhée abondante et nauséabonde. Les autres animaux n'ont présenté aucun signe de mauvaise santé, bien qu'ils aient tous eu anormalement soif pendant 24 heures après avoir été retirés du champ. L'examen post-mortem de deux bovins a montré une congestion intense de la muqueuse de la caillette et de l'intestin grêle avec un contenu excessivement liquide du gros intestin. Dans chaque cas, une petite quantité de feuilles d'hellébore mâchées a été trouvée dans le contenu du rumen (Holliman, Milton 1990).

## V. Diagnostic

### 1. Symptômes

Les conditions préalables à l'empoisonnement sont : le contact avec la plante, une dose suffisamment élevée de substances toxiques pour exercer une activité dans le corps, les mécanismes de défense et les processus de désintoxication de l'organisme. Le niveau d'empoisonnement des animaux dépend du type d'animal, de la nutrition, de l'état de santé, de l'âge et de la gestation. Les animaux jeunes, mal nourris et en gestation sont plus susceptibles de tomber malades et de présenter une forme clinique plus sévère de l'empoisonnement

Les effets de toxicité aiguë sur le système nerveux central se manifestent avec de la léthargie, de la confusion et de la faiblesse qui ne sont pas causées par des changements hémodynamiques. La toxicité chronique due à l'empoisonnement par l'hellébore est difficile à diagnostiquer et moins évidente. Elle peut se traduire par une anorexie, une perte de poids, des troubles

neuropsychiatriques (confusion, somnolence, maux de tête, délire et hallucinations) et des troubles visuels (Dreisbach, 1983).

Les manifestations cardiaques de ce type d'intoxication comprennent une multitude de dysrythmies cardiaques. L'hellébore a une action cardiotonique, les symptômes observés seront similaires à ceux décrits dans le chapitre introductif, à savoir de la bradycardie, des arythmies et de la fibrillation ventriculaire.

## 2. Lésions

Les lésions observées après ingestion de stéroïdes cardioactifs se localisent surtout au niveau de l'appareil digestif, avec une irritation gastro-intestinale, des vomissements et des diarrhées (Heard 2007).

## Chapitre 5 : La scille maritime (*Drimia maritima* L. Stearn (1978) ou *Urginea maritima*)

### **I. Description de la plante**

La scille maritime (*Urginea maritima* L.) est une plante de la famille des Liliacées selon la classification de Cronquist, communément appelée grande scille, scille officinale ou encore oignon maritime. Elle mesure un mètre de haut et plus. Il s'agit d'une plante vivace, glabre, à bulbe très volumineux.

Les feuilles apparaissent avant les fleurs et sont largement et longuement lancéolées, entières, dressées, plus courtes que le pédicule et très robustes à leur base (figure 46).

Les fleurs sont de couleur blanche ou mauve, très nombreuses, en grappe serrée et spiralée (figure 46). Les pédicelles sont une fois plus longs que la fleur et deux à trois fois plus longs que la bractée lancéolée située à la base de la fleur. La floraison a lieu d'août à octobre en France.

Le périanthe a une division elliptique à lancéolée et une nervure de couleur verte. Les anthères sont verdâtres, légèrement plus courtes que le périanthe. Le fruit a la forme d'une grande capsule obovale à trigone et bosselée (d'après le site Tela Botanica).

Il existe deux types de scilles de la même espèce, toutes deux nommées *Urginea maritima* :

- La scille à bulbe rouge, retrouvée surtout en Sicile, en Espagne, en Grèce et au Liban,
- La scille à bulbe blanc que l'on retrouve davantage en Afrique du Nord.

La différenciation des deux types de scille se fait par la couleur des écailles du bulbe : la scille rouge a des écailles de couleur rouge-brun très intense tandis que la scille blanche a des écailles de couleur blanche-jaunâtre. L'enveloppe du bulbe est brune chez la scille blanche et rouge-brune chez la scille rouge (figure 47 et 49). Leur composition chimique est différente.

Le diamètre du bulbe atteint 20 à 30 cm pour un poids de 5 à 7 kg chez les sujets à bulbe blanc présents en Algérie. Les écailles externes du bulbe sont unies et membraneuses, les écailles moyennes sont épaisses et charnues (Hammiche, Merad, Azzouz 2013). Les bulbes égyptiens sont de couleur blanc-verdâtre et beaucoup plus grands que ceux de Grèce et de Turquie (Kopp *et al.* 1996).

Les racines adventives d'*Urginea maritima* mesurent jusqu'à 20 cm de long et environ 1 cm d'épaisseur. Elles ont une croissance illimitée vers le bas, tandis que la partie inférieure se décompose. L'âge de la partie vivante de la racine adventive peut être déterminé par le nombre de cernes des racines en coupe transversale. En Grèce, les structures aériennes (inflorescence et feuilles

charnues) sont complètement sèches en juin, mais les racines adventives et le bulbe survivent à la période sèche en entrant en dormance. Les teneurs moyennes en eau des racines pendant la période de photosynthèse (automne-printemps) et la période de dormance (été) sont de 91,2 et 87,27% respectivement. Les racines adventives en dormance présentent un rétrécissement largement visible au microscope (figure 48) en comparaison aux racines adventives durant la période de photosynthèse (Al-Tardeh *et al.* 2006).

Les racines adventives d'*Urginea maritima* se caractérisent par la présence d'une structure épidermique multicouche, le velamen (figure 50). Le velamen est responsable de l'absorption et de la perte rapide d'eau, ainsi que de la protection osmotique et mécanique (Raven *et al.*, 1981). La présence d'un velamen est une stratégie d'adaptation des plantes en région méditerranéenne aride, visant à utiliser les courtes et rares pluies saisonnières. La structure des velamen de certains taxons est associée à la mycorhize. Dans le cas d'*Urginea maritima*, l'absorption d'azote par les racines adventives pourrait être le résultat d'une interaction mutuelle plante-champignon et/ou plante-azote bactérien (Al-Tardeh *et al.*, 2006).





Figure 46 : Photographie d'un plan entier de scille maritime (d'après le site Vegetox.envt.fr).



Figure 47 : Photographie de scille maritime en floraison (d'après le site peternyssen.com).

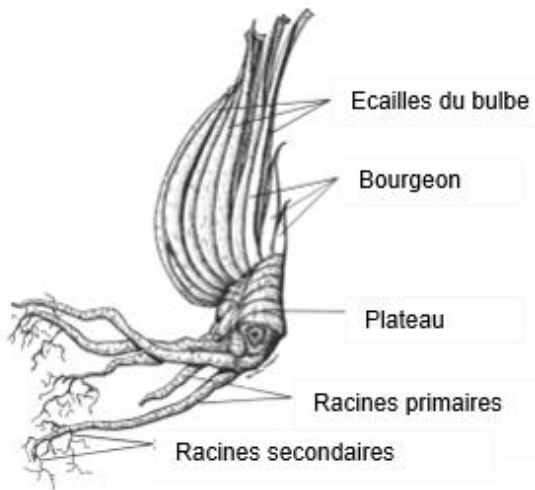


Figure 48 : Illustration du bulbe de la scille rouge (d'après Gentry et al., 1987).



Figure 49 : Dessin d'un plant entier de scille (par Léon Lewandowski).

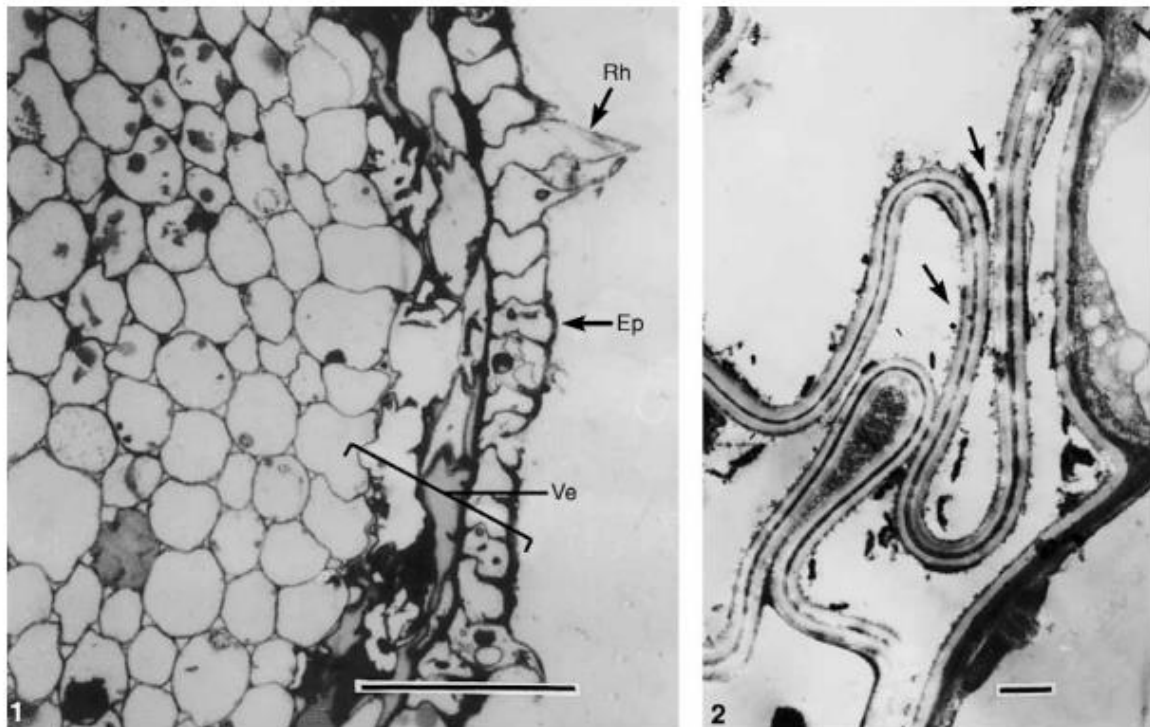


Figure 50 : Observation microscopique de coupes de racines adventives d'*Urginea maritima* (d'après (Al-Tarhah et al. 2006).

(1) Coupe de racine adventive en période de photosynthèse (échelle = 100  $\mu$ m)

(2) Coupe de racine adventive en période de dormance : la racine est repliée sur elle-même (échelle = 1  $\mu$ m)

Avec Rh : poil racinaire, Ep : épithélium, Ve : velamen.

Les racines adventives en dormance présentent un rétrécissement largement visible au microscope en comparaison aux racines adventives durant la période de photosynthèse.

D'après des études morphologiques, caryologiques et chimiques (Krenn, Kopp, Kubelka 1989), *Urginea maritima* L. est un agrégat d'au moins six espèces. Ces résultats ont été confirmés par la caractérisation chimique du profil des bufadiénolides d'échantillons botaniquement définis d'*Urginea maritima*. Environ 250 échantillons de plantes ont été étudiés : la constitution chimique en bufadiénolides varie entre les différents échantillons et permet de caractériser différentes espèces de scille maritime. Dans la zone Méditerranée orientale, *Urginea aphylla* S. est décrite (Greilhuber, Speta 1985).

## II. Répartition

Cette plante, de la famille des Liliacées, est relativement rare en France. Elle se développe sur des sols secs et rocailloux ainsi que sur les rivages sablonneux et est retrouvée principalement dans les zones méditerranéennes. C'est dans le département des Alpes maritimes et en Corse qu'elle est la plus présente en France (d'après le site Tela Botanica).

*Urginea maritima* pousse à l'état sauvage autour de la Méditerranée. Géophyte (plante vivace dont seuls les organes vitaux enfouis dans le sol subsistent à la mauvaise saison) à gros bulbe, cette plante est véritablement adaptée au climat méditerranéen. La plante pousse tout au long de l'hiver et du printemps, lorsqu'il fait frais et humide, et cesse complètement de pousser dès les premiers jours chauds de l'été. Les feuilles se dessèchent puis tombent, et les bulbes, à l'abri de l'humidité, s'enfoncent dans le sol, entrent en dormance, ce qui permet à la plante de n'être pas affectée par les mois chauds et sans pluie de l'été. Les premières fleurs commencent à apparaître vers la sixième année, sous forme de grands épis attrayants, entre août et octobre en France (Gentry, Verbiscar, Banigan 1987).

*Urginea maritima* a été introduite en Amérique du Nord pour être cultivée durant la seconde guerre mondiale. Des plantations expérimentales ont été lancées dans différentes stations de recherche américaines dans les années 1960. La culture et l'augmentation du matériel génétique clonal ont été poursuivies par une ferme expérimentale californienne. Des études plus complètes sur la chimie, la propagation et le développement des plantes ont ensuite été menées dans cette même ferme. Des essais sur la croissance de la scille en Californie du sud ont permis d'établir que ces plantes étaient bien adaptées au climat californien. Des essais de plantation en Arizona ont aussi été couronnés de succès sur des mottes de terre bien drainées (Gentry, Verbiscar, Banigan 1987).

*Urginea maritima* a, dès lors, été considérée comme bonne productrice de fleurs, pour le commerce des fleurs coupées. Les travaux de Gentry *et al.* (1987) indiquent qu'il pourrait s'agir d'une culture rentable pour la région avec ses terres agricoles sèches du sud de la Colombie. La scille peut être cultivée sans irrigation sur les terres céréalières du sud de la Californie, où les précipitations annuelles sont généralement inférieures à 15 cm par an. La scille a besoin d'un plein soleil pour une croissance optimale et a résisté à des températures extrêmes de - 6°C à 46°C sans sérieux dommages.

### III. Composants chimiques

Les constituants principaux des bulbes d'*Urginea maritima* sont des glycosides cardiaques du type bufadiénolide (Kopp *et al.* 1996), des anthocyanes (Vega *et al.* 1972), des flavonoïdes (Fernandez *et al.* 1972), des acides gras, des polysaccharides (Spies *et al.* 1992) et de l'oxalate de calcium (Cogne *et al.* 2001).

#### 1. Glucosides cardiotoniques

Le complexe bufadiénolide de la scille a été étudié en détail par Krenn *et al.* (1989). Lors de l'examen des changements dans la composition en bufadiénolides au cours d'une période de végétation, le complexe de glycosides cardiaques des plantes d'Égypte différait complètement de celui des échantillons de Grèce et de Turquie.

Le scilliroside est le principal composé toxique de la plante. Une méthode de chromatographie à haute performance et à haute intensité pour le dosage des glycosides et des aglycones a été mise au point (Gentry, Verbiscar, Banigan 1987). La structure chimique de quelques glucosides cardiotoniques identifiés chez la scille sont représentés structurellement dans le tableau 10.

Quarante et un glycosides cardiaques de type bufadiénolide ont été isolés par Kopp *et al.* (1996), à partir des bulbes d'*Urginea maritima* d'Égypte : 26 d'entre eux étaient des composés nouvellement découverts à l'époque. L'élucidation de la structure a été réalisée par comparaison avec des substances authentiques ou par spectroscopie de masse RMN et FAB (bombardement atomique rapide). Seize des glycosides dérivent de neuf aglycones structurellement nouveaux :

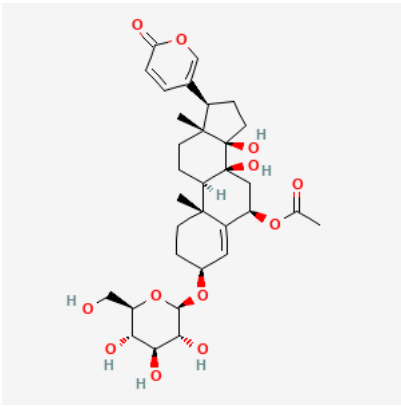
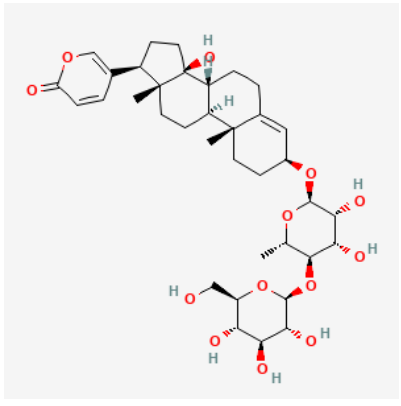
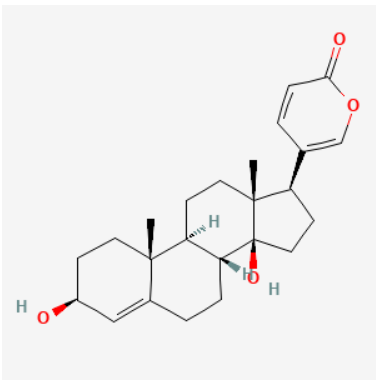
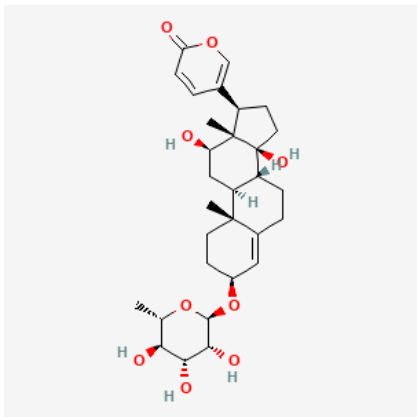
- Le 16 $\beta$ -hydroxy-scillarénine, 16 $\beta$ -O-acétyl-scillarénine,
- Le 12 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -4,5-dihydro-scillirosidine,
- Le 16 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -4,5-dihydro-scillirosidine,
- Le 16 $\beta$ -O-acétyl-5 $\alpha$ -4,5-dihydro-scillirosidine,
- Le 12 $\beta$ -hydroxy-scillirubrosidine,
- Le 16 $\beta$ -O-acétyl-scillirubrosidine,
- Le 9-hydroxy-scilliphaeosidine,
- Le 12 $\beta$ -hydroxy-desacetyl-scillirosidine (Kopp *et al.*, 1996).

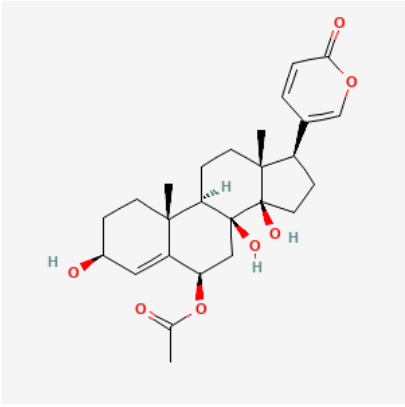
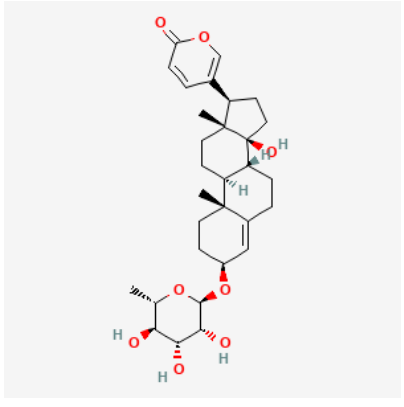
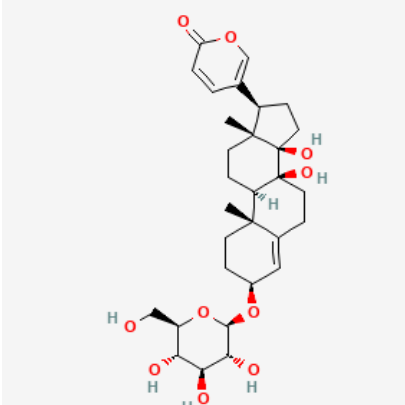
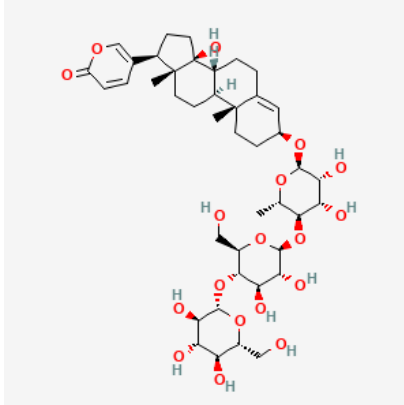
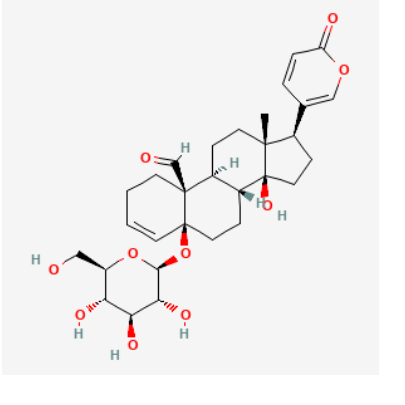
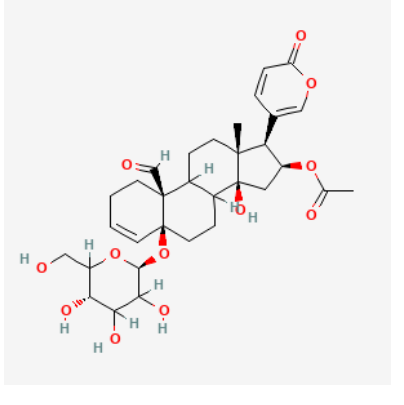
Dans les travaux de Iizuka *et al.* (2001), trente-trois composés ont été obtenus à partir des bulbes d'*Urginea maritima*. Les composés ont été identifiés par spectrométrie de masse à bombardement

atomique rapide (FAB-MS), résonance magnétique nucléaire (RMN), effets de surhaussement nucléaire (NOE) et RMN bidimensionnelle (2D). Dix d'entre eux étaient de nouveaux composés naturels. Neuf d'entre eux étaient des bufadiénolides et un seul était un lignane (Iizuka, Warashina, Noro 2001).

Jha et Sen (1981) ont isolé le scillarène A et la proscillaridine A dans les bulbes de tous les cytotypes de la scille, mais le scilliphaeoside et l'anhydroscilliphaeosidine n'ont été trouvés que dans les bulbes des cytotypes tétraploïdes. Ces composés n'étaient pas présents dans les feuilles d'*Urginea maritima* mais présents dans les racines (Jha, Sen 1981).

Tableau 10 : Formule chimique de quelques glucosides cardiotoniques présents dans la scille (d'après le site PubChem).

<p><b>Scilliroside</b></p> <p>Formule chimique : <math>C_{32}H_{44}O_{12}</math></p> 	<p><b>Scillarène A</b></p> <p>Formule moléculaire : <math>C_{36}H_{52}O_{13}</math></p> 
<p><b>Scillarénine</b></p> <p>Formule moléculaire : <math>C_{24}H_{32}O_4</math></p> 	<p><b>Scilliphéoside</b></p> <p>Formule chimique : <math>C_{30}H_{42}O_9</math></p> 

<p><b>Scillirosidine</b></p> <p>Formule moléculaire : <math>C_{26}H_{34}O_7</math></p> 	<p><b>Proscillaridine A</b></p> <p>Formule moléculaire : <math>C_{30}H_{42}O_8</math></p> 
<p><b>Scillirubroside</b></p> <p>Formule chimique : <math>C_{30}H_{40}O_{10}</math></p> 	<p><b>Glucoscillarène A</b></p> <p>Formule moléculaire : <math>C_{42}H_{62}O_{18}</math></p> 
<p><b>Scilliglucoside</b></p> <p>Formule chimique : <math>C_{30}H_{40}O_{10}</math></p> 	<p><b>Scillicyanoside</b></p> <p>Formule chimique : <math>C_{32}H_{42}O_{12}</math></p> 

## 2. Fructo-oligosaccharides

Dans l'étude de Spies *et al.* (1992), la sinistrine a été isolée à partir de la scille rouge (*Urginea maritima*). Ce composé peut être utilisé pour déterminer la clairance rénale chez l'homme, car il est filtré dans le rein par les glomérules et n'est ni réabsorbée ni sécrétée par les cellules des tubules (Spies *et al.* 1992).

À l'origine, on pensait que la sinistrine était constituée de résidus (2→1)-linked  $\beta$ -d-Fru avec des branches en position 6 et un résidu  $\alpha$ -d-Glc attaché à l'extrémité réductrice de la chaîne de fructose. Cependant, des recherches récentes ont révélé que la sinistrine est un  $\beta$ -d-Fructane de type mixte qui comprend des résidus (2→1)-linked, une proportion relativement élevée de résidus (2→6)-linked non ramifiés, ainsi qu'un résidu  $\alpha$ -d-Glc liés comme dans le néokestose (trisaccharide formé à partir du saccharose par l'invertase de la levure). Une structure probable de la sinistrine a été élaborée par Spies *et al.* (1992) (figure 51).

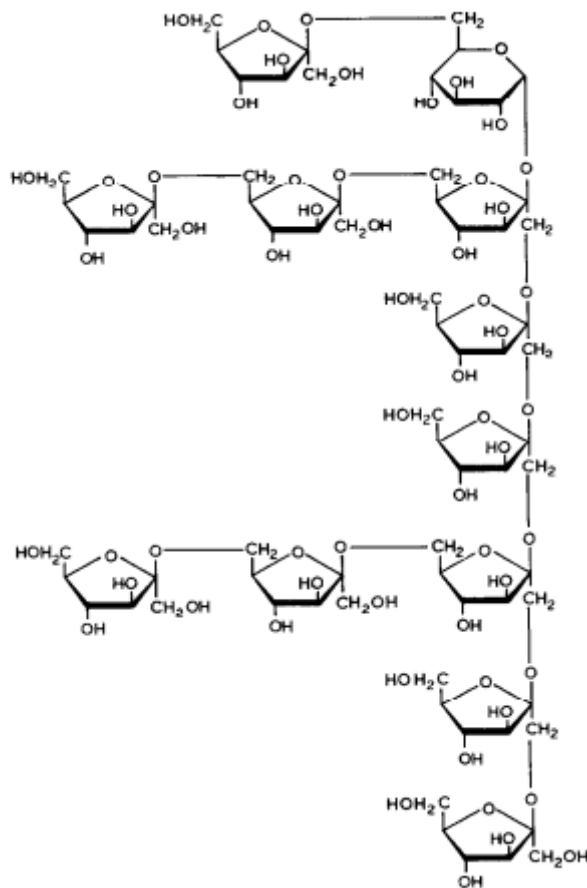


Figure 51 : Structure probable de la sinistrine (d'après Spies *et al.*, 1992).

### 3. Anthocyanes

La cyanidine et le 3-monoglucoside de pélagonidine ont été identifiés par chromatographie et analyse UV dans les racines d'*Urginea maritima* (Vega *et al.* 1972).

Après avoir été débarrassé des "sinistrines" polymériques par gel-filtration sur Sephadex G25 selon Somers (Somers 1966), il a été possible d'identifier, par les mêmes méthodes, la cyanidine 3,5-diglucoside et un triglycoside de cyanidine acétylé avec l'acide p-coumarique en très petites quantités. De l'acide caféique libre a aussi été identifié dans les bulbes d'*Urginea maritima*.

### 4. Flavonoïdes

Après extraction éthanolique de bulbes frais, différents flavonoïdes ont été mis en évidence par Fernandez *et al.* (1971). Les composés majeurs mis en évidence sont la dihydroquercétine-4'-monoglucoside et la quercétine-3-monoglucoside. Les composés mineurs sont la quercétine, le dihydroquercétine et le kaempférol-3-triglucoside. D'autres composés ont été identifiés : il s'agit de plusieurs polyglycosides acétylés et divers glycoflavones simples et complexes basés sur la lutéoline et l'apigénine. Des difficultés d'isolement ont été rencontrées et sont dues à la présence de glycosides cardiotoniques qui ont un comportement similaire dans les systèmes chromatographiques (Fernandez *et al.* 1972).

### 5. Acides gras

Dans les travaux d'El-Naggar *et al.* (2023), vingt-neuf et vingt-cinq composés bioactifs ont été déterminés et identifiés dans l'extrait de méthanol des bulbes d'*Urginea maritima* et dans la culture de cals (structures de prolifération cellulaire obtenue en culture *in vitro*).

Les composés bioactifs présents dans le bulbe d'*Urginea maritima* sont détaillés dans le tableau 11. Des composés importants ont été détectés uniquement dans l'extrait de cals et possèdent des propriétés anticancéreuses, antivirales, anti-inflammatoires et hépatoprotectrices.



Tableau 11 : Liste des phytocomposants identifiés dans les extraits méthanoliques de bulbes d'*Urginea maritima* par GC-MS (d'après El-Naggar, Shehata, Morsi 2023).

Remarque : RT = retention time

Nom du composant	Formule chimique	Activité médicinale
Acide 3-Hydroxydodécanoïque	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	Activité antifongique
2-Méthyl-1-Hexadécanol	C <sub>17</sub> H <sub>36</sub> O	Activité antibactérienne et propriétés antioxydantes
Deacétylvindoline	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Antioxydant
Ethanol,2-(9-octadécenyloxy),(Z)	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub>	Pas d'activité connue
5-Octadécenal	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O	Pas d'activité connue
13-Heptadécyn-1-ol	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> O	Anti-inflammatoire, antimicrobienne, antioxydant, cytotoxique, antifongique et anticancéreux
Acide 6-Octadécénoïque	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	Pas d'activité connue
Hexadécane, 1,1 bis (dodécyloxy)	C <sub>40</sub> H <sub>82</sub> O <sub>2</sub>	Pas d'activité connue
Acide 9,12-Octadécadiénoïque	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Anti-inflammatoire, préventif du cancer, nématocide, insectifuge, antieczémique, hypocholestérolémique, hépatoprotecteur, antiacnéique, antihistaminique, anti arthritique.
Acide tétradécanoïque	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	Prévention du cancer, antioxydant, nématocide, lubrifiant, hypocholestérolémiant
1-Monolinoléoylglycérol triméthylsilyl ether	C <sub>27</sub> H <sub>54</sub> O <sub>4</sub> Si <sub>2</sub>	Antimicrobien, antioxydant, anti-inflammatoire, diurétique, antiarthritique et antiasthmatique.
α-Carotène	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub>	Activité pro-vitamine A
2-Myristinoyl pantéthéine	C <sub>25</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	Pas d'activité connue
Ajmaline	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Composé antiarythmique - traitement de la tachycardie auriculaire ou ventriculaire aiguë
Acide undécanoïque	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	Antifongique, traitement de la teigne

Acide pentadécanoïque, 14-méthyl-, méthyl ester	$C_{17}H_{34}O_2$	Activités anti-inflammatoire, anti-androgène, antioxydante, hypercholestérolémique et antimicrobienne
Acide n-Hexadécanoïque ou acide palmitique	$C_{16}H_{32}O_2$	Antioxydant, pesticide, hypocholestérolémique, nématocide, lubrifiant et anti androgène
Acide octadécanoïque	$C_{18}H_{36}O_2$	Antiviral, anti-inflammatoire, guérison des lésions cutanées, antioxydant, hypocholestérolémique, nématocide, pesticide, anti-androgène, hémolytique, inhibiteur de la 5-alpha réductase.
Acide oléique	$C_{18}H_{34}O_2$	Activités antibactérienne, préventive du cancer, anémiagène, insectifuge, antiandrogène et dermatitigène
Acide 9-Hexadécénoïque ou acide palmitoléique	$C_{16}H_{30}O_2$	Anti-inflammatoire et amélioration de la synthèse de l'insuline
Acide oléique, 3-(octadécyloxy) propyl ester	$C_{39}H_{76}O_3$	Effet antifongique sur les champignons pathogènes des plantes et de l'homme
Ajmalicine	$C_{21}H_{24}N_2O_3$	Activités antihypertensive et antimicrobienne, traitement des maladies circulatoires, traitement de l'hypertension artérielle
1-Monolinoléoylglycérol triméthylsilyl ether	$C_{27}H_{54}O.Si_2$	Antimicrobien, antioxydant, anti-inflammatoire, diurétique, antiarthritique et antiasthmatique.
Octadécane, 3-éthyl-5- (2-éthylbutyl)	$C_{26}H_{54}$	Effets antioxydants et anti-inflammatoires
Acide phthalique 2-éthylhexyl propyl ester	$C_{19}H_{28}O_4$	Pas d'activité connue
Eicosane, 7-hexyl	$C_{26}H_{54}$	Pas d'activité connue
Acide 1,2-Benzendicarboxylique, diisooctyl ester	$C_{24}H_{38}O_4$	Antimicrobien
2-(Octadécyloxy)-éthanol	$C_{20}H_{42}O_2$	Antimicrobien

## 6. Oxalates de calcium

Les cristaux d'oxalate de calcium dans les cellules des racines adventives d'*Urginea maritima* sont des faisceaux de raphides que l'on trouve chez de nombreuses monocotylédones (figure 52).

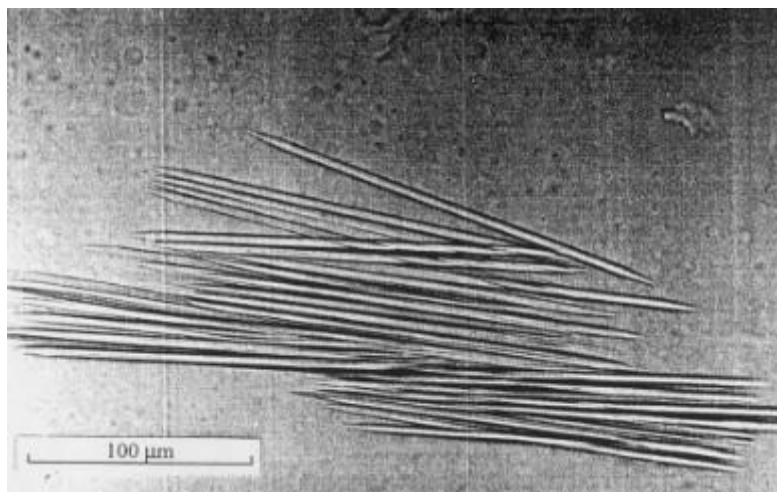


Figure 52 : Cristaux d'oxalates de calcium chez *Urginea altissima* (d'après Cogne et al., 2001).

Les raphides d'oxalate de calcium sont, au moins en partie, responsables de l'apparition d'une légère inflammation et de démangeaisons lorsqu'ils sont frottés sur la peau (Cogne et al. 2001).

## IV. Utilisation et propriétés de la scille

### 1. Utilisation historique

Historiquement, les vertus thérapeutiques de la scille sont connues depuis longtemps : la scille rouge a été utilisée en médecine dès l'époque des Grecs. Elle est mentionnée dans des papyrus hébreux datés aux alentours de 1500 ans avant Jésus-Christ et à nouveau par l'historien Théophraste, vers 300 ans avant Jésus-Christ. Les médecins d'Europe occidentale du Moyen-Âge connaissaient la scille rouge. Son nom est mentionné dans le "*Materia Medica*", recueil sur l'histoire de la pharmacie exposant les connaissances sur les propriétés thérapeutiques de toute substance utilisée pour la guérison.

Plus récemment, au milieu du XVIII<sup>ème</sup> siècle, l'importance de la scille dans le traitement de l'hydropisie, résultant le plus souvent d'une insuffisance cardiaque, a été soulignée par Swieten, mais lorsque la digitale fut introduite dans le traitement des maladies cardiaques dès le début du XIX<sup>ème</sup> siècle, la scille fut reléguée au second plan (Swieten 1764).

En Angleterre, la scille fut beaucoup utilisée dans la seconde partie du XIX<sup>ème</sup> siècle pour lutter contre l'invasion des rongeurs. La pratique historique consistait à déterrer les bulbes sauvages en été, à les

couper en petits morceaux et à les faire sécher. La poudre de scille était ensuite commercialisée sous forme de "dried chips" ou directement sous forme de poudre. La poudre était ajoutée aux appâts pour rats et placée au niveau des endroits fréquentés par les rats mais le pourcentage de produit toxique était souvent trop faible pour être létal (Gentry, Verbiscar, Banigan 1987). Plus tard, le composé toxique fut extrait du bulbe à l'aide de solvants et concentré (Crabtree 1947).

Ses bulbes, qui peuvent peser jusqu'à 2 kg, sont vendus dans les magasins en Europe et utilisés en traitement des douleurs arthritiques, de l'œdème et comme tonique cardiaque. Ils sont utilisés depuis l'Égypte antique en tant que diurétiques, expectorant, émétiques et raticides (Tuncok *et al.* 1995).

Dans la région du Moyen Atlas central, la scille est utilisée pour traiter les problèmes dermatologiques ainsi que les douleurs auriculaires (Hafian *et al.* 2014). Dans cette même région, elle est utilisée pour traiter les troubles digestifs, les problèmes cardiaques, la coqueluche et l'hépatite (Benkhiguel *et al.* 2010; Bellakhdar 1997). Le bulbe est aussi utilisé comme abortif en fumigations vaginales.

## 2. Activité insecticide

Hassid *et al.* (1976) ont été les premiers à examiner les propriétés insecticides des extraits de *Drimia maritima*. Ils ont montré que le feuillage de *Drimia maritima* était hautement toxique pour les larves de lépidoptères, comme *Spodoptera littoralis*. Les extraits de méthanol de feuilles séchées contiennent de l'acide L-azétidine-2-carboxylique, et lorsqu'ils ont été incorporés dans le régime alimentaire, ont provoqué la mort de 100% des larves de *Spodoptera littoralis* (Hassid, Applebaum, Birk 1976).

Par ailleurs, l'utilisation d'extraits aqueux de bulbes blancs pentaploïdes de *Drimia maritima* et l'application de ces extraits en tant qu'insecticide a été réalisée contre un ravageur de la tomate : l'étude de Civelek et Weintraub (2004) a montré que les traitements aux extraits aqueux réduisaient le nombre de larves à deux ou moins par feuille (Civelek, Weintraub 2004).

Dans l'étude de Saadane *et al.* (2021), les effets toxicologiques directs et différés de *Drimia maritima* ont été mis en évidence : la macération des bulbes de *Drimia maritima* dans l'éthanol permet de récupérer un extrait à forte activité insecticide, provoquant une mortalité élevée chez la mouche des fruits. La mortalité des mouches est principalement fonction du temps d'exposition aux feuilles de *Drimia maritima* (Saadane, Habbachi, Habbachi 2021).

Une étude menée par Djeddar *et al.* (2021) visait à étudier les effets des extraits de *Drimia maritima* et de *Borago officinalis* sur la sensibilité des larves, les paramètres physiologiques et biochimiques de

*Culex pipiens*. L'essai biologique larvicide montre une relation dose-réponse significative contre les larves de quatrième stade de *Culex pipiens*. De plus, les analyses biochimiques ont révélé une diminution des protéines, des glucides, des hydrates de carbone et des lipides dans le corps entier des larves traitées avec les concentrations létales (DL50) de l'extrait de *Drimia maritima*, par rapport à la série de contrôle.

La capacité des extraits de *Drimia maritima* et de *Borago officinalis* à inhiber l'activité de l'acétylcholinestérase dans le corps entier des larves traitées de *Culex pipiens* a été examinée. L'activité spécifique de la glutathion S-transférase a été significativement augmentée sous l'effet des extraits de *Culex pipiens*.

Les extraits aqueux de *Drimia maritima* et de *Borago officinalis* présentent des propriétés insecticides avec des effets neurotoxiques contre les stades larvaires du moustique domestique *Culex pipiens*. Cependant, l'utilisation de ce type d'insecticide pour le contrôle des moustiques n'est plus recommandée et les alternatives de produits respectueux de l'environnement sont encouragées (Djeddar *et al.*, 2021).

Une autre étude menée par Ben Hamouda *et al.* (2015) a révélé la toxicité des extraits méthanoliques des feuilles et des bulbes d'*Urginea maritima* contre *Tribolium castaneum*, petit ver de farine (Ben Hamouda *et al.* 2015). Il a été observé que l'extrait éthanolique de feuilles à 10% provoque une mortalité de 100% chez les larves et de 48% chez les adultes après le premier jour d'observation (sur un total de 21 jours). Cependant, à des concentrations de 0,1% et 1%, on a observé que l'extrait éthanolique de feuilles était plus toxique pour les larves que pour les adultes. Des résultats similaires ont également été observés dans le cas de l'extrait éthanolique de bulbe avec une mortalité de 100% des larves de *Tribolium castaneum* après le premier jour d'exposition à une concentration de 10%. Cependant, la mortalité des adultes était faible et ne dépassait pas 24% à la même concentration. Cette activité toxique a été confirmée par Hassid *et al.* (1976) sur les larves et les adultes de *Spodoptera littoralis* (Hassid *et al.*, 1976).

Adeyeye et Blum (1989) avaient rapporté que cette substance provoque un retard sévère du développement des larves, une mortalité larvaire résultant de la ligature des exuvies, la formation de pupes difformes et une absence de sclérotisation de la moitié ventrale antérieure du tégument nymphal du ver de l'épi de maïs *Helicoverpa zea* (Adeyeyé, Blum 1989). Pascual-Villalobos *et al.* (1999) ont observé que l'extrait éthanolique de bulbe administré à des larves de *Tribolium castaneum* âgées de 25 jours provoque une mortalité de 60% après 24 heures (Pascual-Villalobos, Fernández 1999).

### 3. Activité antifongique

D'après les résultats obtenus par Daoudi (2017), *Aspergillus brasiliensis* s'est révélé la souche la plus sensible vis-à-vis du macérât de *Urginea maritima* (L.) Baker : à une concentration de 10,71 mg/mL, le pourcentage d'inhibition (PI) de la croissance mycélienne a été 43,33%, à la même concentration *Fusarium oxysporum* a montré une légère sensibilité avec PI = 19,25%.

L'extrait aqueux d'*Urginea maritima* (L.), testé contre les différentes espèces de champignons sur milieu PDA (gélose glucosée à l'extrait de pomme de terre) a montré une activité antifongique sur *Aspergillus brasiliensis*, *Fusarium oxysporum*, et *Alternaria sp*, avec un PI de 43,33%, 19,25% et 10% respectivement, pour une concentration de C1 = 10,71 mg/mL. Le pourcentage d'inhibition de la croissance mycélienne est apparu nul pour *Penicillium expansum* et *Rhizopus stolonifer* sur toute la gamme des concentrations utilisées (Daoudi 2017).

Les effets antifongiques des extraits aqueux d'*Urginea maritima* peuvent être attribués aux polyphénols de cette plante, mais certaines études ont démontré que l'activité antifongique d'*Urginea maritima* était liée à une glycoprotéine localisée dans la paroi cellulaire, qui inhibe complètement la germination des spores et la croissance des hyphes de *Fusarium oxysporum* (Deepak *et al.* 2003).

### 4. Activité antioxydante

Dans l'étude de Mammadov *et al.* (2010), l'activité antioxydante totale des extraits de *Urginea maritima* a été déterminée en utilisant le système de l'acide  $\beta$ -carotène-linoléique. Ce système est basé sur le fait que le  $\beta$ -carotène se décolore en l'absence d'antioxydant, à cause des radicaux libres qui forment des hydroperoxydes à partir de l'acide linoléique. L'ajout d'extraits contenant des antioxydants au système neutralise les produits peroxydés, ce qui permet au  $\beta$ -carotène de conserver sa couleur jaune caractéristique.

L'étude de Mammadov *et al.* (2010) a révélé que l'activité antioxydante la plus élevée dans les extraits de la plante *Urginea maritima* était de 72,67% avec l'extrait méthanolique de tubercule. Les activités antioxydantes des extraits méthanoliques des feuilles et des tubercules de la plante *Urginea maritima* et les extraits éthanoliques de ses feuilles ont montré la même activité antioxydante (Urginea Leaves Methanol : ULM = 63,58%, Urginea Leaves Ethanol : ULE = 61,33%, Urginea Tubercules Methanol : UTM = 57,71%). L'activité antioxydante la plus faible a été observée avec l'extrait benzénique de tubercule d'*Urginea maritima* (UTB = 31,12%).

Ces résultats prouvent que la plante *Urginea maritima* L. est plus riche que l'*Allium* en composés phénoliques et que l'activité anti-oxydante liée à la présence de polyphénols est plus importante chez la scille. Il semble que les groupes hydroxyles contenant des composés phénoliques se trouvent en plus grande quantité dans les extraits de la plante *Urginea maritima* (Mammadov *et al.*, 2010).

## 5. Activité anti-inflammatoire

La scille exerce des effets anti-inflammatoires et module la sécrétion de mucus au niveau des bronches. Ces effets ont pour origine la présence des glycosides de type bufadiénolide tels que le scillarène A, le scillirubroside, le scilliroside, la scillarénine et la proscillaridine A (Iizuka, Warashina, Noro 2001). Terness *et al.* (2001) ont démontré que les bufadiénolides tels que la proscillaridine A inhibent l'activité des lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes T ont pour rôle, dans la réponse immunitaire, d'éliminer les cellules étrangères à l'organisme telles que les virus ou les cellules cancéreuses. Cette activité suppressive est plus de 16 fois supérieure à celle de la proscillaridine, plus de 16 000 fois supérieure à celle du cortisol et 250 fois supérieure à celle de la cyclosporine A ou du tacrolimus. La proscillaridine A est un bufadiénolide qui agit comme une biomolécule immunorégulatrice avec son action suppressive sur les cellules T cytotoxiques (Terness *et al.* 2001). En outre, certaines espèces de *Drimia*, comme *Drimia robusta* et *Drimia delagoensis*, ont des activités anti-inflammatoires (du Toit *et al.* 2005; Stafford, Jäger, van Staden 2005).

L'extrait brut de *Drimia indica* a un effet bronchodilatateur (broncho-relaxant) similaire à celui de la dicyclomine, probablement par le biais d'activités anticholinergiques et antagonistes du Ca<sup>2+</sup>. La scille indienne (*Drimia indica*) réduit aussi la sécrétion de mucus des voies respiratoires via une activité antagoniste muscarinique (récepteurs m3) (Bashir *et al.* 2013).

Sur la base de l'utilisation traditionnelle de la scille pour l'asthme et de ses effets pharmacologiques sur le système respiratoire, un essai clinique randomisé a été conçu par Nejatbakhsh *et al.* (2017) pour évaluer les effets de l'administration de la "Scille Oxymel<sup>ND</sup>" (sirop contenant 0,25 mg d'extrait de scille pour 5 mL) sur les symptômes et les paramètres de spirométrie et de pléthysmographie de patients souffrant d'asthme persistant modéré à sévère et pour évaluer son innocuité chez ces patients (Nejatbakhsh *et al.* 2017). Le volume expiratoire forcé à la première seconde (FEV1) a été considéré comme l'indicateur principal d'effet. Les résultats ont montré une amélioration significative des paramètres spirométriques, en particulier du FEV1 (1,54 ± 0,38 L contre 2,11 ± 0,49 L), dans le groupe "Scille Oxymel<sup>ND</sup>" par rapport aux autres groupes. Les augmentations du FEV1 en litre, du FEV1 en % et du FEV1/FVC en % pendant l'intervention ont été significativement plus élevées dans le groupe "Scille Oxymel<sup>ND</sup>" que dans les autres groupes (p < 0,001). Cependant, il n'y a pas eu de

différence significative entre les groupes de l'étude concernant les paramètres pléthysmographiques ( $p > 0.05$ ).

## 6. Activité anticancéreuse

De nombreux auteurs ont prouvé que les espèces d'*Urginea* sont riches en plusieurs glycosides cardiaques (Iizuka *et al.*, 2001 ; Kopp *et al.*, 1996 ; Krenn *et al.*, 1989 ; Majinda *et al.*, 1997). Les recherches phytochimiques d'El Seedi *et al.* (2013) sur les plantes utilisées dans la médecine traditionnelle ont permis d'isoler un glycoside cardiaque bioactif d'*Urginea maritima*. Ce composé actif a été identifié comme étant la proscillaridine A sur la base d'une analyse spectroscopique approfondie, notamment avec la RMN 1D et 2D. Son activité cytotoxique contre la lignée cellulaire tumorale humaine (U-937 GTB) a été évaluée. Ceci montre que le savoir médical traditionnel, en particulier celui des guérisseurs bédouins, utilise des produits naturels ayant une activité biologique reconnue (El-Seedi *et al.* 2013).

L'étude de l'activité antiproliférative de la plante sud-africaine *Urginea depressa* contre la lignée cellulaire de cancer ovarien A2780 a permis d'isoler les six nouveaux homoisoflavonoïdes urginéanines A-F (figure 53-1 à 6), les deux bufatriénolides connus (figure 53-7 et 53-9), et les nouveaux bufatriénolides urginines B et C (figure 53-8 et 53-10). Les structures ont été élucidées sur la base de l'analyse de leurs spectres RMN 1D et 2D et des données de spectrométrie de masse. Cinq des six nouveaux homoisoflavonoïdes ont une bonne activité antiproliférative contre les cellules du cancer ovarien A2780, du mélanome A2058 et du cancer du poumon humain H522-T1. L'urginéanine A (figure 53-1) a une activité sub-micromolaire contre les trois lignées cellulaires (Dai *et al.* 2013)

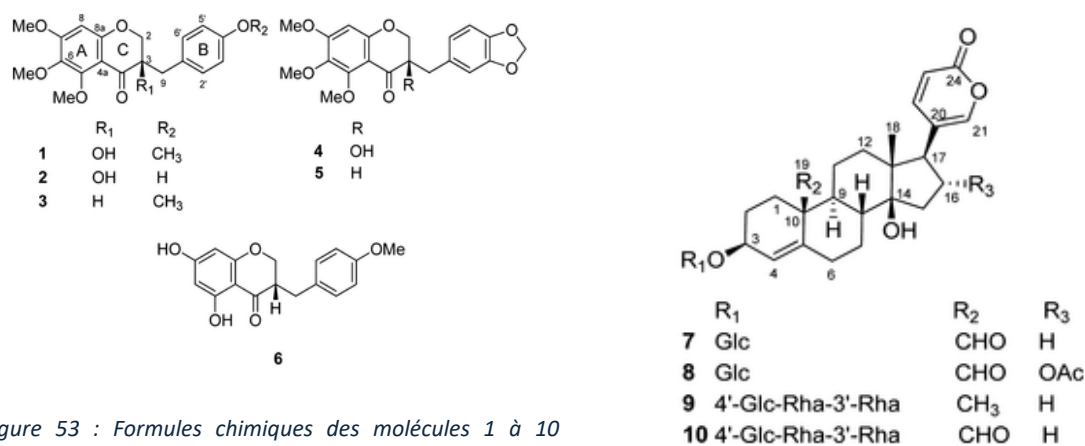


Figure 53 : Formules chimiques des molécules 1 à 10 mentionnées précédemment (d'après Dai *et al.*, 2013).



Le composé 7 (figure 53) a été identifié comme étant un altoside 14 $\beta$ -hydroxy-19 $\beta$ oxobufa-4,20,22-trienolide-3 $\beta$ -O- $\beta$ -D-glucopyranoside, un bufatriénolide connu isolé en 1959 à partir d'*Urginea altissima*.

Le composé 9 (figure 53) a été identifié comme étant l'urginine, 14 $\beta$ -hydroxybufa4,20,22-trienolide-3 $\beta$ -O-{ $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-[(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -Dglucopyranosyl]-(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside} (Lichti *et al.*, 1959).

Les cinq urgéanines A à E ont présenté des valeurs d'IC50 de 0,32 ; 3,4 ; 1,35 ; 0,35 et 1,44  $\mu$ M, respectivement, tandis que l'analogue 6, moins oxygéné, avait une activité beaucoup plus faible. Des tests supplémentaires contre les lignées de mélanome A2058 et de cancer du poumon H522-T1 ont montré des activités intéressantes, le composé 1 étant environ 5 fois plus puissant sur les lignées cellulaires A2058 et H522-T1 que sur la lignée A2780. Le composé 4 avait un effet à peu près équivalent sur les trois lignées cellulaires. Les composés 2 et 5 étaient moins efficaces sur les lignées cellulaires A2058 et H522-T1 que sur la lignée cellulaire A2780 (Pohl *et al.* 2001).

Des recherches antérieures sur la relation structure-activité des bufadiénolides ont indiqué que la présence du groupement "19-oxo" augmente l'activité antiproliférative contre les cellules PLC/PRF/5 du carcinome hépatique primaire, par rapport à celles des bufadiénolides avec un groupement "19CH<sub>3</sub>" (Kamano *et al.* 1998). Les données issues des travaux de Dai *et al.* (2013) corroborent cette affirmation puisque l'urginine C (figure 53-10) a montré une activité plus élevée par rapport à l'urginine (figure 53-9), et ces deux composés ne diffèrent que par leur substitution C-10. De plus, l'urginine B (figure 53-8) a montré une cytotoxicité plus élevée que l'altoside (figure 53-7), ce qui indique que l'introduction d'un groupement O-acétyle augmente l'effet (Dai *et al.*, 2013). En outre, le nombre de sucres attachés à l'aglycone affecte la cytotoxicité du bufatriénolide, puisque les monoglucosides 7 et 8 ont une activité plus puissante que les bufatriénolides trisaccharides 9 et 10 (figure 53). Il est possible que le plus grand nombre de groupes hydroxy des sucres entraîne une diminution de la lipophilie.

La proscillaridine A (PSN-A), un glycoside cardiaque constituant d'*Urginea maritima*, s'est révélée avoir une activité anticancéreuse. Cependant, les cibles cellulaires et le mécanisme anticancéreux de la PSN-A dans divers cancers, y compris le cancer de la prostate, restent largement inexplorés. Dans l'étude de He *et al.* (2018), il a été démontré que la PSN-A inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules cancéreuses de la prostate, de manière dose-dépendante (He *et al.* 2018). Une étude mécanistique plus poussée a montré que l'activité anticancéreuse de la PSN-A sur les cellules cancéreuses de la prostate est associée à la génération de ROS (Reactive Oxygen Species), à la modulation des protéines de la famille Bcl-2 (qui sont des protéines anti-apoptotiques), à la

perturbation du potentiel de la membrane mitochondriale et, finalement, à l'activation de la caspase-3 et au clivage de la PARP.

En outre, il a été constaté que le PSN-A inhibe la signalisation JAK2/STAT3 et augmente la toxicité de la doxorubicine sur les cellules cancéreuses de la prostate. Or la voie JAK-STAT3 est activée de manière aberrante dans divers cancers, y compris le cancer de la prostate, et joue un rôle important dans le développement et la progression des tumeurs.

Deux types de cellules cancéreuses (LNCaP et DU145) ont été traitées avec de la PSN-A et de la doxorubicine, un des principaux traitements de chimiothérapie utilisés dans le traitement de divers cancers, dont le cancer de la prostate. Les résultats ont montré que le PSN-A renforçait considérablement l'effet apoptotique de la doxorubicine sur les cellules LNCaP par rapport aux cellules DU145. La doxorubicine induit l'activation de STAT3 dans les cellules cancéreuses (Maryam *et al.* 2017). Les résultats obtenus par He *et al.* (2018) ont montré que la doxorubicine augmente la phosphorylation de STAT3 à Tyr705, tandis que le PSN-A supprimait efficacement la phosphorylation de STAT3, induite par la doxorubicine dans les cellules cancéreuses de la prostate.

Les données indiquent donc que l'apoptose induite par la PSN-A est associée à un dysfonctionnement mitochondrial, comme le montrent la dissipation des membranes mitochondriales et la modulation des protéines de la famille Bcl-2. Dans l'ensemble, ces données fournissent une première preuve de l'activité anticancéreuse et du mécanisme moléculaire possible de la PSN-A dans le cancer de la prostate (He *et al.*, 2018). D'autres études sont nécessaires pour faire du PSN-A un composé principal potentiel pour le traitement du cancer de la prostate.

## 7. Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne de l'extrait brut d'eau, de la fraction éthanolique et des composés purs est présentée dans les travaux de Majinda *et al.* (tableau 12) (Majinda, Waigh, Waterman 1997).

Tableau 12 : Activité antibactérienne de *Urginea sanguinata* et de ses composants comparés au chloramphénicol (d'après Majinda et al., 1997).

Bactérie	Composant	Dose ( $\mu\text{g}/\text{disque}$ )	Zone d'inhibition (mm)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Chloramphénicol	10	18
	Chloramphénicol	25	20
	Chloramphénicol	50	25
	Extrait aqueux de scille	500	9
	Extrait méthanolique de scille	100	10
	Acide salicylique	100	7.5
	Acide 3-hydroxy-4-méthylbenzoïque	100	7
<i>Bacillus subtilis</i>	Chloramphénicol	10	20
	Chloramphénicol	25	25
	Chloramphénicol	50	31
	Extrait aqueux de scille	500	8
	Extrait méthanolique de scille	100	9
	Acide salicylique	100	8
	Acide 3-hydroxy-4-méthylbenzoïque	100	$\leq 7$

L'acide salicylique est un antibactérien et un conservateur bien connu. Cependant, il n'a montré une activité qu'à une charge de 100  $\mu\text{g}/\text{disque}$ . Les composés phénoliques tels que le phloroglucinol, qui devraient présenter une activité antibactérienne, ne sont pas actifs à cette charge. Les dérivés du phloroglucinol montrent une activité impressionnante contre les mêmes micro-organismes (Noble et al. 1990). D'autres composés phénoliques présentent une bonne activité : l'acide gallique et les esters d'acide caféique (Scholz, Heinrich, Hunkler 1990). Les activités des composés isolés se comparent très bien à celles de deux dérivés de glycosides flavonoïdes antibactériens, le tiliroside et le platanoside (Mitrokotsa et al. 1993).

## 8. Activité neurotoxique

Dans les travaux de Saadane *et al.* (2021), les effets directs et différés des extraits d'éthanol de *Drimia maritima* sur la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*) ont été évalués.

Le traitement a été effectué par ingestion de l'extrait sur des larves de deuxième stade (L2) et l'impact de ce traitement sur la mortalité, le développement, le comportement sexuel, l'ovulation des femelles, le choix des femelles pour l'oviposition, la fécondité et la fertilité des adultes ont été évalués. Les résultats ont montré que les taux de mortalité peuvent atteindre 100% après 15 jours de traitement, alors qu'une accélération du développement des mouches a été enregistrée.

Après le traitement, une parade nuptiale incomplète, une diminution significative du nombre d'œufs pondus et du nombre de larves de la première génération traitée ont été observés. Cette étude indique que l'extrait éthanolique de *Drimia maritima* a une action neurotoxique. Les résultats ont confirmé la présence de métabolites secondaires toxiques dans l'extrait éthanolique de *Drimia maritima* (Saadane, Habbachi, Habbachi 2021).

## V. Toxicité

La scille rouge (*Urginea maritima*) a été longtemps utilisée en tant que raticide du fait de sa forte toxicité chez le rat. La dose létale moyenne du scilliroside pour le rat mâle est de 0,7 mg/kg et de 0,43 mg/kg chez la femelle.

### 1. Symptômes et lésions

La toxicité aiguë des glucosides cardiaques est liée principalement à une redistribution des ions K<sup>+</sup> des compartiments intracellulaires vers les compartiments extracellulaires, ce qui entraîne une hypomagnésémie (Jahan *et al.* 2014).

Le tableau de l'intoxication aux scilles est relativement similaire à celui de l'intoxication aux digitales. Chez l'homme, l'intoxication se manifeste par des vertiges, des nausées, des vomissements, des diarrhées, de l'hypertension, une augmentation des sécrétions gastro-intestinales, bronchiques et sudorales, des douleurs abdominales et dans les jambes, des crampes, des troubles sensoriels, de l'hypothermie et parfois une hématurie. Dans les cas graves, lors d'absorption de très fortes doses, survient un coma puis la mort par arrêt du cœur. La manipulation de la plante, notamment du bulbe, exerce une action rubéfiante importante sur la peau chez l'homme.

Chez le bétail, les symptômes sont similaires à ceux observés chez l'homme. L'animal présente une arythmie avec pouls petit et rapide, des troubles urinaires (polyurie puis anurie) et une atteinte

digestive (inappétence, vomissements, diarrhée séreuse puis séro-sanguinolante). Certaines espèces telles que les sangliers et les porcs-épics seraient moins sensibles aux toxiques de la plante et consomment des variétés de scille blanche, sans dommage apparent mais leur viande devient impropre à la consommation humaine, car il existe alors un risque d'intoxication (Bellakhdar 1997).

Les lésions retrouvées lors d'intoxication sont une congestion sous-cutanée, des pétéchies et des suffusions endocardiques, une gastro-entérite.

Des lésions post-mortem ont été relevées par Jahan *et al.* (2014) : hypertrophie et congestion des organes abdominaux et thoraciques, entérite et gastrite sont observables. Le foie, les poumons, le myocarde et les reins présentent des signes de congestion et de gonflement chez les moutons intoxiqués (Jahan *et al.*, 2014).

## 2. Cas d'intoxication chez l'homme

L'étude de Tuncok *et al.* (1995) a montré une toxicité de la scille qui serait différente de la toxicité digitalique-like observée habituellement avec ce type de plante. Une femme de 55 ans a été amenée à l'hôpital universitaire de Dokuz Eylul (Izmir, Turquie) environ 2 heures après l'ingestion de deux bulbes de scille (*Urginea maritima*) cuits au four pendant une heure comme remède à ses douleurs arthritiques. Elle a ingéré la partie interne des bulbes uniquement. Selon ses proches, elle a commencé à vomir et a eu une crise d'épilepsie une heure après l'ingestion. Deux heures après l'ingestion, elle s'est réveillée aux urgences, agitée et nauséuse. Elle rencontrait des difficultés à se concentrer, mais restait consciente du temps et de l'espace. Son examen clinique était normal, à l'exception d'une bradycardie et d'une légère léthargie. La patiente, hypothyroïdienne, prenait de la thyroxine quotidiennement. Ses électrocardiogrammes de routine étaient normaux, avant l'ingestion de scille.

Un lavage gastrique à l'aide d'une sonde nasogastrique a ensuite été effectué et suivi de l'administration de 50 g de charbon actif. Le taux sérique de digoxine a été mesuré à 1,59 ng/mL à l'aide d'un analyseur automatisé d'immunodosage par polarisation de fluorescence (TDx, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Il existe des réactions croisées entre glycosides cardiotoniques, dont la digoxine fait partie, sur ce test, la positivité indique donc seulement qu'il s'agit d'une intoxication aux hétérosides cardiotoniques, présents chez la scille. La patiente a été admise dans l'unité de cardiologie de l'hôpital. Neuf heures après l'ingestion, la patiente est tombée dans le coma et l'ECG révélait l'existence de blocs atrio-ventriculaires. La bradycardie ne répondait pas à l'atropine et un stimulateur cardiaque temporaire a été mis en place. Cela a produit une amélioration clinique

transitoire de l'état neurologique et cardiologique de la patiente. Du triméthobenzamide a également été administré pour les vomissements persistants. Vingt-quatre heures après l'admission, une tachycardie ventriculaire a été observée. Les arythmies ventriculaires n'ont ni répondu à la lidocaïne 2% administrée en bolus par voie intraveineuse, ni à la perfusion de lidocaïne 10% administrée à la dose de 2 mg/min. Il n'y a pas eu de réponse à la défibrillation et la patiente n'a pas réagi à la réanimation cardio-pulmonaire. Elle est décédée trente heures après l'ingestion de bulbes de scille (Tuncok *et al.* 1995).

Les effets toxiques de la scille seraient similaires à ceux des glycosides de la digitale. La patiente a effectivement présenté des signes typiques d'une intoxication digitalique : hyperkaliémie marquée, anomalies de conduction et arythmie ventriculaire.

Le test immunologique positif pour la digoxine a confirmé la nature de glycoside cardiaque de la toxine, mais la concentration apparente de digoxine mesurée (1,59 ng/mL) n'était pas linéairement liée à la concentration de glycoside cardiaque et ne peut être utilisée comme prédicteur de la toxicité (Shumaik, Wu, Ping 1988). Il est nécessaire de rappeler que les réactions croisées entre hétérosides cardiotoniques (ici, la digoxine et les hétérosides cardiotoniques présents dans la scille) rendent le test immunologique positif sans pour autant permettre d'effectuer une distinction entre les hétérosides.

Dans un rapport de cas, Shapiro et Podrazik (1993) ont déclaré que l'hypothyroïdie était un facteur de risque de toxicité de la digoxine (Shapiro, Podrazik 1993).

### 3. Cas d'intoxication chez les animaux

Chez les animaux, l'intoxication a lieu plutôt en automne en Europe. Les jeunes veaux sont plus sensibles à ce type d'intoxication alors que les chèvres et les sangliers le sont moins (Makhlouf, 1978). Les animaux domestiques sont peu susceptibles d'ingérer d'eux-même de la scille. Cependant, Gwatkin et Plumer (1943) ont relevé que les porcs nourris avec des mixtures sont habitués à manger des mélanges qui ne sont pas facilement consommés par d'autres animaux domestiques (Gwatkin, Plummer 1943).

Dans une étude de Gwatkin et Plummer (1943), neuf porcs ont reçu des doses de 50, 100, 200, 300 et 400 milligrammes de poudre de scille rouge par kilogramme de poids corporel afin de déterminer la dose létale chez le porc. Les deux premières doses n'ont pas provoqué de symptôme, mais la dose de 200 mg/kg s'est révélée toxique. L'un des deux porcs ayant reçu 300 mg/kg est mort, de même que le mâle et la femelle qui ont reçu 400 mg/kg. Les lésions chez les rats et les porcs expérimentalement

empoisonnés par la scille rouge étaient étendus et quelque peu contradictoires, non seulement entre les deux espèces, mais aussi entre les individus.

Les lésions tissulaires étaient moins importantes lorsque de très fortes doses sont administrées, car la mort intervenait avant que des modifications cellulaires graves ne se produisent (Gwatkin et Plummer, 1943).

Tableau 13 : Recensement des cas d'intoxication par la scille (*Urginea maritima*).

Animaux	Composé ingéré	Type d'intoxication	Dose	Symptômes	Source
9 porcs	Poudre de scille	Expérimentale	50, 100, 200, 300, 400 mg/kg PC	Mort à partir de 300 mg/kg, toxicité à partir de 200 mg/kg	Gwatkin et Plummer, 1943
64 rats blancs	Poudre de scille	Expérimentale	50 à 800 mg/kg	10 animaux morts	
24 rats	Extrait alcoolique de scille	Expérimentale	26 et 36 mg/kg B.W. (1/20 LD50 de l'extrait alcoolique d' <i>Urginea maritima</i> ) pendant 45 jours successifs	Altérations pathologiques du cœur, du cerveau et du nerf sciatique.	Merzek <i>et al.</i> , 2022 (Merzek et al. 2022)
9 porcs	Poudre de scille	Expérimentale	150 à 300 mg/kg	Abattement, incoordination locomotrice, 4 morts.	Fitzpatrick, 1952 (Fitzpatrick 1952)
Ruminants : 4 moutons, 6 chèvres, 4 vaches et 2 veaux	Poudre de scille	Expérimentale	150 à 300 mg/kg pour les moutons, 175 à 500 mg/kg pour les chèvres, 50 à 300 mg/kg pour les vaches et 200 mg/kg pour les veaux	Abattement, incoordination locomotrice, diarrhée, 5 morts.	
6 chats	Poudre de scille	Expérimentale	100 à 625 mg/kg	Abattement marqué, 5 morts.	
3 chiens	Poudre de scille	Expérimentale	145, 270 et 290 mg/kg	Vomissements, salivation et abattement.	

## VI. Diagnostic et traitement de l'intoxication

Le diagnostic de l'intoxication à la scille peut s'effectuer en suivant différentes étapes :

- Historique du pâturage des animaux et identification des plantes sur le pâturage,
- Observation des signes cliniques, des symptômes et des lésions post-mortem et des lésions myocardiques,
- Hyperkaliémie, qui est la manifestation primaire de la toxicité aiguë des glycosides cardiaques,
- Confirmation du diagnostic par l'identification de la plante ou de ses glycosides et/ou des deux dans les ingesta (Radostits, Bloods, Gay 1993),
- Diagnostic différentiel avec d'autres plantes ou agents toxiques induisant des signes cliniques similaires. On peut évoquer les intoxications à *Albizia sps*, le fluoroacétate, les antibiotiques ionophores, les carences en vitamine E, en sélénium et en cuivre qui provoquent une cardiomyopathie et des signes cliniques similaires (Jahan *et al.*, 2014).

Le traitement lors de l'ingestion de plantes contenant des glycosides cardiotoniques se base sur un maintien des fonctions vitales, incluant le contrôle des voies respiratoires et l'assistance circulatoire. Le lavage gastrique et l'administration de charbon actif peuvent être bénéfiques. L'administration de doses multiples de charbon a été recommandée dans la prise en charge de l'intoxication par la digitoxine, car cette molécule suit une recirculation entéro-hépatique importante (Bayer 1991). Le charbon activé peut être administré à la dose de 1-3 g/kg de poids corporel à 4-8 heures d'intervalle. Cependant, l'efficacité clinique du charbon pour l'adsorption des glycosides cardiotoniques de la scille n'est pas démontrée (Tuncok *et al.*, 1995).

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Seule une thérapie de soutien et l'évacuation du tube digestif sont possibles. Un grand nombre d'animaux survivent sans aucun traitement et peu reçoivent de traitement pour limiter le stress (Jahan *et al.*, 2014).

L'hypercalcémie et l'hypomagnésémie, induites par l'intoxication, exacerbent la toxicité des glycosides cardiaques, c'est pourquoi les suppléments de calcium sont contre-indiqués et que les agents qui favorisent la redistribution du potassium des compartiments extracellulaires vers les compartiments intracellulaires sont à essayer. La prévention peut se faire en retirant le bétail des pâturages pendant la période de sécheresse et en regroupant les jeunes animaux avec les plus âgés, car ils ont l'expérience des zones de pâturage locales. Une telle expérience a été suggérée en Inde sur le bétail à risque de s'intoxiquer avec la scille indienne (*Urginea indica*) (Jahan *et al.*, 2014).



L'utilisation de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab) dans les cas d'intoxication par des sources naturelles de glycosides cardiaques issus de la scille n'a pas été systématiquement étudiée. Bien que la réponse clinique aux fragments Fab soit douteuse (Cummins *et al.* 1990) ou transitoire (Rich, Libera, Locke 1993) dans plusieurs cas d'intoxication par des glycosides cardiaques d'origine végétale (if à baie et digitale pourpre), l'administration de ces fragments pourrait présenter un potentiel thérapeutique significatif (Tuncok *et al.*, 1995). Ce traitement n'est pas disponible dans tous les pays, notamment les pays moins développés d'Afrique où ce type d'intoxication reste fréquent avec l'utilisation médicinale des plantes. Il est encore moins utilisé par les vétérinaires dans ces pays.

## Chapitre 6 : Les kalanchoés (*Kalanchoe* spp.)

### I. Description du genre *Kalanchoe*

#### 1. Taxonomie et historique du genre

Les Kalanchoés sont des plantes grasses appartenant à l'ordre des *Rosales* et à la famille des *Crassulaceae*. La diversité au sein du genre *Kalanchoe* est impressionnante, allant de petites plantes naines de 20 cm de haut à des arbres de 8 m de haut. Ce genre, regroupant environ 200 espèces, a été décrit pour la première fois par le botaniste français, Michel Adanson, en 1763 (Smith, Figueiredo, Wyk 2019).

*Bryophyllum* est un autre genre, décrit par Salisbury (1805), possédant des caractéristiques similaires à celles des *Kalanchoe* et dont la différenciation en deux à trois genres (en comptant le genre *Kitchingia*) a été longtemps discutée. Certains auteurs, tels que Raymond-Hamet, ont jugé les caractères utilisés pour différencier les deux genres insuffisants et n'ont admis que le genre *Kalanchoe* alors que Descoings (2006) a décrit une typologie détaillée des caractères de chaque genre. Une nouvelle classification est proposée comprenant un genre unique *Kalanchoe* subdivisé en trois sous-genres, *Kalanchoe*, *Bryophyllum* et *Calophygia* (sous-genre nouveau et intermédiaire) (Descoing, 2006).

En Amérique latine, zone endémique du genre *Kalanchoe*, aucun cas d'empoisonnement spontané par des espèces de Kalanchoés chez les animaux n'a été signalé (Mendonça *et al.* 2018).

#### 2. Morphologie des Kalanchoés

La première description du genre a été réalisée par Adanson en 1763 avec les caractères suivants. Les feuilles sont opposées, simples et ailées. Les fleurs forment un corymbe. Le calice compte 4 feuilles. La corolle se présente sous la forme d'un long tube. Les étamines sont au nombre de 8, inégales et positionnées sur 2 rangs. Le pistil compte 4 ovaires. Les graines sont nombreuses, menues et cylindriques (Adanson 1763).

Communément appelées "plante d'air", les Kalanchoés possèdent de hautes tiges creuses, des feuilles charnues vert foncé qui sont distinctement festonnées et bordées de rouge à violet foncé selon les espèces, et des grappes de fleurs pendantes en forme de clochettes de couleur variées selon les espèces.

Les inflorescences sont en cymes paniculées, glabres. Une des différences majeures avec le genre *Bryophyllum* se retrouve dans la position des fleurs : elles sont dressées avec un pédicelle rectiligne

dans le genre *Kalanchoe* tandis qu'elles sont plutôt pendantes avec un pédicelle recourbé dans le genre *Bryophyllum*. Dans la pratique, un nombre non négligeable d'espèces montre des exceptions à la règle : quelques fleurs pendantes chez des *Kalanchoe*, des fleurs horizontales ou même dressées dans des inflorescences de certains *Bryophyllum*. Par exemple, chez *Kalanchoe delagoensis* aussi nommée *Kalanchoe tubiflora*, qui est une espèce répandue de kalanchoé, la cyme corymbiforme (de type *Bryophyllum*) comprend essentiellement des fleurs pendantes, mais elle est tellement dense que certaines fleurs restent latérales ou même dressées par manque de place. Chez les *Kalanchoe*, on peut citer *Kalanchoe crenata* ou *Kalanchoe thyrsoiflora*, espèces africaines communes dont les denses inflorescences montrent une certaine proportion de fleurs pendantes (Descoings, 2006).

La corolle est communément constituée de deux parties : le tube et les lobes. Chez la plupart des *Kalanchoe* d'Afrique et certaines espèces originaires de Madagascar, la partie inférieure du tube corollin est d'un diamètre sensiblement plus grand que celui de la partie supérieure. La limite entre les deux parties est visible mais sans prendre la forme d'un fort resserrement. La partie inférieure est subsphérique ou ellipsoïde et appliquée sur l'ovaire (qui lui donne de sa forme) ; la partie supérieure est isodiamétrique (figure 54).

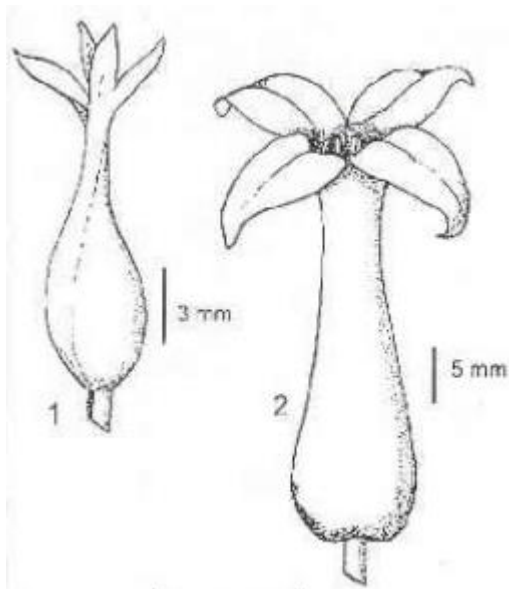


Figure 54 : Formes de la corolle. Subg. *Kalanchoe*, tube sans gorge. 1 : tube à partie inférieure très renflée (*K. rotundifolia*) ; 2 : tube à partie inférieure sensiblement renflée (*K. bentii*) (d'après Descoings, 2006).

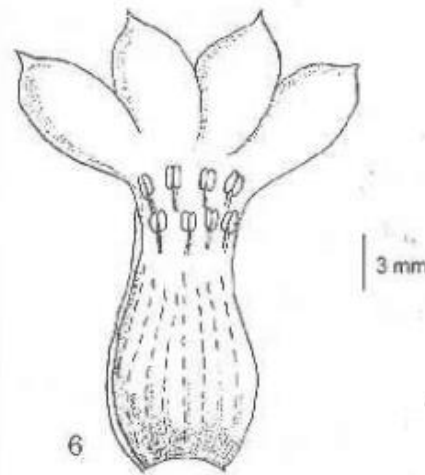


Figure 55 : Position des étamines. Subg. *Kalanchoe*. Filets insérés au-dessus du milieu de la longueur du tube de la corolle (*K. crenata*) (d'après Descoings, 2006).

Les filets des étamines ne sont jamais entièrement libres. Ils sont toujours plus ou moins longuement soudés à la corolle. Chez les Kalanchoés, le point d'insertion se situe normalement vers le haut de la partie supérieure du tube corollin, parfois presque au niveau de la base des lobes corollins, généralement plus bas, à des niveaux très variables (figure 55). Dans ce groupe, les carpelles sont

plus longs que les styles ; il n'y a pas de resserrement du tube corollin et la partie supérieure du tube est plus mince que la partie inférieure. Le point d'insertion des étamines se situe alors au-dessus du milieu de la longueur totale du tube corollin (Descoings, 2006).

Les écailles des *Kalanchoés* d'Afrique du Sud et une partie des *Kalanchoés* de Madagascar sont généralement de forme allongée, linéaire, longue et très étroite relativement, à rapport longueur/largeur élevé, généralement supérieur à 3 (figure 56).

Le pistil comprend quatre carpelles, toujours soudés entre eux à leur base sur une faible à très faible longueur. Chaque carpelle est prolongé par un style lui-même terminé par stigmate. Le plus généralement, les carpelles sont coalescents ou convergents dans leur partie supérieure, mais, chez quelques rares espèces, ils sont divergents. Dans le genre *Kalanchoe*, le carpelle est nettement plus long que le style avec un rapport C/S supérieur à 1 (figure 57).



Figure 56 : Écaille linéaire longue (*K. crenata*) (d'après Descoings, 2006).

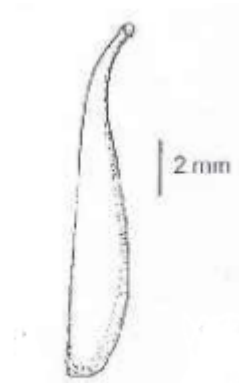


Figure 57 : Style plus court que les carpelles (*K. pumila*) (d'après Descoings, 2006).

Une description précise du genre *Kalanchoe* est impossible à donner car ce genre regroupe de nombreuses plantes de morphologie très variée (figures 58, 59, 61, 62).

La plante se reproduit à partir de graines et végétativement par les feuilles. Les feuilles de *Kalanchoe pinnata* notamment, produisent souvent sur leur crénelure, des bourgeons pourvus de racines, de tiges et de feuilles, qui tombent et deviennent aussitôt de nouvelles plantes (figure 60). De nombreuses espèces ont des plantules (plantes miniatures à l'extrémité des tiges fleuries) dans les encoches du bord des feuilles ; ces plantules sont si prolifiques qu'elles peuvent se disséminer dans la nature.



Figure 58 : Photographie des fleurs de *K. pinnata* (d'après "Plants of the world online", Royal Science Garden)



Figure 59 : Photographie des feuilles de *K. pinnata* (d'après "Fauna and flora of the world", A. Singapore Government Agency website)



Figure 60 : Feuilles de *Kalanchoe pinnata* (d'après "Plants of the world online", Royal Science Garden).

PLANCHE LVI.

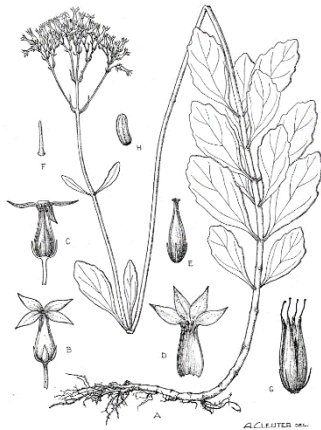


Figure 61 : Représentation de la morphologie de *K. beniensis* (d'après la Flore d'Afrique centrale).



Figure 62 : Photographie de la plante *K. lanceolata* (d'après le Global biodiversity information facility).

Tableau 14 : Présentation de quelques espèces de *Kalanchoe*, leurs synonymes et leur habitat (d'après Cambess 1830).

Espèce	Synonyme(s)	Habitat
<i>K. lanceolata</i>	<i>K. glandulosa</i> <i>K. homblei</i>	Généralement sur termitière, assez rare dans les pâturages, dans les savanes, à l'ombre des arbres.
<i>K. pinnata</i>	<i>B. calycinum</i> <i>B. pinnatum</i>	Espèce anthropophile, répandue par l'homme dans tous les pays tropicaux
<i>K. marmorata</i>	<i>K. rutshuruensis</i>	Savanes herbeuses
<i>K. crenata</i>	<i>K. coccinea</i> <i>K. brasiliensis</i>	Rochers et stations arides pour le district des Lacs Édouard et Kivu; ailleurs semble cultivé ou subsponané autour des villages indigènes.
<i>K. robynsiana</i>	-	Galleries forestières.
<i>K. lateritia</i>	<i>K. cuisinier</i> <i>K. velutina</i>	Savanes et forêts secondaires ; plante qui semble rare.
<i>K. beniensis</i>	-	Élément endémique, habitant les savanes herbeuses sèches des plaines alluviales.
<i>K. bequaerti</i>	-	Plante saxicole, endémique sur les pentes occidentales inférieures du Ruwenzori en Afrique, entre 1800 et 2200 m d'altitude.
<i>K. daigremontiana</i>	-	Habitat sans végétation ou à végétation clairsemée.
<i>K. tubiflora</i>	<i>K. delagoensis</i>	Jardins domestiques et périphérie urbaine.
<i>K. thyrsoflora</i>	-	Zones rocheuses ensoleillées.

## II. Répartition

Les plantes du genre *Kalanchoe* ont une distribution mondiale avec une préférence pour les climats tropicaux et humides. Le genre *Kalanchoe* est naturellement répandu de l'Afrique et de Madagascar à l'Asie du Sud-Est en passant par l'Arabie. Elles sont aujourd'hui très utilisées comme plantes ornementales en Europe.

Originaire de Madagascar, *Kalanchoe pinnata* s'est naturalisé dans les régions tempérées d'Asie, d'Australie et de Nouvelle-Zélande, les Antilles, la Macaronésie, les Mascareignes, les Galapagos, la Mélanésie, la Polynésie et Hawaï. Dans beaucoup de ces régions, comme à Hawaï, elle est considérée comme une espèce envahissante. En Polynésie française, *Kalanchoe pinnata* a été déclarée comme une menace pour la biodiversité. Il est aussi largement répandu aux Philippines, où il est connu sous le nom de "katakataka" ou "kataka-taka", adjectif signifiant étonnant ou remarquable. En Inde, elle est cultivée dans les jardins et à l'état sauvage sur les collines du nord-ouest de l'Inde, du Deccan et du Bengale.

Dans certaines zones du Queensland en Australie (1986), l'insuffisance des informations publiées sur l'empoisonnement par *Bryophyllum*, la dissémination de ces plantes et le risque croissant d'empoisonnement du bétail ont incité les autorités à s'alerter de la propagation de ces plantes. Quatre espèces et un hybride du genre *Bryophyllum* (*Kalanchoe*) se sont naturalisés dans l'est de l'Australie. Il s'agit de *B. daigremontianum*, *B. pinnatum*, *B. proliferum*, *B. tubiflorum* et l'hybride *B. daigremontianum* x *B. tubiflorum*. Ce sont des plantes d'intérêt en Australie parce qu'elles entrent en compétition avec les prairies semées pour le pâturage des animaux. *Bryophyllum daigremontianum* peut inhiber la croissance des plantes voisines par ses exsudats racinaires. Les autres espèces peuvent également avoir cette capacité. Une deuxième préoccupation majeure est leur toxicité pour les ruminants qui broutent, principalement les bovins (McKENZIE, Dunster 1986).

L'une des plantes envahissantes qui s'est développée le plus rapidement ces derniers temps est *Kalanchoe* x *houghtonii*, un hybride artificiel créé dans les années 1930 aux États-Unis par des croisements expérimentaux entre *Kalanchoe daigremontiana* et *Kalanchoe tubiflora*, deux espèces endémiques de Madagascar. Grâce à sa grande capacité de colonisation (principalement dérivée de la production de plantules asexuées), *K. x houghtonii* a rapidement échappé à la culture et s'est répandu dans de nombreuses parties du monde. Cependant, son aire de répartition réelle n'est pas bien connue en raison de l'absence de description formelle jusqu'à une date récente (2006) et de sa forte ressemblance morphologique avec l'un de ses parents (*Kalanchoe daigremontiana*). Actuellement, *K. x houghtonii* est présent sur tous les continents à l'exception de l'Antarctique, bien qu'il n'ait atteint une distribution mondiale qu'au cours des années 2000. Cette espèce est présente en Nouvelle-Zélande depuis le milieu des années 1980, mais affecte exclusivement la pointe nord de l'archipel. La présence de l'espèce est également confirmée dans d'autres parties de l'Océanie, y compris en Micronésie (île Wake) et en Polynésie (Tonga, Polynésie française et Hawaï) (Herrando-Moraira *et al.* 2020).

Dans le sud de l'Europe, cet hybride est encore plus envahissant que son espèce parentale, et dans certaines villes comme Barcelone, il est déjà devenu une plante commune du paysage urbain (Ortiz *et al.* 1988).

### III. Principes toxiques

*Bryophyllum pinnatum* est riche en alcaloïdes, triterpènes, glycosides, flavonoïdes, cardénolides, stéroïdes, bufadiénolides et lipides (Gaind, Gupta 1972). Les feuilles contiennent un groupe de substances chimiques appelées bufadiénolides qui sont très actifs. Les bufadiénolides tels que la bryotoxine A, B, C, dont la structure et l'activité sont très similaires à celles de deux autres glycosides cardiaques, la digoxine et la digitoxine et possèdent des actions antibactériennes, antitumorales, anticancéreuses et insecticides qui seront présentées dans la partie suivante (Steyn, Heerden 1998).

#### 1. Phénols, polyphénols et flavonoïdes

Les feuilles de *Kalanchoe pinnata* contiennent de l'astragaline, du 3,8-diméthoxy-4,5,7-trihydroxyflavone, de l'épigallocatechine-3-o-syringate, de la lutéoline, de la rutine, du kaempférol, de la quercétine, de la quercétine-3L-rhamnosido-L-arabinofuranoside (Yamagishi *et al.* 2004) ; de la quercétine-3-Odiarabinoside, du kaempférol-3-glucoside, du kaempférol-3-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl (1  $\rightarrow$  2) $\alpha$ -L-rhamnopyranoside, quercétine-3-O- $\alpha$ -L-arabino pyranosyl(1  $\rightarrow$  2) $\alpha$ -L-rhamnopyranoside et O- $\beta$ -D-glucopyranoside.

En raison de sa présence restreinte et de son abondance dans *Bryophyllum pinnatum*, le flavonoïde peut être un marqueur chimique de la plante à fort potentiel thérapeutique (Kamboj, Saluja 2009).

#### 2. Triterpénoïdes et stéroïdes

La plante *Kalanchoe pinnata* contient de l' $\alpha$ -amyrine, de l' $\alpha$ -amyrinacétate, du  $\beta$ -amyrine, du  $\beta$ -amyrinacétate, de la bryophollénone, de la bryophollone, du taraxérol, du  $\Psi$ -taraxastérol (figure 63), du pseudo-taraxastérol, de la 18- $\alpha$ -oléane et du glutinol (Akihisa *et al.* 1991).

Le contenu en cardénolides et en stéroïdes comprend le  $\beta$ -sitostérol, le bryophyllol, le bryophynol, la bryophylline B (antitumorale), la bryophylline A (bryotoxine C), le bufadiénolide 1,3,5-orthoacétate avec une puissante cytotoxicité, un bufadiénolide insecticide, la bryophylline C et la bersaldégénine-3-orthoacétate, la bryotoxine A, la bryotoxine B, la bersaldégénine-1,3,5-orthoacétate, le campestérol, le 24-éthyl-25-hydroxycholestérol, l'isofucostérol, le clionastérol, le codistérol, le peposterol, le 22-dihydrobrassicastérol, le 24-epiclerostérol, le 24-éthyl-desmostérol (figure 63) (Kamboj, Saluja 2009). Les effets de ces différents composants seront détaillés dans la partie suivante.



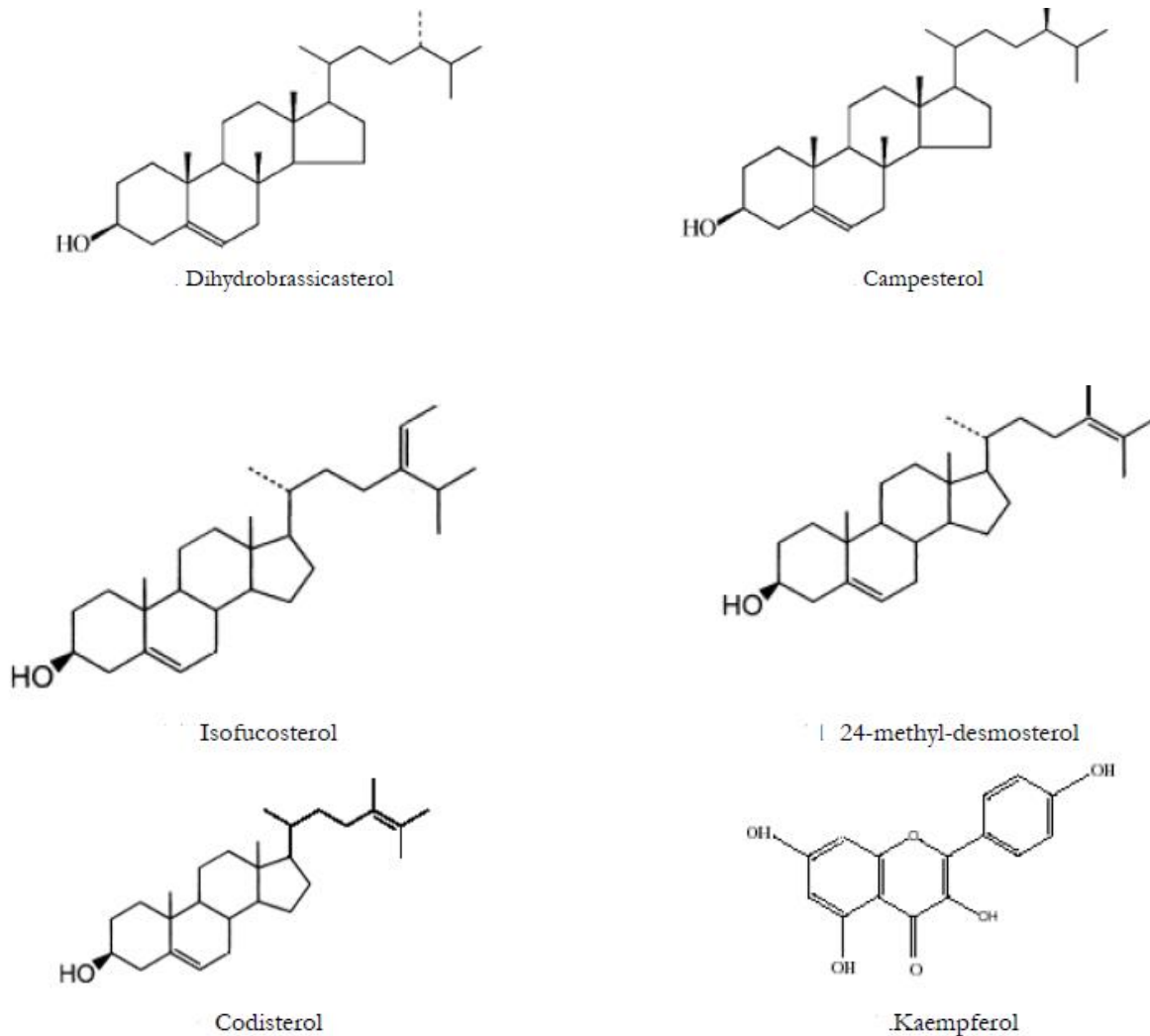


Figure 63 : Structure chimique de différents stéroïdes de *Kalanchoe pinnata* (d'après Kamboj et Saluja, 2009).

### 3. Acides gras, minéraux et autres composants

La fraction d'acides gras de *Kalanchoe pinnata* comprend l'acide palmitique (89,3 %), l'acide stéarique (10,7%), des traces d'acide arachidonique et d'acide béhénique (Almeida *et al.* 2000). La plante contient également de l'HCN, de l'acide oxalique, de l'acide citrique, de l'acide isocitrique (Pucher, Abrahams, Vickery 1948), de l'oxaloacétate, de l'acide malique et de l'acide succinique (Sutton, Osmond 1972). La plante est riche en vitamines et en acides aminés ; acide ascorbique, riboflavine, thiamine, niacine, pyridoxine, glycine, cystéine, hydrolysate de caséine, acide glutamique, hydrolysate de protéines, méthionine, tyrosine, phénylalanine (Pal, Chandhuri 1990). Des plantes médicinales nigérianes (*Bryophyllum pinnatum* qui nous intéresse ici et *Aspilia africana*) ont été analysées pour leur composition chimique, leurs vitamines et leurs minéraux. Les résultats ont révélé la présence de constituants bioactifs comprenant des alcaloïdes (1,24 à 1,48 mg/100 g),

des saponines (1,46 à 1,72 mg/100 g), des flavonoïdes (1,46 à 1,86 mg/100 g), des phénols (0,06 mg/100 g) et des tanins (0,04 à 0,5 mg/100 g). Les plantes médicinales contiennent de l'acide ascorbique (26,42 à 44,03 mg/100 g), de la riboflavine (0,20 à 0,42 mg/100 g), de la thiamine (0,11 à 0,18 mg/100 g) et de la niacine (0,02 à 0,09 mg/100 g). Ces herbes sont de bonnes sources de minéraux tels que le calcium, le phosphore, le potassium, le magnésium, le sodium et le zinc (Okwu, Josiah 2006).

#### **IV. Utilisation et propriétés**

##### **1. Médecine traditionnelle**

Dans le sud-est du Nigeria, *Bryophyllum pinnatum* était utilisée pour faciliter la chute du placenta chez la mère du nouveau-né (Dalziel 1937). La feuille de la plante était légèrement exposée à la chaleur et le jus extrait et appliqué sur le placenta. Les feuilles écrasées et le jus extrait de *Bryophyllum pinnatum* étaient aussi mélangés à du beurre de karité ou à de l'huile de palme et appliqués sur les abcès ou les plaies. On l'appliquait également sur les ulcères, les brûlures et les autres plaies ainsi que sur le corps des jeunes enfants malades (Agoha *et al.*, 1974).

Les peuples indigènes Siona, peuple amérindien de la région amazonienne, avaient pour habitude de chauffer les feuilles de *Bryophyllum pinnatum* et de les appliquer par voie topique sur les furoncles et les ulcères de la peau. Le long du Rio Pastaza, en Équateur, les indigènes utilisaient une infusion de feuilles qu'ils ingéraient pour soigner les fractures et les hématomes internes. Au Pérou, les tribus indigènes mélangeaient la feuille à de l'aguardiente (rhum de canne à sucre) et appliquaient le mélange sur les tempes en cas de maux de tête. Ils faisaient tremper les feuilles et les tiges dans de l'eau froide pendant une nuit, puis la buvaient en cas de brûlures d'estomac, d'urétrite, de fièvre et de toutes sortes d'affections respiratoires. L'infusion de racines étaient également utilisée en cas d'épilepsie. D'autres tribus d'Amazonie pressaient le jus des feuilles fraîches et le mélangeaient à du lait maternel pour soigner les otites des bébés. Au Mexique et au Nicaragua, on l'utilise également pour favoriser les menstruations et pour faciliter l'accouchement (Kamboj, Saluja 2009). Le jus des feuilles fraîches de *Kalanchoe pinnata* est utilisé très efficacement pour le traitement de la jaunisse dans la région du Bundelkhand en Inde. Yadav *et al.* (2003) ont démontré que le jus de feuilles s'est avéré plus efficace que l'extrait éthanolique, comme le montrent les études histopathologiques *in vivo* et *in vitro* pour l'activité hépatoprotectrice de la plante. Cela justifie l'utilisation du jus de feuilles de la plante dans la médecine populaire pour le traitement de la jaunisse (Yadav, Dixit 2003).

## 2. Propriétés analgésiques et anti-inflammatoires

La teneur élevée en saponines justifie l'utilisation des extraits de *Bryophyllum pinnatum* pour arrêter les saignements et traiter les plaies. Les saponines ont la propriété de faire précipiter et d'induire la coagulation des globules rouges. Parmi les caractéristiques des saponines, on peut citer la formation de mousses dans les solutions aqueuses, l'activité hémolytique, la liaison aux molécules de cholestérol et l'amertume (Okwu, Josiah 2006; Khan, Patil, Shobha 2004).

Ces propriétés expliquent l'utilisation fréquente d'extraits de *Bryophyllum pinnatum* en médecine traditionnelle et actuelle. Les tanins contenus dans les extraits ont des propriétés astringentes, accélèrent la cicatrisation des plaies et des inflammations. Dominguez Suarez *et al.* (2002) ont étudié l'activité anti-inflammatoire des extraits de feuilles de *Bryophyllum pinnatum* concernant l'œdème causé par le carraghénane injecté en sous cutané chez les rats. L'extrait aqueux de *Bryophyllum pinnatum* a démontré une forte activité analgésique comparable en termes de temps et de dose à l'action d'un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (Domínguez Suárez, Bacallao 2002).

## 3. Propriétés antibactériennes

La présence de composés phénoliques est un indicateur de l'activité antimicrobienne de *Bryophyllum pinnatum*. Ofokansi *et al.* (2005) ont rapporté dans leurs travaux que la plante est efficace dans le traitement de la fièvre typhoïde et d'autres infections bactériennes, en particulier celles causées par *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* et *Salmonella typhi*. Dans leur étude, les activités antibactériennes des extraits méthanoliques contre *S. aureus*, *E. coli*, *Bacillus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. typhi* ont été évaluées à l'aide de la méthode de diffusion sur gélose. Les résultats montrent que le BPME (extrait méthanolique de *Bryophyllum pinnatum*) a une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 36,81 µg/mL contre *S. aureus* et *B. subtilis* respectivement. Ces résultats justifient son utilisation pour favoriser la chute du placenta et l'application sur le nombril du nouveau-né en prévenant l'apparition d'infections (Okwu, Josiah 2006; Ofokansi, Esimone, Anele 2005).

Dans une autre étude, Akinpelu (2000) a constaté que l'extrait méthanolique de feuilles de *Bryophyllum pinnatum* à 60% à une concentration de 25 mg/mL inhibe la croissance de cinq bactéries gram-positives sur huit. *B. subtilis*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. dysenteriae*, *S. aureus* ont été inhibées, tandis que *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* et *C. albicans* ont résisté à l'action de l'extrait (Akinpelu 2000).

#### 4. Propriétés insecticides, fongicides et phytotoxiques

Supratman *et al.* (2001) ont mis en évidence la présence de bufadiénolides dans les plantes du genre *Kalanchoe*. Ces bufadiénolides, et plus particulièrement la bryophylline A et C extraites de *Kalanchoe pinnata*, ont montré une forte activité insecticide contre les larves du ver à soie de stade 3 (Supratman *et al.* 2001).

Une autre étude a été menée par Alabi *et al.* (2005) sur l'évaluation des effets fongitoxiques et cytotoxiques des extraits de plantes sur *Sclerotium rolfsii*, un champignon macroscopique basidiomycète tellurique très polyphage, induisant le flétrissement des cultures de niébé dans le Sud-Ouest du Nigéria. Cette étude a montré que le traitement avec l'extrait de *Bryophyllum pinnatum* diminue le taux d'infection. Pour préparer l'extrait, des feuilles fraîches et sèches des branches de *Bryophyllum pinnatum* et d'autres plantes d'intérêt (*Vernonia amygdalina*, *Eucalyptus globules* et *Ocimum gratissimum*) ont été collectées et broyées à l'aide d'un pilon et d'un mortier dans le laboratoire. Chaque échantillon broyé a été séparément mélangé à de l'eau distillée stérile puis chauffé. Les extraits de *V. amygdalina*, *B. pinnatum*, *E. globules* et *O. gratissimum* ont été appliqués par pulvérisation hebdomadaire.

Le taux de flétrissement est compris entre 4 et 12% pour les plantules de niébé traitées avec l'extrait contre une incidence de 39,6% sur les semis de niébé non traités sur la même parcelle expérimentale (D.A *et al.* 2005).

Les extraits de *Bryophyllum pinnatum* ont augmenté de manière significative la hauteur des plantes, la durée de conservation, la teneur en eau relative et la teneur en chlorophylle des plantules de niébé pendant la saison sèche et humide (Supratman *et al.* 2001). De plus, les extraits ont réduit de manière significative le taux de transpiration et l'ouverture des stomates de la plante traitée. L'application de ces extraits sur les plants de niébé a amélioré de manière significative l'indice de surface foliaire, le nombre de branches et de gousses par plante, la quantité de matière sèche totale par plante, le poids par gousse et le rendement.

L'extrait de plante inhibe la libération par les plantes traitées d'une partie de la sève transportée dans les tiges des plantes, appelé photosynthétat et composé d'hydrates de carbone et d'autres sous-produits résultant de la photosynthèse chlorophyllienne. Cela permet de maintenir l'état hydrique de la plante et de produire des photosynthétats pouvant être oxydés et donc libérer de l'énergie nécessaire à la croissance.

## 5. Propriétés antidiabétiques

La présence de zinc chez *Kalanchoe pinnata* pourrait signifier un rôle important des plantes à jouer dans la gestion des différents diabètes (Okwu *et al.*, 2006).

L'extrait aqueux de feuilles de *Kalanchoe pinnata* a eu des effets antinociceptifs significatifs ( $P < 0,05-0,001$ ) contre les stimuli nociceptifs induits thermiquement et chimiquement chez la souris. L'extrait végétal de *Kalanchoe pinnata* a également inhibé de manière significative ( $P < 0,05-0,001$ ) l'inflammation aiguë et a provoqué une hypoglycémie significative chez les rats. Les différents flavonoïdes, polyphénols, triterpénoïdes et phytostérols de la plante seraient responsables des propriétés antinociceptives, anti-inflammatoires et antidiabétiques de la plante. Les propriétés antinociceptives et anti-inflammatoires proviennent probablement de l'inhibition de la libération, de la synthèse et/ou de la production de cytokines et de médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines, l'histamine, les kinines polypeptidiques *etc.*

## 6. Potentiel antihistaminique et anti-allergique

La plante *Bryophyllum pinnatum* a une puissante activité antihistaminique et anti-allergique. L'extrait méthanolique des feuilles a un rôle antagoniste des récepteurs de l'histamine (H1) dans l'iléon, la circulation vasculaire périphérique et les muscles bronchiques (Kamboj, Saluja 2009). Cet extrait protège contre les réactions anaphylactiques induites chimiquement et la mort en bloquant sélectivement les récepteurs de l'histamine dans les poumons (Nassis, Haebisch, Giesbrecht 1992; Umbuzeiro-Valent, Roubicek, Haebisch 1999).

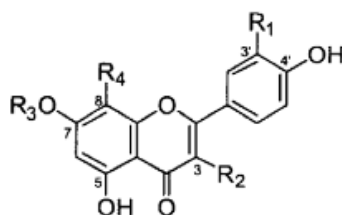
Les travaux de Cruz *et al.* (2012) ont montré qu'un extrait de la plante médicinale de *Kalanchoe pinnata*, notamment un des flavonoïdes, la quercétine aglycone est efficace pour inhiber la dégranulation des mastocytes et la production de TNF *in vitro* et donc limiter les inflammations respiratoires apparaissant lors de réactions allergiques. Ce n'est cependant pas le cas de la quercitrine qui n'a pas d'effet démontré sur les allergies au niveau des voies aériennes (Cruz *et al.* 2012).

## 7. Effets immunosuppresseur et protection contre *Leishmania amazonensis*

*Kalanchoe pinnata* est une plante médicinale vivace, populairement utilisée au Brésil et dans d'autres parties du monde pour traiter diverses maladies inflammatoires (Rossi-Bergmann *et al.* 1994). Des études sur la composition chimique de *Kalanchoe pinnata* ont montré que les bufadiénolides, les terpénoïdes et les flavonoïdes sont les principaux métabolites secondaires de

cette espèce (Yamagishi *et al.* 2004). L'intérêt pour *Kalanchoe pinnata* est justifié par ses effets immunosuppresseurs significatifs, ainsi que par sa capacité à protéger contre l'infection progressive par *Leishmania amazonensis* (Da Silva *et al.* 1995).

Les infections causées par les protozoaires du genre *Leishmania* constituent un problème de santé majeur à l'échelle mondiale, avec une forte endémicité dans les pays en développement. L'importance des flavonoïdes pour l'activité antileishmanienne de *Kalanchoe pinnata* a été démontrée précédemment par l'isolement de la quercitrine, un puissant flavonoïde anti-leishmanien. Les travaux de Muzinato *et al.* (2006) montrent que l'extrait aqueux de feuilles de la plante médicinale *Kalanchoe pinnata* a permis d'obtenir un di-glycoside de kaempférol, appelé kapinnatoside, identifié comme le kaempférol 3-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl (1  $\rightarrow$  2)  $\alpha$ -L-rhamnopyranoside. En outre, deux glycosides de flavonol et de flavone inhabituels déjà signalés, la quercétine 3-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl (1  $\rightarrow$  2)  $\alpha$ -L-rhamnopyranoside et le 4',5-dihydroxy-3',8-diméthoxyflavone 7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, ont été isolés (figure 64).



Flavonoïdes	R1	R2	R3	R4
1	H	0- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2) $\alpha$ -L-rhamnopyranose	H	H
2	OH	0- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2) $\alpha$ -L-rhamnopyranose	H	H
3	OMe	H	$\beta$ -D-glucopyranose	OMe
Quercitrine	OH	$\alpha$ -L-rhamnopyranose	H	H

Figure 64 : Structure chimique et radicaux de Kaempferol 3-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl (1  $\rightarrow$  2)  $\alpha$ -L-rhamnopyranoside (1), quercetin 3-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl (1  $\rightarrow$  2)  $\alpha$ -L-rhamnopyranoside (2), 4',5-dihydroxy-3',8-diméthoxyflavone 7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (3) et la quercitrine (d'après Musitano *et al.*, 2006).

Les trois flavonoïdes ont été testés séparément contre les amastigotes de *Leishmania amazonensis* en comparaison avec la quercitrine, la quercétine et l'afzelin. La structure de type aglycone de la quercétine, ainsi qu'une unité rhamnosyle liée en C-3, semblent être importantes pour l'activité antileishmanienne (Muzitano *et al.* 2006).

Da Silva *et al.* (1995) avaient aussi travaillé sur les propriétés antileishmaniennes de trois flavonoïdes dont la quercitrine extrait des feuilles de *Kalanchoe*. Leur étude menée sur des souris a démontré que la voie orale est plus efficace que la voie intraveineuse ou topique dans le traitement de la leishmaniose en réduisant la taille des lésions et en diminuant le nombre de parasites pendant au moins 30 jours après l'administration du traitement. L'effet protecteur de la plante contre la leishmaniose ne serait probablement pas dû à une action directe contre le parasite *Leishmania amazonensis* mais plutôt par une activation de la voie des intermédiaires d'acides nitriques des macrophages (Da Silva *et al.*, 1995 ; Rossi-Bergmann *et al.*, 1999).

## 8. Propriétés anticancéreuses

Certaines des deux cents espèces de *Kalanchoe* sont connues pour leurs usages curatifs dans différentes maladies, y compris le cancer. Les remèdes naturels sont utilisés à grande échelle dans le monde entier et des extraits de plantes sont obtenus à partir de différentes espèces de plantes.

Au niveau de la composition chimique, les espèces de *Kalanchoe* comprennent des flavonoïdes, des bufadiénolides, des acides gras, des triterpénoïdes, des alcaloïdes, des acides phénoliques, des saponines, des tanins, des glycosides et des kalanchosides (Nielsen, Olsen, Møller 2005) et beaucoup de ces constituants ont un potentiel anticancéreux remarquable. De nombreuses études ont évalué l'efficacité anticancérigène de ces molécules bioactives naturelles.

Les bufadiénolides se sont révélés avoir une activité antiangiogénique, provoquer l'inhibition de la croissance et de la prolifération des cellules et induire la mort cellulaire *in vitro* (Stefanowicz-Hajduk *et al.* 2021). Les travaux de Stefanowicz-Hajduk *et al.* (2021) montrent que la bersaldegénine-1,3,5-orthoacétate (figure 65) induit fortement la mort cellulaire indépendamment de la caspase dans les cellules cancéreuses HeLa *in vitro*, ce qui est associé à un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, à une surproduction de ROS (Reactive Oxygen Species) et à des lésions de l'ADN double brin. Aucune augmentation de l'activité de la caspase-3/7/9 dans les cellules traitées, ni de diminution du potentiel membranaire mitochondrial cellulaire n'a été relevée. L'analyse de l'expression génétique a révélé la surexpression des gènes inhibiteurs de NF-Kappa-B (>2 fois plus élevée que le contrôle) dans les cellules traitées.

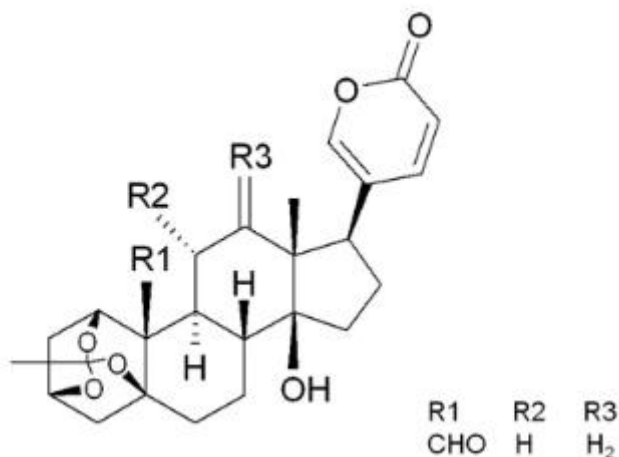


Figure 65 : Structure de la bersaldegénine-1,3,5-orthoacétate (d'après Stefanowicz-Hajduk et al., 2021).

*Kalanchoe brasiliensis* Camb. a été décrit comme remède dans le traitement du cancer de la prostate chez l'homme au cours d'une étude *in vivo* (Johnson 2019). Les études *in vitro* sur les activités cytotoxiques des plantes de *Kalanchoe* contenant des bufadiénolides se concentrent sur les principaux métabolites isolés. Par exemple, la bryophylline B (figure 66-3), issue de *Kalanchoe pinnata*, a une forte activité cytotoxique sur la lignée cellulaire KB (Yamagishi et al. 2004).

Les kalanchosides A-C (de *Kalanchoe gracilis*) ont révélé une activité toxique sur des lignées cellulaires de cancer du poumon (A549), de la prostate (PC-3), épidermoïde (A431) et ovarien (1A9) *in vitro* (Wu et al. 2006). Les travaux de Wu et al. (2006) ont montré que la bryophylline B inhibe la réplication du VIH dans les cellules lymphocytaires.

Les bufadiénolides isolés des feuilles de *K. pinnata* et de *K. daigremontiana* × *tubiflora* ont montré une activité antitumorale sur les cellules Raji du lymphome de Burkitt (Supratman et al. 2001) et suggèrent donc fortement que ces bufadiénolides sont des agents chimiopréventifs potentiels du cancer.

Les kalantubosides A et B, la bryotoxine C (figure 66-11), le bersaldegénine-1-acétate et le bersaldegénine-1,3,5-orthoacétate de *Kalanchoe tubiflora* ont montré des effets significatifs *in vitro* contre le carcinome adénoquameux oral (Cal-27), l'adénocarcinome pulmonaire (A549), la leucémie promyélocytaire (HL-60) et les cellules de mélanome (A2058).



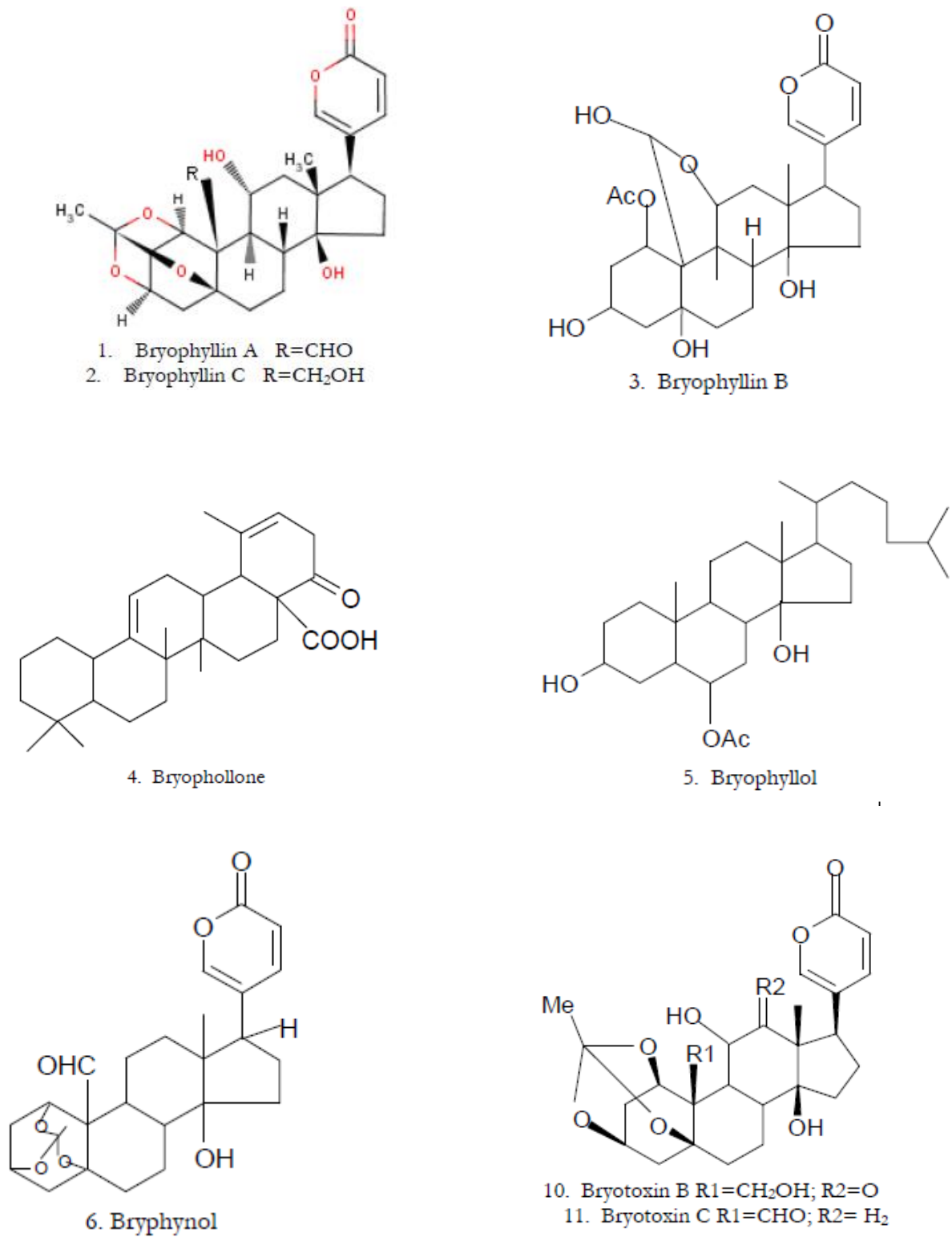


Figure 66 : Structure chimique de la bryophylline A, B et C, de la bryophollone, du bryophyllol, du bryophynol, de de la bryotoxine B et C (d'après Kamboj et Saluja, 2009).

Les composés phytochimiques de *Kalanchoe pinnata* participent à la régulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose, de la migration cellulaire, de l'angiogenèse, du stress oxydatif et de l'autophagie. Ils ont le potentiel d'agir comme des médicaments épigénétiques en inversant les

changements épigénétiques acquis associés à la résistance tumorale à la thérapie - tels que la méthylation du promoteur des gènes suppresseurs, l'inhibition de l'activité DNMT1 et DNMT3b, et la régulation HDAC - par la méthylation, régulant ainsi l'expression des gènes impliqués dans les voies PI3K/Akt/mTOR, Nrf2/Keap1, MEK/ERK, et Wnt/ $\beta$ -caténine *in vitro*. Toutes ces données soutiennent l'utilisation de *K. pinnata* comme adjuvant dans le traitement du cancer (Hernández-Caballero *et al.* 2022).

Les fleurs de *Kalanchoe pinnata* contiennent une concentration plus élevée de glycosides (McKenzie et Dunster, 1986), comme les autres espèces de *Kalanchoe*. Selon MacKenzie et Dunster (1986), les extraits de plantes en eux-mêmes n'ont pas d'effet contre le cancer mais ils peuvent améliorer l'efficacité thérapeutique lorsqu'ils sont associés à des médicaments chimiothérapeutiques. Les composés naturels les plus étudiés sont les polyphénols, qui sont largement répandus dans les plantes. Ces composés sont des métabolites secondaires produits pour protéger la plante des bactéries, des champignons et des insectes. Les phénols naturels les plus étudiés pour leurs propriétés sont la curcumine, l'épigallocatechine-3-gallate, le resvératrol, la quercétine et la myricétine (Leri *et al.* 2020).

La bryophylline A (figure 66-1) est un bufadiénolide-1,3,5-orthoacétate qui possède une puissante cytotoxicité contre les cellules KB, A-549 et HCT-8. Les bryophyllines C et A (figure 66-1 et 66-2) inhibent l'activation du virus d'Epstein Barr induite par l'acétate de tétradécanoylphorbol *in vitro* dans les cellules Raji (Stefanowicz-Hajduk *et al.* 2020). L'activité d'autres bufadiénolides présents dans *Kalanchoe pinnata*, tels que le bryophynol (figure 66-6), le bryophyllol (figure 66-5) et la bryophollone (figure 66-4), ou le stérol 24-épiclerostérol, n'a pas été examiné en termes d'activité antitumorale.

*Kalanchoe pinnata* possède donc des composants qui pourraient aider à lutter contre les cancers, agissant au niveau de la prolifération, l'apoptose, la migration cellulaire, l'angiogenèse ou la métastase, et capables de réguler des processus tels que le stress oxydatif ou l'autophagie. Ces composés pourraient aussi agir comme des médicaments épigénétiques, en inversant les changements épigénétiques acquis associés à la résistance des tumeurs à la thérapie, tels que la méthylation du promoteur des gènes suppresseurs, l'inhibition de l'activité des DNMT et la régulation des HDAC par la méthylation (Hernández-Caballero *et al.* 2022).

## V. Toxicité

### 1. Circonstances et cas d'intoxication connus

L'intoxication du bétail et des moutons par les plantes du genre *Kalanchoe* survient surtout en été, quand la plante est en fleur, car ces fleurs ont une concentration beaucoup plus élevée en glycosides que les tiges, les feuilles et les racines. Les animaux domestiques incluant les chiens, chats, oiseaux, sont sujets à l'intoxication, car les *Kalanchoe* sont utilisées dans l'aménagement paysager et comme plante d'intérieur.

Les doses létales (DL50) des fleurs, des racines, et celle des feuilles et tiges de *Bryophyllum tubiflorum* ont été estimées respectivement à 0,7 g, 2,3 g et 5,0 g de matière sèche/kg de poids vif. Les bufadiénolides ont été isolés à partir des fleurs de *B. tubiflorum* et le syndrome correspond à un empoisonnement par glycosides cardiaques (McKenzie et Dunster, 1986).

Les effets sur le tube digestif sont moins importants qu'on ne le pensait auparavant. *B. tubiflorum*, *B. daigremontianum* x *B. tubiflorum*, *B. pinnatum* et *B. proliferum* ont provoqué 41 cas d'empoisonnement enregistrés, touchant 379 bovins dans le Queensland entre 1960 et 1984. Les empoisonnements ont eu lieu entre mai et octobre, période de floraison de ces plantes (MacKenzie et Dunster, 1986).

D'après les observations de McKenzie et Dunster (1986), le bétail a été empoisonné lors du déplacement vers de nouveaux enclos, en passant devant des décharges où la plante prolifère ou bien lorsqu'ils avaient accès à des jardins abandonnés. Cela s'est aussi produit lorsqu'ils étaient en pâture dans des champs surpeuplés, sans alimentation à cause des inondations ou des sécheresses ou par temps froid.

### 2. Signes cliniques

Les signes cliniques d'une intoxication par les espèces de *Kalanchoe* comprennent la dépression, une salivation excessive et des troubles gastro-intestinaux et se manifestent généralement quelques heures après l'ingestion de la plante.

Les glycosides de l'espèce *Kalanchoe* peuvent agir directement sur le tractus gastro-intestinal, provoquant une entérite hémorragique, des douleurs abdominales et de la diarrhée. Ces signes apparaissent de manière assez constante dans les premiers stades de l'intoxication. Des signes cardiaques tels que l'arythmie, la tachycardie et la dyspnée peuvent apparaître en cas d'ingestion d'une quantité suffisante de matériel végétal.

L'intoxication expérimentale montre que la diarrhée était plus persistante et plus grave chez les veaux ayant reçu des feuilles et des tiges. Elle persiste jusqu'à la mort près de 5 jours après l'administration chez un veau ayant reçu 40 g/kg et pendant 10 jours chez l'autre veau. Ces veaux ont fréquemment évacué du mucus et s'étiraient ou présentaient des signes de douleur abdominale (position en "cheval de scie", coups de pied sur le flanc). Les autres veaux ayant reçu des feuilles et ceux à qui l'on a donné des têtes de fleurs ou des racines ont eu des diarrhées moins sévères. Certains ont présenté des diarrhées muqueuses ou hémorragiques (McKenzie et Dunster, 1986).

Au fur et à mesure que l'intoxication progresse, des arythmies sévères avec des blocs auriculo-ventriculaires peuvent apparaître. Les animaux peuvent développer une faiblesse généralisée et présenter des extrémités froides, s'effondrer et finalement mourir d'un arrêt cardiaque.

En général, l'évolution est rapide (12 à 24 heures), mais dans certains cas, les signes peuvent persister pendant quatre ou cinq jours. Les rapports publiés sur la toxicité des espèces de *Kalanchoe* chez les petits animaux sont rares. Chez les bovins, le signe clinique le plus courant est la mort subite due aux effets cardiaques de la toxine observables à l'autopsie.

D'autres signes sont observés dans les cas d'intoxication aiguë de l'espèce *Kalanchoe* tels que le collapsus, la cyanose, l'arythmie, la dyspnée et la diarrhée persistante. En Afrique du Sud, le krimpsiekte, un syndrome neurologique, a été décrit chez le mouton et la chèvre et est associé à l'ingestion à long terme d'espèces de kalanchoé. Ce syndrome se traduit par une parésie progressive des membres et du cou (torticolis). Les animaux finissent par être paralysés et doivent généralement être euthanasiés (Anderson *et al.* 1983). La situation a aussi été rapportée chez des chiens en Afrique du Sud.

Aux États-Unis, des signes neurologiques, dont le nystagmus, le délire, des crises d'épilepsie et la tétanie, ont été signalés chez des chiens ayant été en contact avec certaines espèces de kalanchoé (Plumlee 2002).

### 3. Modifications biologiques

L'augmentation des concentrations plasmatiques d'urée, de créatinine et de glucose et la diminution du chlorure ont été mesurées expérimentalement. Les cas spontanés et expérimentaux présentaient une dégénérescence et une nécrose du myocarde avec des hémorragies du cœur et du tube digestif. Les bovins atteints de dyspnée sévère présentaient des atélectasies et un emphysème des poumons. Certains bovins présentaient une légère néphrose.

Dans les travaux de Reppas (1995), les principales caractéristiques de l'examen sanguin d'une vache intoxiquée par *Bryophyllum pinnatum* étaient une polyglobulie modérée avec un hématicrite légèrement supérieur à la norme (56%), une légère leucopénie due à une lymphopénie et une hyperfibrinogénémie marquée (Reppas 1995).

Dans l'étude de McKenzie et Dunster (1986), les concentrations de glucose plasmatique ont augmenté de 1,2 à 1,9 fois par rapport à celles mesurées avant l'administration orale de plantes de Kalanchoe dans le cadre de l'intoxication expérimentale chez sept veaux. Les augmentations les plus importantes ont été observées chez les deux veaux qui ont développé une glucosurie. Les concentrations de chlorure plasmatique ont chuté chez six des sept veaux. La LDH plasmatique a augmenté chez quatre veaux, les CPK et la concentration en magnésium chez deux veaux. Aucune autre modification notable des constituants du plasma mesurés n'a été relevée bien qu'une légère diminution du taux plaquettaire ait été relevée, chez les veaux (McKenzie et Dunster, 1986).

#### 4. Lésions nécropsiques

D'après les travaux de McKenzie et Dunster, l'autopsie des bovins intoxiqués a révélé une congestion et une hémorragie de la caillette, de l'intestin grêle et du côlon, des hémorragies sur l'endocarde et l'épicarde, une congestion des poumons et la présence de fleurs de *Bryophyllum pinnatum* dans le rumen (McKenzie et Dunster, 1986).

Au niveau cardiaque, des petits foyers pâles discrets allant jusqu'à 5 mm de diamètre dans le myocarde du ventricule et du septum ont été observés. Il s'agissait de lésions dégénératives du myocarde qui sont plus importantes au niveau des parois ventriculaires et du septum interventriculaire. Les lésions étaient de petits foyers épars de fibres myocardiques dégénérées dont certaines étaient nécrosées et accompagnées dans certains cas de foyers de cellules inflammatoires avec quelques neutrophiles. Un œdème des valves bi- et tricuspides et une augmentation du volume de liquide péricardique ont été observés chez certains individus de l'étude de MacKenzie et Dunster (1986). Les lésions les plus étendues et les plus graves observées chez un veau étaient une calcification dystrophique précoce des fibres myocardiques nécrosées.

Dans les travaux de Mendonça *et al.* (2018), l'autopsie a révélé une congestion myocardique et des hémorragies pétéchiales et ecchymotiques dispersées dans les oreillettes, l'épicarde et les muscles papillaires (figure 67-a et 67-b). Le contenu du rumen était sec et la caillette volumineuse et liquide. Une hyperhémie de la muqueuse de la caillette et des plis œdémateux ont également été observés. Le foie était hypertrophié, congestionné et la vésicule biliaire distendue. L'intestin grêle,

principalement le duodénum, présentait un contenu hémorragique, contenant parfois des caillots, ainsi que des zones de congestion sévère et des hémorragies pétéchiales dans la séreuse et la muqueuse intestinale (figure 67-c et 67-d) (Mendonça *et al.* 2018).

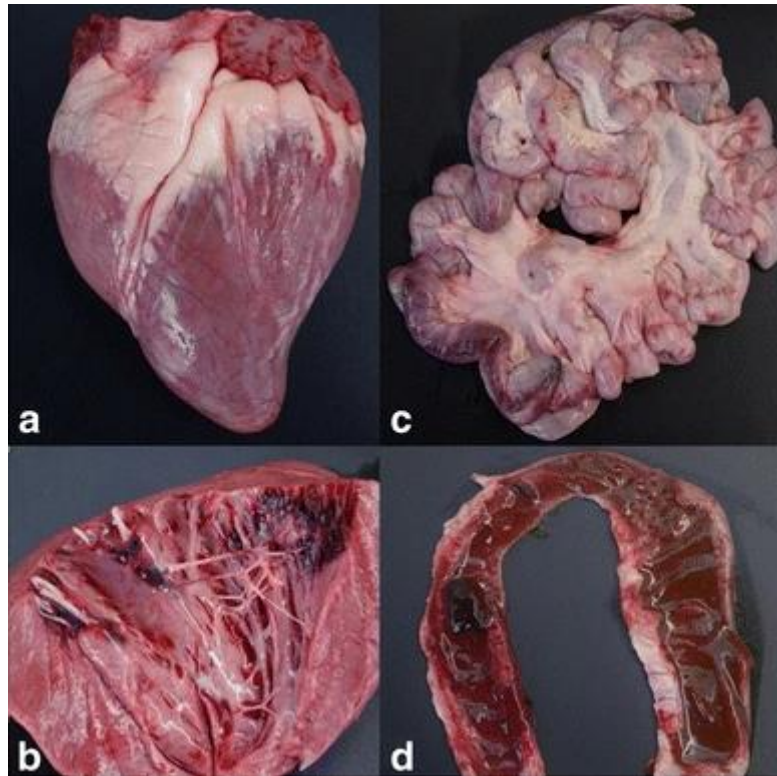


Figure 67 : Empoisonnement par *Kalanchoe blossfeldiana* chez des bovins (d'après Mendonça *et al.*, 2018).

a) Hémorragie pétéchiale dans l'épicarde et les oreillettes.

b) Hémorragie pétéchiale et ecchymotique dans l'endocarde et les muscles papillaires.

c) Congestion, nécrose et hémorragie étendues à toutes les surfaces de la séreuse de l'intestin grêle.

d) Entérite hémorragique avec caillots de sang dans la muqueuse duodénale.

Au microscope, le myocarde présentait des hémorragies et des zones multifocales et étendues de nécrose et de dégénérescence des fibres musculaires (figure 68-a). Des hémorragies dans le myocarde étaient également présentes. Dans le pavillon de l'oreille, les principales lésions consistaient en un œdème interstitiel, un infiltrat inflammatoire mononucléaire et une nécrose de coagulation des fibres musculaires (figure 68-b). Dans le foie, il y avait des zones focales de dégénérescence et de nécrose des hépatocytes. La sous-muqueuse du duodénum présentait un œdème et une infiltration de cellules polymorphonucléaires et mononucléaires et de macrophages contenant un pigment brunâtre. Dans la muqueuse, on observe une hémorragie, une atrophie ou une

perte des villosités intestinales et une nécrose de l'épithélium avec infiltration de cellules inflammatoires mononucléaires et polymorphonucléaires (figure 68-c et 68-d).

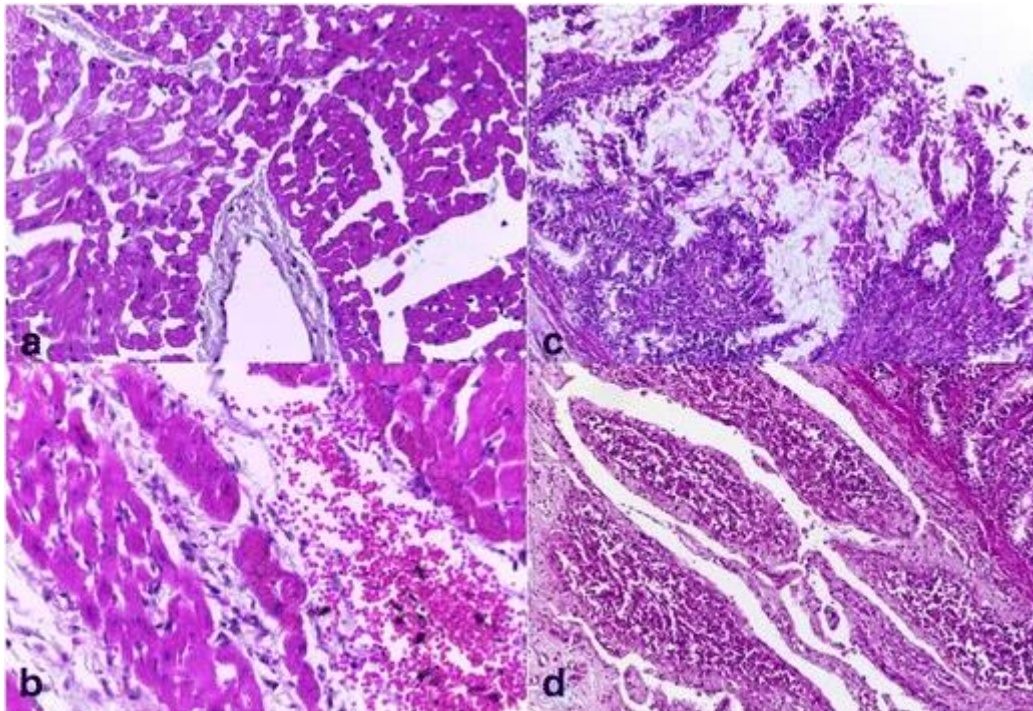


Figure 68 : Intoxication par *Kalanchoe blossfeldiana* chez le bétail (d'après Mendonça et al., 2018).

a) Myocytes avec dégénérescence et nécrose. Certains myocytes sont fragmentés et ont un noyau caryolitique. Obj.  $\times 40$ . Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.

b) Fibres musculaires des oreillettes avec nécrose. Il y a un œdème, une hémorragie et une infiltration de cellules inflammatoires. Obj.  $\times 40$ . Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.

c) Nécrose des épithéliums de la muqueuse duodénale avec infiltration de cellules inflammatoires. Obj.  $\times 10$ . Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.

d) La couche sous-muqueuse duodénale. On observe un œdème et la présence d'une infiltration de cellules polymorphonucléaires et mononucléaires et de macrophages contenant un pigment brunâtre. Obj.  $\times 10$ . Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.

Au niveau respiratoire dans les travaux de MacKenzie et Dunster (1986), de la dyspnée a été rapportée avec de l'atélectasie de certains lobules pulmonaires et de l'emphysème alvéolaire et interstitiel sévère. Au niveau digestif, des pétéchies avec œdème ont été observées dans les muqueuses de la caillette. Certains individus présentent aussi des ulcères de la caillette. Dans la panse, des lésions hémorragiques ont été observées chez certains veaux au niveau de la séreuse. Les bords des feuillets omasaux étaient nécrosés et parfois ulcérés. Ces lésions omasales pourraient cependant avoir été causées par l'irritation de la muqueuse par des composants autres que les bufadiénolides. Des pétéchies étaient présentes dans les intestins et la muqueuse intestinale semblait congestionnée chez certains individus (McKenzie et Dunster, 1986).

Dans l'étude de Reppas (1995), l'examen histopathologique a révélé une congestion diffuse dans tout le parenchyme rénal, les vaisseaux méningés et le cerveau, ainsi qu'une congestion péri-acineuse hépatique. Une réduction généralisée du diamètre de la lumière de nombreuses bronchioles dans plusieurs sections du poumon examinées et une congestion concomitante des bronches ont été observées (figure 69). Une ruminite aiguë et diffuse (figure 70) était également présente (Reppas, 1995).

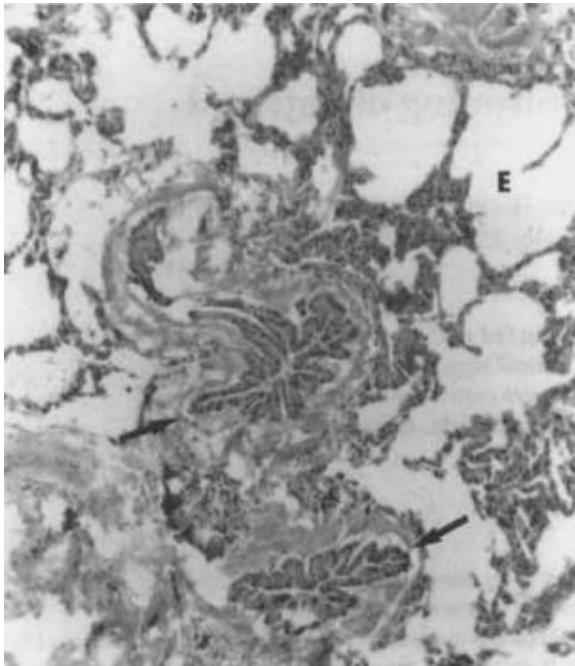


Figure 69 : Poumon d'un taureau intoxiqué par *Bryophyllum pinnatum*, montrant la réduction du diamètre de la lumière des bronches (flèches) et l'emphysème alvéolaire adjacent (E) chez un taureau. Hématoxyline-éosine, x 275 (d'après Reppas, 1995).

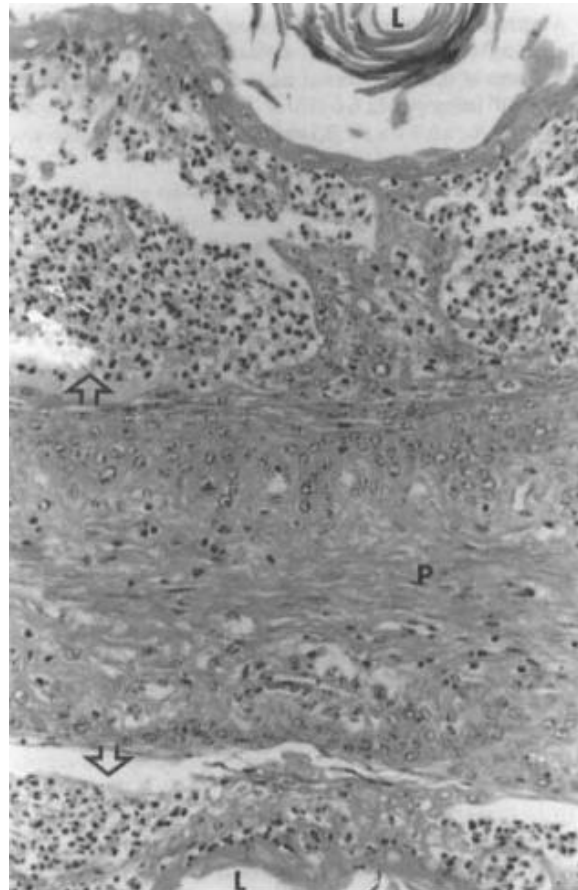


Figure 70 : Infiltration marquée de neutrophiles dans l'épithélium (flèches) de la papille du rumen (P) chez un taureau empoisonné par *Bryophyllum pinnatum*. Lumière du rumen (L) ; HE, x 275 (d'après Reppas, 1995).

Des signes cliniques et des lésions similaires ont été observés lors d'un empoisonnement expérimental de moutons en Afrique du Sud par des espèces apparentées, à savoir, par les feuilles et les têtes de graines de *Kalanchoe paniculata* (Steyn, Van der Walt 1941), les feuilles et les inflorescences de *Kalanchoe thysiflora*, les feuilles et les fleurs de *Kalanchoe rotundifolia* et par des plantes de *Kalanchoe lanceolata* et les bufadiénolides isolés à partir de celles-ci (Anderson *et al.* 1983).



## VI. Diagnostic et traitement

L'intoxication par l'espèce *Kalanchoe* est diagnostiquée sur la base d'un historique connu d'exposition, c'est-à-dire d'une ingestion observée et de l'identification éventuelle de la plante lors des vomissements, ainsi que l'association à des signes cliniques correspondants à ceux décrits précédemment. L'intoxication par les plantes du genre *Kalanchoe* est semblable à l'intoxication par la digoxine, glycoside cardiotonique retrouvée chez les plantes du genre *Digitalis*.

### 1. Dosage immunologique

Les diagnostics d'intoxication sur le terrain en laboratoire ont été entravés par la diversité des glycosides cardiaques et de leurs aglycones dans les différentes plantes. Plusieurs tentatives ont donc été faites pour mettre au point une méthode chimique directe ou indirecte fonctionnelle permettant de mettre en évidence les glycosides cardiaques dans les plantes et les tissus animaux :

- Le test au rubidium prenait beaucoup de temps et n'était pas adapté à une utilisation de routine (Bourdon, Mercier 1969),
- La chromatographie sur couche mince (TLC) (McVann *et al.* 1992), chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et études qualitatives par résonance magnétique nucléaire (RMN), dans lesquelles l'absence d'étalons a entravé l'interprétation des résultats,
- Le dosage radio-immunologique (RIA) compétitif avec des anticorps de large spécificité pour les glycosides cardiaques afin de cribler les plantes et les tissus animaux pour la présence de glycosides cardiaques immunoréactifs (Radford *et al.* 1986),
- Cheung *et al.* (1989) ont observé une bonne corrélation entre la RIA et l'analyseur Abbott TDx, utilisé avec les réactifs « Digoxin II », pour les échantillons de tissus contenant des glycosides cardiaques. Ce dosage immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA) est une technique médicale existante pour démontrer la présence de cardénolides dans le sérum humain, basée sur une réaction antigène/anticorps et une liaison compétitive avec le fluorophore disponible dans le commerce pour la digoxine (Cheung, Hinds, Duffy 1989).

Avec la méthode de dosage immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA), utilisée pour déterminer les niveaux plasmatiques de digoxine chez l'Homme et le chien, des valeurs positives ont été obtenues avec des plantes contenant des bufadiénolides, tandis que des résultats négatifs ont été obtenus avec des plantes qui ne sont pas connues pour contenir des glycosides cardiaques. L'analyse FPIA a permis de diagnostiquer l'empoisonnement du bétail et du gibier par les glycosides cardiaques dans 30 foyers examinés à la Division de toxicologie de l'Institut vétérinaire d'Onderstepoort (Schultz, Kellerman, Van Den Berg 2005).

## 2. Traitement symptomatique et de soutien

Le traitement de l'intoxication par les espèces de *Kalanchoe* est symptomatique et de soutien. Le but du traitement de l'intoxication à la digoxine est de limiter l'absorption des glycosides cardiotoniques au niveau intestinal, de corriger les désordres électrolytiques et acido-basiques ainsi que de prendre en charge des arythmies cardiaques.

Le traitement Digifab<sup>ND</sup>, décrit dans le chapitre introductif est utilisable dans le cas d'une intoxication avec une espèce de *Kalanchoe* si le produit est accessible et disponible rapidement.

## **PARTIE III : Les arbres et arbustes**

### **PARTIE III : Les arbres et arbustes**

#### **Chapitre 7 : Le laurier rose (*Nerium oleander* L.)**

##### **I. Description et répartition**

Le nom du genre *Nerium* est dérivé du mot grec "neros" qui signifie eau, car la plante se développe sur les rives des rivières. Le nom "oleander" provient de sa ressemblance avec l'olivier (Prasad *et al.*, 2014). Pourtant cet arbuste résiste remarquablement à la sécheresse.

*Nerium oleander* est un arbuste ou un petit arbre à feuilles persistantes appartenant à la famille des Apocynacées. Les fleurs sont groupées en corymbes à l'extrémité des rameaux. Les fleurs sont blanches, roses ou rouge foncé, avec 5 pétales étalés (figure 71). La floraison a lieu de juin à septembre. Le calice est composé de cinq lobes lancéolés bien plus courts que le tube de la corolle. La corolle est en forme de soucoupe et munie de cinq lames multifides opposées à cinq lobes obliques. Les étamines sont incluses, à anthères soudées au stigmate obtus. Les feuilles sont linéaires, coriaces et vertes foncées à vertes grises, avec des nervures secondaires jaunâtres claires distinctes (figure 72). Le fruit est une gousse étroite qui contient de nombreuses graines à poils soyeux. La sève est épaisse, gommeuse et claire (Bandara *et al.* 2010).

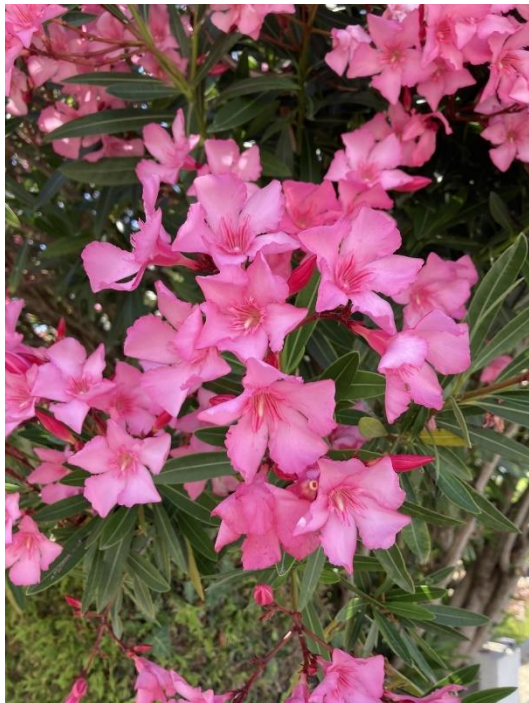


Figure 71 : Fleurs de laurier rose (photo personnelle).



Figure 72 : Feuilles de laurier rose (photo personnelle).

*Nerium oleander* est originaire des régions méditerranéennes d'Afrique et d'Europe. Cette espèce est cultivée comme arbuste ornemental dans toutes les régions tropicales et subtropicales du monde. Cependant, dans certaines parties du monde, elle est considérée comme une mauvaise herbe nuisible (Shepherd 2004).

La plante a une distribution principalement pantropic, ce qui signifie qu'on la retrouve à l'état naturel dans les zones tropicales. Elle est présente dans les forêts tropicales humides sous forme d'arbres et de buissons.

Différents écotypes de *Nerium oleander* ont été identifiés dans une étude menée par Mulas *et al.* (2002) en Sardaigne. Les écotypes de laurier rose diffèrent considérablement en ce qui concerne la hauteur des arbres, qui varie de 1,5 à 6,0 m, et la largeur, qui varie de 1,4 à 5,0 m. La longueur des pousses florales varie de 21,8 à 38,4 cm (Mulas, Perinu, Francesconi 2002).

Les caractères biométriques les plus importants des pousses fleuries pour l'utilisation médicinale du laurier rose sont ceux des feuilles, dont on extrait la plupart des principes actifs.

Parmi les écotypes de laurier rose étudiés, on a constaté une grande variabilité des paramètres considérés comme importants pour les utilisations médicinales. Étant donné que les feuilles sont le principal produit de cette plante, la plante devrait avoir si possible un habitus végétatif assez compact, avec une prédominance des feuilles sur les parties ligneuses, de grandes feuilles et une teneur élevée en matière sèche dans les feuilles. En raison de la grande variabilité disponible dans le germoplasme du laurier rose pour ces paramètres, et compte tenu de la facilité de propagation agamique (production de clones par bouturage), il sera possible de sélectionner les plantes selon les propriétés pharmaceutiques recherchées (Mulas, Perinu, Francesconi 2002).

## **II. Principes toxiques**

Bien que les triterpénoïdes (Siddiqui *et al.* 1989) soient les principaux constituants du genre *Nerium*, d'autres métabolites secondaires, tels que les prégnanes, les cardénolides, les glycosides cardiaques, *etc.* ont également été fréquemment isolés et caractérisés. Le laurier rose est l'une des plantes les plus toxiques en raison de la présence de glycosides cardiaques toxiques, tels que l'asoléandrine (Fazzini 1963) et la nériine (Sharma *et al.* 2010).

## 1. Glycosides cardiaques

Toutes les parties de la plante contiennent des glycosides cardiaques (tableau 15), y compris les tiges, les feuilles même sèches, les jeunes pousses, les fleurs, le nectar, la sève et les produits induits par la combustion.

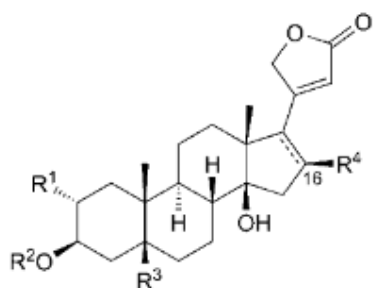
Tableau 15 : Glycosides cardiaques répertoriés dans deux espèces de laurier (*Nerium oleander* et *Thevetia peruviana*) (d'après Bandara et al., 2010).

Laurier rose ( <i>Nerium oleander</i> )	Laurier jaune ( <i>Thevetia peruviana</i> )	
Oléandrine	Thévétine A	Nériifoline
Folinériine	Thévétine B	Péruvoside
Adynérine	Thévétine C	Ruvoside
Digitoxigénine		

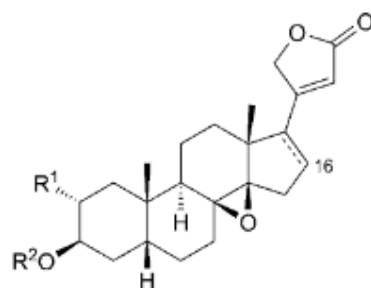
D'après les travaux de Sharma *et al.* (2010), les feuilles de *Nerium oleander* contiennent cinq cardénolides bioactifs : le nérizoside, le D16-déhydroadynérigénine, le néritaloside, l'odoroside-H et le néridiginoside (figure 73-1 à 5). Dans les feuilles de *Nerium oleander* et de *Nerium odorum* treize glycosides cardiaques ont été identifiés (figure 73-6 à 18) (Sharma *et al.* 2010).

Karawya *et al.* (1973) ont rapporté que les graines et les racines de *Nerium oleander* contenaient un pourcentage encore plus élevé de glycosides cardiaques, suivies par les fruits et les feuilles. La teneur totale en glycosides cardiaques était plus élevée dans les plantes produisant des fleurs rouges que dans les plantes produisant des fleurs blanches à tous les stades de croissance, la concentration la plus élevée étant observée au stade de la floraison (Karawya, Balbaa, Khayyal 1973).

D'après les travaux de Tayoub *et al.* (2014), la quantité maximale d'oléandrine se trouve dans les racines, suivies des feuilles, des tiges et des fleurs. Les concentrations d'oléandrine dans les parties de la plante varient de 0,18 à 0,31 mg/g de poids sec dans les feuilles, de 0,12 à 0,23 mg/g de poids sec dans les tiges, et de 0,34 à 0,64 mg/g de poids sec dans les racines (Tayoub, Sulaiman, Alorfi 2014).

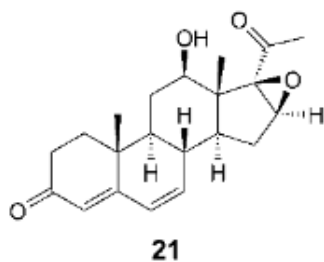


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>1</b>	H	$\beta$ -D-2-O-methyldigitalosyl	H	H
<b>3</b>	H	$\beta$ -D-digitalosyl	H	AcO
<b>4</b>	H	$\beta$ -D-digitalosyl	H	H
<b>5</b>	H	$\beta$ -D-diginosyl	OH	H
<b>7</b>	OH	$\beta$ -D-diginosyl	H	H
<b>10</b>	H	$\beta$ -D-glucosyl- $\beta$ -D-diginosyl	H	AcO
<b>11</b>	$\Delta^{16}$	H	H	AcO

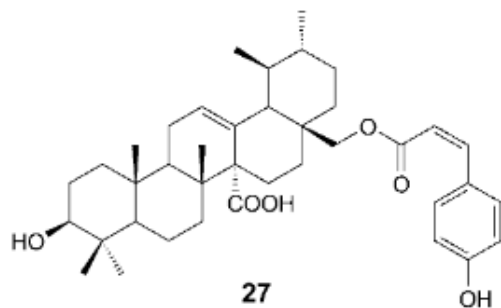


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>2</b>	$\Delta^{16}$	H
<b>6</b>	$\Delta^{16}$	OH
<b>8</b>	$\Delta^{16}$	H
<b>9</b>	$\Delta^{16}$	H
<b>15</b>	$\Delta^{16}$	H
<b>17</b>	H	H
<b>18</b>	$\Delta^{16}$	H

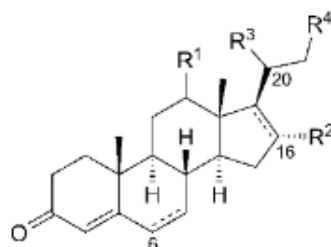
<b>12</b>	H	$\beta$ -gentiobiosyl- $\alpha$ -L-oleandrosyl	H	AcO
<b>13</b>	H	$\beta$ -gentiobiosyl- $\beta$ -D-diginosyl	H	H
<b>14</b>	H	$\beta$ -D-glucosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-digitalosyl	H	AcO
<b>16</b>	$\Delta^{16}$	H	H	H



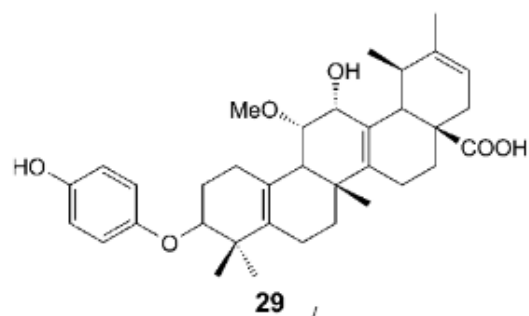
**21**



**27**



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>19</b>	$\Delta^6$	=O	H	=O
<b>20</b>	$\Delta^6$	=O	H	OH (20R)
<b>22</b>	$\Delta^6, \Delta^{16}$	$\beta$ -OH	H	=O
<b>23</b>	$\Delta^6$	=O	H	OH (20S)
<b>24</b>	$\Delta^6$	$\beta$ -OH	H	=O
<b>25</b>	$\Delta^6$	$\beta$ -OH	H	=O
<b>26</b>	$\Delta^6$	$\beta$ -OH	MeO	=O



**29**





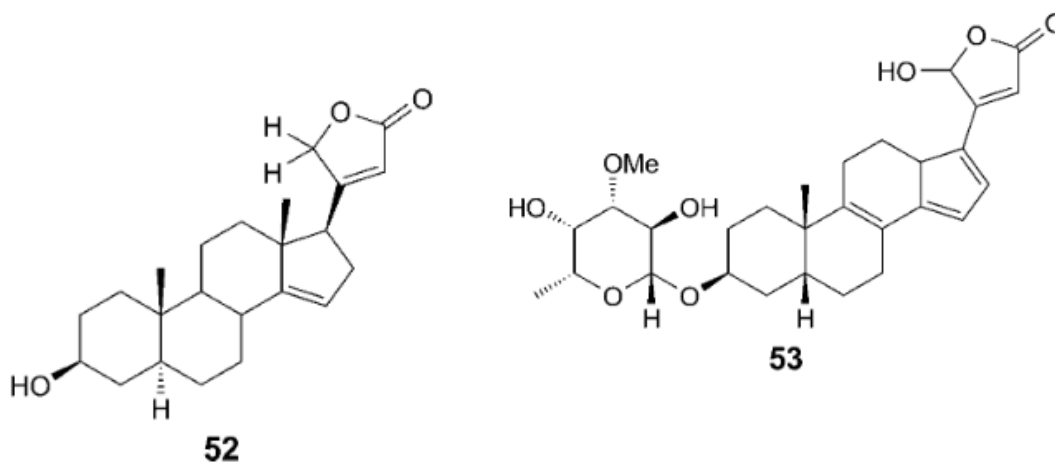


Figure 73 : Constituants chimiques principaux du laurier rose (d'après Sharma et al., 2010).

## 2. Prégnanes

Dans les travaux de Bai *et al.* (2007), un extrait méthanolique d'écorce et de rameaux de *Nerium oleander* séchés a été extrait successivement avec de l'hexane, de l'acétate d'éthyle et du butanol. La partie soluble dans l'acétate d'éthyle a été séparée par chromatographie sur colonne de gel de silice en phase normale et inversée.

Trois nouveaux prégnanes (alcanes polycycliques dérivés de stéroïdes) ont été isolés :

- 21-hydroxypregna-4,6-diène-3,12,20-trione (figure 73-19),
- 20R-hydroxypregna-4,6-diène-3,12-dione (figure 73-20),
- 16β,17β-époxy-12β-hydroxypregna-4,6-diène-3,20-dione (figure 73-24).

Deux dérivés connus, la 12β-hydroxypregna-4,6,16-triène-3,20-dione aussi appelée néridiène A (figure 73-25) et la 20S,21-dihydroxypregna-4,6-diène-3,12-dione aussi appelée néridiène B (figure 73-26) ont été isolés (Bai *et al.* 2007).

Dans les travaux de Sharma *et al.* (2010), huit prégnanes bioactifs ont été identifiés dans l'écorce de *Nerium oleander* (figures 73-19 à 26) (Sharma *et al.*, 2010).

## 3. Triterpénoïdes et triterpènes

Les triterpènes sont des substances naturelles avec des structures cycliques complexes constitué d'un squelette carboné basé sur six unités d'isoprène. Les triterpénoïdes sont des triterpènes qui contiennent des hétéroatomes, c'est-à-dire tout atome différent de l'hydrogène et du

carbone au sein d'un cycle hétérocyclique. Deux triterpénoïdes, la cis-karénine et la trans-karénine (figures 73-27 et 73-28 respectivement) ont été identifiés dans les feuilles de *Nerium oleander*.

Les triterpènes sont les constituants majeurs du genre *Nerium*. Vingt-trois triterpènes (figure 73-29 à 51) ont été isolés de la plante. Certains d'entre eux ont été signalés comme ayant des activités biologiques, à savoir l'acide oléandiolique, la kanérodione, l'acide kanérique, l'uvaol, l'oléandiol, l'acide ursolique et l'acide oléanolique (Sharma *et al.*, 2010).

#### 4. Stéroïdes

Les travaux de Huq *et al.* (1999) ont permis d'identifier deux nouveaux stéroïdes dans les racines de *Nerium oleander*. Deux nouveaux cardénolides, le 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -carda-14(15),20(22)-diénolide ( $\beta$ -anhydroépigiditoxigénine) et le 3 $\beta$ -O-(d-digitalosyl)-21-hydroxy-5 $\beta$ -carda-8,14,16, 20(22)-tétraénolide (nériumogénine-A-3 $\beta$ -d-digitaloside), et deux composés connus, la procéragénine et la néridiénone A, ont été isolés à partir des racines de *Nerium oleander*. Les structures des deux nouveaux cardénolides ont été élucidées sur la base de l'interprétation des données spectrales (Huq *et al.* 1999).

Les racines de *Nerium oleander* ont permis d'identifier deux stéroïdes (figures 73-52 et 73-53). Récemment, un nouveau stéroïde a été isolé et purifié par Nawaz *et al.* (2023) à partir de la fraction soluble dans le chloroforme de *Nerium oleander*. Il a été caractérisé à l'aide de techniques spectroscopiques de pointe, dont la RMN 1D et 2D et la spectrométrie de masse. Ce nouveau stéroïde de la classe des lanostanes a été isolé et, après caractérisation et élucidation de sa structure, a été identifié comme étant le 3 $\beta$ -acétoxy-5, 25 (26) diène, 24- $\beta$ -hydroxy-lanostane. Ce lanostane présente une inhibition modérée de la lipoxigénase (5-LOX) et pourrait devenir un xénobiotique utilisé contre l'inflammation (Nawaz *et al.* 2023).

#### 5. Polyphénols et polysaccharides

Parmi les polyphénols contenus dans la feuille, on trouve des niveaux élevés d'acide cinnamique et de petites quantités d'épicatéchine, de catéchine et d'acide chlorogénique. Outre les composés phénoliques, les feuilles contiennent 2,3% de polysaccharides avec de l'arabinose, de l'acide galacturonique, du galactose et du rhamnose principalement (Ali Redha 2020).

Dans les travaux de Ayouaz *et al.* (2020), les principaux composés phénoliques identifiés sont l'acide chlorogénique, la rutine et les esters d'acide quinique, tels que les acides caféoylquiniques et les acides dicafféoylquiniques (Ayoub *et al.* 2020).

Les composés phénoliques totaux de la fleur de *Nerium oleander* étaient de  $136,54 \pm 3,32$  mg d'équivalent d'acide gallique par gramme d'huile essentielle après extraction (Ali, El-ella, Nasr 2010). Le kaempférol, le kaempférol 3-O- $\beta$ -glucopyranoside et l'acide chlorogénique ont été isolés à partir du sous-extrait d'acétate d'éthyle de l'extrait éthanolique de la fleur de *Nerium* (Al-Snafi 2020).

### III. Utilisation et propriétés

Le genre *Nerium* présente un large éventail d'activités biologiques : cardiotonique (Adome *et al.* 2003), diurétique (Rougier, Benelli 1953), cytotoxique (Turan *et al.* 2006), antibactérien, anticancéreux, anti-agrégant plaquettaire (Siddiqui *et al.* 1997), anti-inflammatoire, hépatoprotecteur, antitumoral, antihyperlipidémique (Shibata 1994), anti-ulcéreux et dépresseur du système nerveux central (Sharma *et al.* 2010).

#### 1. Utilisation historique

*Nerium oleander* est connu depuis longtemps pour être un poison pour les animaux et l'homme. Dans l'Antiquité, Théophraste, Pline et Galien le mentionnaient tout particulièrement. Des cas d'empoisonnement, y compris des cas mortels, par la consommation d'infusions de laurier rose comme abortif ou pour commettre un suicide ont été décrits (Bors *et al.*, 1971).

Malgré leur toxicité, *Nerium oleander* et *Thevetia peruviana* étaient utilisés comme abortifs, ainsi que pour traiter l'insuffisance cardiaque, la lèpre, la malaria, la teigne et l'indigestion (Osterloh, Herold, Pond 1982).

Les racines de *Nerium oleander* bouillies dans de l'eau sont utiles en application locale pour traiter les affections cutanées, l'herpès et la teigne. De très petites doses de jus de feuilles sont utilisées en cas de morsure de serpent ou d'autre venin. Le jus des jeunes feuilles est également efficace dans le traitement des maladies oculaires (Alimuzzaman *et al.* 2006).

Pour le traitement de la gale et pour réduire les gonflements, une décoction des feuilles de *N. oleander* peut être appliquée sur la peau. Les feuilles et les fleurs sont émétiques, diaphorétiques, cardiotoniques, diurétiques, expectorantes et sternutatoires. *Nerium oleander* est utilisé dans le traitement des ulcères et provoque également l'avortement (Hseini et Kahouadji, 2007).

Dans certaines régions du Maroc, en Afrique, les feuilles sont utilisées en macération et en friction externe pour traiter la gale, la chute des cheveux, les poux, le diabète et les maux de dents (Lahsissene *et al.* 2009).

Au début des années 1930, la valeur thérapeutique du glycoside cardiaque de *Thevetia peruviana*, la thévétine, a été étudiée. Il s'est avéré qu'il favorise la diurèse chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et ralentit la réponse ventriculaire chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire. Cependant, il n'est plus utilisé comme traitement en raison de ses effets secondaires gastro-intestinaux (Middleton, Chen 1936).

Aujourd'hui, dans les pays en développement, on estime qu'environ 80% de la population dépend de la médecine traditionnelle pour leurs soins de santé primaires. C'est d'ici que provient la nécessité d'étudier les plantes médicinales pour identifier les composés bioactifs qui serviront de base à des études pharmacologiques. Le laurier rose fait partie des plantes riches en métabolites secondaires, aux activités biologiques intéressantes décrites dans les parties suivantes (Hase *et al.* 2017).

## 2. Activités insecticide, molluscicide et rodenticide

Plusieurs chercheurs ont signalé le potentiel en tant qu'insecticide, molluscicide, rodenticide et agent antibactérien de la plante *Nerium oleander*.

La lymphe de *N. oleander* a une action nématocide contre *Meloidogyne* (Zureen et Khan, 1985). Dans l'étude de Howard *et al.* (1991), il a été démontré que les extraits de feuilles de *Nerium oleander* agissent comme répulsif contre les limaces sur les haricots lorsqu'il est pulvérisé dessus (Howard *et al.*, 1991).

La toxicité de l'extrait brut de *Nerium oleander* a été déterminée dans l'étude de Ali *et al.* (2008) sur les larves de *Trogoderma granarium* (ravageur de céréales) et de *Drosophila rufa* (mouche des fruits), après les avoir exposées à diverses concentrations de l'extrait éthanolique (10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg) pendant 24, 48 et 72 heures. C'est uniquement après 72 heures de contact avec l'extrait de *N. oleander* qu'une mortalité de 10% a été observée dans les deux stades larvaires à la concentration de 100 mg. Chez les larves de troisième stade de *D. rufa*, une mortalité de 10% a été observée après 48 heures d'exposition à l'extrait brut de laurier rose à la concentration la plus élevée (20 mg). La mortalité la plus élevée a été de 15% chez *D. rufa* à la concentration de 20 mg lorsqu'il a été exposé pendant 72 heures à l'extrait brut de laurier rose (Ali *et al.* 2008).

Semiz (2017) a indiqué que l'extrait de feuilles de *Nerium oleander* peut être utilisé comme insecticide commercial contre *Thaumetopoea wilkinsoni* (Semiz 2017).

Amr *et al.* (2001) ont rapporté une activité insecticide de l'extrait de feuilles de *Nerium oleander* contre la chrysope verte, *Chrysopa carnea steph* (Amr *et al.*, 2001). Les extraits éthanoliques de *N. oleander* ont montré des propriétés insecticides et dissuasives contre le charançon du riz, *Sitophilus oleander in vitro* (Satpathi *et al.*, 1992). L'exposition de papillons nocturnes (*Spodoptera littoralis*) à l'extrait de *Nerium oleander* a entraîné une augmentation remarquable de la mortalité (Hossain *et al.*, 1996).

Dans les travaux de El-Akhal *et al.* (2015), l'activité insecticide de l'extrait de la plante *Nerium oleander*, qui n'avait jamais été testée auparavant dans le centre nord du Maroc, a été étudiée sur les stades larvaires 3 et 4 de *Culex pipiens*. Les valeurs de mortalité ont été déterminées après 24 heures d'exposition et les valeurs de concentration létale moyenne et à 90% (LC50 et LC90) ont été calculées. L'extrait a eu des effets toxiques sur les larves de moustiques. L'extrait éthanolique de *Nerium oleander* appliqué contre les larves de *Culex pipiens* a donné les concentrations létales LC50 et LC90 de 57,57 mg/mL et 166,35 mg/mL, respectivement. Cette étude indique donc que *N. oleander* pourrait servir d'insecticide potentiel, notamment contre les larves de *Culex pipiens* (El-Akhal *et al.* 2015).

Dans les travaux de Zaid *et al.* (2022) concernant l'activité insecticide de *Nerium oleander*, trente-huit molécules bioactives ont été identifiées par GC/MS, dont certaines pourraient être responsables de l'activité insecticide sur les femelles vivipares de *Chaitophorus leucomelas*. L'extraction enzymatique a montré une teneur très élevée en monoterpènes de 34,62%, tandis que l'extraction par fluide supercritique a donné une teneur de 71,91% en composés terpéniques oxygénés. Les résultats relatifs à l'estimation temporelle de l'activité insecticide des trois concentrations étudiées des extraits de méthanol pur et de méthanol/eau se sont révélés efficaces, en termes de toxicité, pour les femelles vivipares de *C. leucomelas*. Un taux de mortalité de 100% a été observé 4 jours après le traitement par pulvérisation à une concentration de 5,15 g/m<sup>2</sup> (Zaid *et al.* 2022).

### 3. Activité antimicrobienne et antifongique

Les parties florales de *Nerium oleander* ont été testées *in vitro* contre quatre champignons phytopathogènes importants, à savoir *Alternaria alternate*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani* et *Rizoctonia solani*, au moyen d'un essai biologique par dilution sur gélose. Les extraits ont montré une activité antifongique contre tous les champignons testés. Parmi les cinq plantes étudiées par

Hadizadeh *et al.* (2009), le laurier rose possède la meilleure inhibition sur *F. oxysporum* et *F. solani* (Hadizadeh, Peivastegan, Kolahi 2009).

Les extraits de feuilles de *Nerium oleander* inhibent la croissance du mycélium et la germination des spores de nombreux champignons de sorgho (Meena et Mariappan, 1993).

Pour tester l'activité antimicrobienne, des bactéries Gram positives et Gram négatives ont été utilisées. L'étude d'Ali *et al.* (2008) indique que l'extrait éthanolique brut de feuilles de *Nerium oleander* a montré une activité antibactérienne sur toutes les souches bactériennes Gram positives testées dans cette étude. La croissance de *Bacillus cereus* a été inhibée de façon remarquable lorsqu'il a été confronté à l'extrait. Cela est conforme à une étude antérieure (Nimri *et al.* 1999), où *Bacillus cereus* a présenté une zone d'inhibition de 13 mm avec une concentration de 25 mg/disque de l'extrait de *N. oleander* (Ali *et al.*, 2008).

Dans le cas des souches bactériennes Gram négatives utilisées au cours de cette étude, seule *Acinetobacter anitratus* a montré une inhibition à la fois à des concentrations élevées et faibles. Toutes les autres souches bactériennes testées (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella sp.*) n'ont montré aucune zone d'inhibition contre l'extrait de *Nerium oleander*, ce qui est en accord avec d'autres études (Nimri, Meqdam, Alkofahi 1999).

Dans l'étude menée par Ali *et al.* (2008), *Pseudomonas aeruginosa* a montré une zone d'inhibition contre l'extrait de *N. oleander*, ce qui contraste avec les résultats de Nimri *et al.* (1999). Cette différence de tolérance à l'égard de l'extrait de *N. oleander* peut également être attribuée aux différences de physiologie bactérienne et de structure de la paroi cellulaire dans les souches bactériennes Gram positives et Gram négatives.

L'activité antimicrobienne *in vitro* (Hussain et Gorski, 2004) des extraits de racines et de feuilles de *Nerium oleander* a également été étudiée contre *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Aspergillus niger*. Les extraits CHCl<sub>3</sub>, EtOH et MeOH de *Nerium oleander* ont montré une activité élevée contre toutes les bactéries testées. Aucun des extraits bruts de la plante sélectionnée n'a montré d'activité contre *Aspergillus niger*. Ces résultats ont été comparés aux zones d'inhibition produites par les antibiotiques standard disponibles dans le commerce. Les résultats obtenus montrent que l'extrait éthanolique des racines de *N. oleander* présente une activité modérée contre *B. pumilus* et *S. aureus* ; l'activité contre *E. coli* est élevée, tandis qu'une faible activité est observée contre *B. subtilis*. Les extraits méthanolique des feuilles de *N. oleander* ont également montré une activité élevée contre *S. aureus* et *E. coli*, et une activité modérée contre *B. pumilus* et *B. subtilis*. Les extraits méthanoliques des racines de *N. oleander* ont révélé une activité marquée contre

toutes les bactéries testées. Aucun des extraits bruts n'a montré d'activité contre *A. niger* (Sharma *et al.*, 2010).

#### 4. Activité anti-inflammatoire et antinociceptive

Autrefois, en Turquie, les fleurs fraîches de laurier rose étaient conservées dans de l'alcool en été et utilisées comme remède pour soulager les douleurs sévères et la paralysie des jambes (Erdemoglu, Küpeli, Yeşilada 2003).

Dans l'enquête de référence du programme de base de données de la médecine populaire turque (TUHIB), une utilisation similaire a aussi été décrite, à savoir que des fleurs conservées 40 jours dans de l'huile d'olive sont appliquées sur les articulations contre les douleurs rhumatismales (Yeşilada 2002). En effet, certaines substances présentes dans ses feuilles, comme le néridiginoside, le nérizoside, le néritaloside et l'odoroside-H, sont analgésiques et sédatives pour les animaux (Begum *et al.* 1999).

Les feuilles ou les fleurs de *Nerium oleander* sont utilisées pour stopper la douleur ou l'eczéma en topique, et la sève obtenue à partir de feuilles fraîches est utilisée pour lutter contre les abcès ou les rhumatismes. Une autre partie du laurier rose, les fruits, est signalée comme antirhumatismale et comme remède pour les maladies de la peau dans la médecine populaire saoudienne (Adam, Al-Yahya, Al-Farhan 2001).

Les résultats obtenus par Erdemoglu *et al.* (2003) confirment également que les extraits aqueux et éthanoliques de feuilles de laurier rose administrés par voie orale possèdent une activité antinociceptive significative, mais que celle de l'extrait éthanolique est plus prononcée. Cependant, les deux extraits se sont avérés induire une ulcérogénicité gastrique, chez les souris (Erdemoglu *et al.*, 2003).

Les fleurs, qu'elles soient séchées ou fraîches, ont montré une puissante activité antinociceptive et celles des extraits éthanoliques de fleurs ont été même plus remarquables que celles de l'aspirine, le médicament de référence de l'étude de Erdemoglu *et al.* (2003).

#### 5. Activité antidiabétique

*Nerium oleander* est encore utilisé pour ses propriétés antidiabétiques au Pakistan, en Algérie, au Maroc et est aussi reconnu dans l'Ayurveda (Dey *et al.* 2015).

Dans l'étude de Dey *et al.* (2015), l'extrait éthanolique de feuilles de *N. oleander* a démontré une activité antihyperglycémique en réduisant de 73,79% la glycémie sur des souris après 20 jours de traitement. Le test de tolérance au glucose par voie orale a révélé une augmentation de la tolérance au glucose, comme en témoigne la diminution de 65,72% de la concentration plasmatique en glucose 3 heures après le traitement. La diminution des différents marqueurs enzymatiques du foie était significative, de même que la diminution des taux de triglycérides et de cholestérol, ce qui témoigne d'une puissante activité antihyperlipidémique. L'activité de la peroxydase et de la catalase dans le foie, les reins et les muscles squelettiques a été restaurée, en plus d'une réduction marquée de la peroxydation des lipides et d'une normalisation du niveau de glycogène hépatique, chez les souris traitées avec l'extrait de feuilles de *N. oleander*. Différents phytoconstitués bioactifs ayant une puissante activité antidiabétique ont été identifiés par GC-MS et analyse HPLC (Dey *et al.*, 2015).

Sikarwar *et al.* (2009) ont étudié l'activité antidiabétique de *Nerium indicum*. Les composants biologiquement actifs responsables de cette activité antidiabétique n'ont cependant pas été identifiés. L'extrait chloroformique (500 mg/kg) a montré une réduction significative de la glycémie après une heure, tandis que l'extrait éthanolique a montré une réduction significative de la glycémie après une heure. Dans ce même travail, les effets de divers types d'extraits sur le niveau de tolérance au glucose de rats normaux ont été étudiés. Après 30 minutes d'administration de glucose, le pic de glycémie a augmenté rapidement par rapport à la valeur à jeun, puis il a été réduit par la suite. Le groupe traité au glibenclamide (antidiabétique oral qui appartient à la famille des sulfamides hypoglycémisants) a empêché l'hyperglycémie induite par le glucose à 30 min et 90 min par rapport au groupe témoin.

L'étude de Mwafy et Yassin (2011) vise à évaluer le potentiel thérapeutique du glimépiride (sulfamide hypoglycémiant appartenant à la classe des sulfonurées) en comparaison avec l'extrait végétal de *Nerium oleander* sur l'insuline, la glycémie et certaines activités enzymatiques hépatiques, chez les rats rendus diabétiques induits par la streptozotocine (Mwafy, Yassin 2011). Les rats diabétiques ont présenté une hypoinsulinémie et une hyperglycémie, par rapport aux témoins. Une forte corrélation négative ( $r = -0,8$ ) a été trouvée entre l'insuline sérique et la glycémie chez les rats diabétiques. Cette corrélation était de +0,4 et -0,3 chez les rats traités au glimépiride et à l'extrait de *Nerium oleander*, respectivement. Cela implique que le glimépiride et l'extrait végétal de laurier rose ont amélioré les concentrations plasmatiques en insuline et en glucose, le premier étant plus efficace. Les activités de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline sériques ont augmenté de manière significative chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine par rapport aux témoins (Mwafy et Yassin, 2011).



## 6. Activité anticancéreuse *in vitro*

Dans les années 1990, le laurier rose a fait l'objet d'une attention considérable suite aux résultats prometteurs de deux extraits brevetés : Anvitzel<sup>ND</sup>, un extrait à l'eau chaude de *Nerium oleander* qui a été utilisé dans des essais cliniques de phase I pour le traitement du cancer aux États-Unis (Ozel 1992) ; Breastin<sup>ND</sup> est un extrait à l'eau froide de *Nerium oleander* obtenu à partir de feuilles de laurier rose, qui a été testé cliniquement avec succès sur plus de 380 patients atteints de cancer, entre 1988 et 2011 (Rashan, Fiebig, Rashan 2007).

L'activité antioncogène du Breastin<sup>ND</sup> a été testée sur une lignée cellulaire de liposarcome (LSA). La prolifération de cette lignée cellulaire a été presque complètement inhibée en présence du Breastin<sup>ND</sup> à une concentration de 200 l/mL. L'expression d'un panel de protéines marqueurs moléculaires a été évaluée par des méthodes immunocytochimiques. Les oncogènes, les antioncogènes et les facteurs de croissance produits par les LSA sont exprimés différemment lorsqu'ils sont cultivés en présence de l'extrait à froid de *Nerium oleander*. Les résultats montrent que l'extrait de laurier rose contenant des glycosides cardiaques influence sélectivement l'expression de certains oncogènes et de certains facteurs de croissance (Rashan *et al.* 2011).

Par la suite, diverses études *in vitro* ont confirmé les effets des extraits de *Nerium oleander* dans le traitement de différents cancers : l'huile essentielle des fleurs du laurier rose a montré une activité antitumorale sur les lignées cellulaires Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC) (Ali, El-ella, Nasr 2010).

Dans l'étude de Turan *et al.* (2006), les effets cytotoxiques *in vitro* de *Nerium oleander* sur les lignées cellulaires leucémiques HL60 et K562 ont été étudiés : les cellules ont été incubées à six concentrations différentes (1000, 500, 50, 5, 0.5, 0.05 µg/mL) de chacun des trois extraits. Il a été observé que les concentrations de 1000, 500 et 50 µg/mL de chaque extrait possèdent des effets anti leucémiques marqués. Les extraits de feuilles et de racines ne se sont pas révélés plus cytotoxiques que l'extrait de tige (Turan *et al.* 2006).

Dans les travaux de Barai *et al.* (2018), les substances phytochimiques présentes dans l'extrait d'écorce de *Nerium oleander* ont été utilisées pour la synthèse verte de nanoparticules stables conjuguées à l'or, à température ambiante et dans des conditions très douces. Un mécanisme de synthèse et de stabilisation des nanoparticules conjuguées à l'or (AuNPs) a été proposé. L'activité anticancéreuse de ces nanoparticules d'or stabilisées a été étudiée sur la lignée cellulaire du cancer du sein MCF-7 a révélé leur capacité à tuer les cellules cancéreuses de manière sélective (Barai *et al.* 2018).

D'après les travaux de Rashan *et al.* (2011), les activités anticancéreuses des extraits et des cardénolides isolés du laurier rose sont en accord avec son utilisation ethnomédicale : les composés anticancéreux les plus actifs sont des cardénolides monoglycosidiques possédant la structure 3 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -card-20(22)-énolide, avec ou sans groupe acétoxy en C-16 (figure 74). Les résultats indiquent que les effets cytotoxiques sont induits par l'inhibition des Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase liée à la membrane plasmique (Rashan *et al.* 2011).

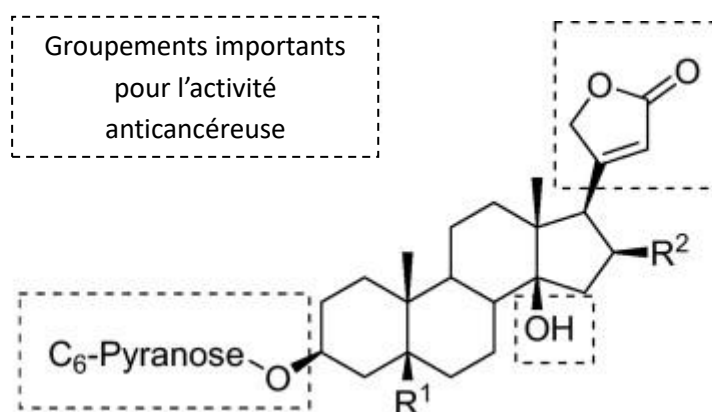


Figure 74 : Structure chimique de la principale molécule responsable des effets anti cancéreux de *N. oleander* (d'après Rashan *et al.*, 2011).

## 7. Activité dépressive du SNC

Le nérizoside (tableau 16-1), la D16-déhydroadynérigénine (tableau 16-2), le néritaloside (tableau 16-3) et l'odoroside H (tableau 16-4), isolés par Siddiqui *et al.* (1997) ont montré une activité dépressive sur le système nerveux central chez la souris (Siddiqui *et al.* 1997).

Tableau 16: Constituants chimiques des plantes du genre *Nerium* ayant une activité dépressive sur le système nerveux central (d'après Siddiqui *et al.*, 1997).

	Nom scientifique	Nom commun
1	14 $\beta$ -hydroxy-3 $\beta$ -O-(D-2-méthyldigitalosyl)-5 $\beta$ -carda-16,20(22)-diénolide	Nérizoside
2	3 $\beta$ -hydroxy-8,14-époxy-5 $\beta$ -carda-16,20(22)-diénolide	D16-déhydroadynérigénine
3	16 $\beta$ -acétoxy-3 $\beta$ -O-(D-digitalosyl)-14 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -card-20(22)-énolide	Néritaloside
4	3 $\beta$ -O-(D-digitalosyl)-14 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -card-20(22)-énolide	Odoroside-H

Le composé 1 a entraîné une diminution de l'activité locomotrice à la dose de 25 mg/kg, mais aucun autre signe de dépression n'a été observé chez les souris. À la dose de 50 mg/kg, les animaux ont montré d'autres signes en plus de la diminution de l'activité motrice, comme une diminution de la réponse au toucher et une démarche chancelante, qui a duré 40 minutes. Les animaux ont retrouvé une activité normale en 1,5 heure.

Le composé 3 a aussi entraîné une diminution de l'activité motrice des animaux à la dose de 25 mg/kg IP ; sans diminution de la réponse au toucher, avec une démarche chancelante observée après 30 minutes. À la dose de 50 mg/kg, les animaux ont présenté des signes de tachypnée et d'abduction des membres ; un léger tremblement lors des mouvements et une passivité ont été observés au bout d'une heure chez les animaux ayant reçu une dose de 50 mg/kg. Les animaux traités ont montré un comportement normal après 4 heures (Siddiqui *et al.*, 1997). Ces résultats concordent avec l'étude de Singhal et Gupta (2011), qui a évalué l'activité de l'extrait floral hydroalcoolique à 50% de *Nerium oleander* administré par voie orale sur le système nerveux central. L'extrait (à des doses de 100 et 200 mg/kg) a réduit de manière significative ( $p < 0,01$ ) l'activité locomotrice spontanée et a aussi potentialisé le sommeil induit par le pentobarbital. À la dose la plus élevée (200 mg/kg), l'extrait a montré une protection de 66% contre les convulsions induites par les électrochocs, tandis que la dose la plus faible (100 mg/kg) a produit une réduction significative ( $p < 0,01$ ) des convulsions induites par le pentylène-tétrazol. L'extrait éthanolique des fleurs de *Nerium oleander* a donc une activité anticonvulsivante dans un modèle animal expérimental (Singhal, Gupta 2011).

#### 8. Effets neuroprotecteurs

La dégénérescence des neurones est un problème clé dans la maladie d'Alzheimer, et la neuroprotection est un moyen possible de protéger les neurones de la neurodégénérescence. Récemment, Yu *et al.* (2004, 2007) ont isolé deux polysaccharides purs (Yu *et al.* 2007) des fleurs de *Nerium indicum*, qui se sont avérés stimuler la prolifération et la différenciation des cellules de phéochromocytome PC12 (Atay Balkan *et al.* 2018). Les cellules PC12 sont une lignée cellulaire de phéochromocytomes qui peuvent synthétiser, stocker et libérer des catécholamines. Ces cellules peuvent se différencier en cellules nerveuses sympathiques en présence du facteur de croissance nerveuse (NGF), proches des neurones en termes de morphologie, de fonction physiologique et biochimique. Elles sont alors capables de former des synapses, ce qui se révèle intéressant dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. La membrane des cellules PC12 possède aussi des récepteurs de l'acide IV-méthyl-D-aspartique (NMDA, comme les récepteurs d'acides aminés excitateurs dans le système nerveux central) qui régulent la plasticité synaptique, la mémoire et les capacités cognitives (Greene, Tischler 1976). Ces résultats suggèrent que les polysaccharides extraits des fleurs de *Nerium indicum* sont des agents neuroprotecteurs potentiels contre la neurodégénérescence.

## 9. Biomonitor de pollution environnementale

Les feuilles de *Nerium oleander* ont été testées en tant que biomonitor possible de la pollution par les métaux lourds à Antalya (Turquie), le long de la mer Méditerranée. Cinquante-trois sites (urbains, suburbains et ruraux) autour de la ville d'Antalya ont été étudiés. Les concentrations de plomb (Pb), cadmium (Cd), zinc (Zn) et cuivre (Cu) ont été déterminées dans les feuilles non lavées et lavées de *Nerium oleander*.

Le laurier rose a été choisi comme biomonitor possible de la pollution par les métaux lourds pour plusieurs raisons : il est largement répandu dans les zones urbaines et rurales ; il a une large aire de répartition géographique et écologique dans le monde entier ; l'échantillonnage, l'identification et la culture sont faciles et peu coûteux, d'ailleurs cette plante avait déjà été utilisée pour l'analyse de la distribution des métaux lourds dans certains pays (Sawidis *et al.* 1995).

Le laurier rose s'est révélé être un biomonitor utile pour les métaux lourds : en effet, il existe une relation linéaire hautement significative entre les concentrations de l'élément dans le sol de surface et dans les feuilles lavées de la plante, pour le plomb, le cadmium, le zinc et le cuivre. Il est possible de mesurer les différences entre les dépôts aériens et les concentrations de l'élément dans le sol (Aksoy, Öztürk 1997).

## 10. Biocarburant à base de laurier rose

L'effet de l'utilisation de nanoparticules d'oxyde de cérium mélangées à une émulsion de biocarburant de *Nerium oleander* (ENOB) sur un moteur diesel à allumage par compression et à injection directe a été évalué. Les oxydes d'azote sont dilués et l'opacité des émissions de fumée est réduite dans ce biocarburant. Par la suite, l'émulsion de biocarburant de laurier mélangée à des nanoparticules a montré une diminution importante des émissions de CO, d'opacité des fumées, de HC et de NOx par rapport au diesel fossile standard, au biocarburant de laurier pur et à l'émulsion de biocarburant de laurier à différentes puissances de sortie. Il a été conclu que la nanoémulsion de biocarburant de laurier pouvait être utilisée dans des moteurs à injection directe et à allumage par compression sans aucune modification matérielle du moteur (Dhinesh, Annamalai 2018).

## IV. Toxicité

Toutes les parties de ces plantes sont toxiques et contiennent une variété de glycosides cardiaques, dont la nériifoline, la thévétine A, la thévétine B et l'oléandrine. L'ingestion de laurier rose provoque des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées, des dysrythmies et une hyperkaliémie (Bandara *et al.* 2010).

### 1. Dose toxique et cas d'empoisonnement

L'ingestion d'une quantité de 5 à 15 feuilles de *Nerium oleander* est fatale chez l'homme (Osterloh, Herold, Pond 1982). D'autres cas de décès après ingestion de quantités inconnues de *N. oleander* ont été signalés (Wasfi *et al.* 2008).

Shaw et Pearn (1979) suggèrent même qu'une seule feuille de *N. oleander* peut être toxique pour les enfants (Shaw, Pearn 1979). Cependant, ils ont rapporté le cas d'un enfant de sept ans qui avait ingéré trois feuilles de *N. oleander* et n'avait subi qu'une intoxication légère et s'était rétabli sans complications. Plusieurs autres cas non mortels ont été rapportés avec différents niveaux de toxicité après l'ingestion de quantités variables de feuilles, d'extraits de feuilles, de fleurs et d'extraits de racines de *N. oleander* (Pietsch *et al.* 2005; Le Couteur, Fisher 2002; Monzani *et al.* 1997).

Tracqui *et al.* (1997) a rapporté un cas de toxicité modérée chez une femme adulte après l'ingestion de cinq poignées de feuilles de *N. oleander* lors d'une tentative de suicide, mais la patiente s'est complètement rétablie après un traitement symptomatique. Il est donc difficile de déterminer la dose létale en cas d'intoxication par le laurier rose, car il existe peu de rapports de cas publiés contenant des données suffisantes pour évaluer les quantités spécifiques, les doses ingérées et la concentration de glycosides cardiaques dans la partie ingérée. La dose toxique varie en fonction de plusieurs facteurs, tels que la quantité, la partie de la plante et la concentration de toxines dans la partie de la plante ingérée, ainsi que l'âge et l'état de santé du patient au moment de l'ingestion (Tracqui *et al.* 1997).

L'exposition toxique des humains et de différentes espèces d'animaux domestiques aux cardénolides du laurier rose est fréquente dans les régions où cette plante pousse (Soto-Blanco *et al.* 2006). La toxicose expérimentale induite chez les bovins (Oryan *et al.* 1996) et les ovins (Aslani *et al.* 2004) a clairement démontré que les ovins sont très sensibles à la toxicité du laurier rose. La sensibilité des chèvres au laurier rose a été étudiée par Barbosa *et al.* (2008).

Les feuilles de laurier rose sont connues pour être toxiques pour les ruminants à une dose minimale de 50 mg/kg de poids corporel (Knight, Walter 2002) ; néanmoins, ni l'administration unique d'une telle dose ni des doses quotidiennes répétées n'ont induit de signe d'empoisonnement chez la

chèvre. Les doses supplémentaires de 110 mg/kg (440 mg/kg au total) n'ont pas entraîné la mort des chèvres ; il est intéressant de noter que l'administration d'une dose unique de 110 mg/kg de feuilles de laurier rose à des moutons a entraîné leur mort entre 4 et 12 heures (Aslani *et al.*, 2004).

## 2. Modification des paramètres sanguins

Les travaux d'Abdou *et al.* (2019) montrent que l'administration orale quotidienne d'un extrait alcoolique de *Nerium oleander* chez la souris (100 et 200 mg d'extrait séché/kg de poids corporel) après 14 jours a modifié de manière significative les paramètres sanguins avec l'augmentation de l'hémoglobine corpusculaire moyenne (HMC) et une diminution des globules blancs (GB) avec la dose élevée, ainsi que la diminution significative des lymphocytes (%). En outre, après 30 jours d'administration orale, le volume corpusculaire moyen (MCV), les globules blancs, le pourcentage de lymphocytes et la numération plaquettaire (PLT) ont augmenté de manière significative avec l'administration de l'extrait (Abdou, Basha, Khalil 2019).

Dans les travaux d'Akhtar *et al.* (2014), les extraits aqueux de feuilles de *N. oleander* séchées à l'air et bouillies dans une solution de NaCl à 0,9% ont modifié de manière significative les paramètres hématologiques comme le nombre de globules rouges (GR), l'hémoglobine (Hb), l'hématocrite (Ht), le MCV, le nombre de lymphocytes, de neutrophiles, de monocytes et d'éosinophiles dans les groupes de rats ayant accès *ad libitum* à l'extrait de *N. oleander* par voie orale pendant 3 et 7 jours par rapport au groupe témoin (Akhtar, Sheikh, Abbasi 2014).

## 3. Modification des paramètres biochimiques

L'impact toxique de l'extrait de *Nerium oleander* (100 et 200 mg d'extrait sec/kg de poids corporel, par voie orale, pendant 14 et 30 jours) a été évalué chez la souris par Abdou *et al.* (2019). Les résultats indiquent que l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la créatine kinase (CK) et la CK-MB (fraction de la créatine kinase qui se trouve majoritairement dans les cellules myocardiques) ont augmenté de manière significative avec l'administration de 200 mg d'extrait éthanolique de laurier après 14 jours de traitement, mais la protéine C réactive (CRP) et la lactate déshydrogénase (LDH) ont augmenté de manière significative dès la dose de 100 d'extrait éthanolique de laurier. En outre, après 30 jours de traitement, les concentrations plasmatiques d'IL-6, de TNF- $\alpha$ , de CRP, d'aminotransférase (ALT), de LDH, de CK et de CK-MB ont augmenté de manière significative avec 100 et avec 200 mg d'extrait végétal, tandis que

l'IL-1 n'a augmenté de manière significative que dans le groupe traité avec 200 mg d'extrait (Abdou *et al.*, 2019).

L'administration orale d'un extrait aqueux de feuilles et de fleurs de *N. oleander* (à la dose de 25 mg/kg de poids corporel) a augmenté de manière significative les concentrations plasmatiques de l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase (AST), la transaminase glutamique-pyruvate (GPT) et la transaminase glutamyl-oxaloacétique (GOT) après 2 et 4 semaines de traitement chez les souris par rapport au groupe témoin traité avec une solution saline (Altaee 2011).

Dans les travaux de Salih et Alkhayyat (2016), la calcémie et la kaliémie ont été mesurés après l'ingestion de feuilles de laurier rose, chez le lapin. Le calcium sérique a diminué mais pas de manière significative après 2 semaines d'administration orale des extraits de feuilles de *N. oleander* par rapport aux lapins témoins. Tandis que 4 semaines après le traitement, le groupe auquel a été administré des extraits de feuilles d'hiver a montré une diminution significative des niveaux de calcium par rapport au groupe témoin. Les extraits d'hiver étaient plus toxiques que les extraits de feuilles d'été, ce qui peut être dû à la présence d'un métabolite secondaire différent ou en concentration différente dans la plante. La durée du traitement était similaire entre les différents groupes traités.

Dans les travaux de Abbasi *et al.* (2013), c'est le niveau de fer dans le sérum qui a été évalué. L'administration de l'extrait aqueux de feuilles de *N. oleander* (10 mL/kg de poids corporel, IM) a provoqué une augmentation significative du fer sérique avec une augmentation maximale de 156,87% après 12 h et une augmentation de 100% après 3 h, chez les rats mâles par rapport au groupe témoin. La ferritine sérique a diminué après 3 et 24 heures d'injection de 29% et 23%, respectivement, ce qui ne constitue pas une différence significative avec le groupe témoin (Abbasi *et al.* 2013).

## **V. Diagnostic et traitement**

### **1. Circonstances d'empoisonnement chez l'homme**

L'exposition humaine à *Nerium oleander* ou *Thevetia peruviana* peut résulter d'une ingestion accidentelle, d'une ingestion intentionnelle, d'une consommation inadaptée de préparations médicinales et d'un empoisonnement criminel. Les intoxications par le laurier rose ont été largement signalées en Europe, aux États-Unis (y compris Hawaï), en Australie, en Afrique australe, en Inde, au Sri Lanka, en Asie de l'Est et dans les Îles Salomon.

L'automutilation délibérée par ingestion de *T. peruviana* est un problème de santé majeur en Asie du Sud (Bose *et al.* 1999; Fonseka *et al.* 2002). Les empoisonnements à *T. peruviana* étaient rares au Sri Lanka jusqu'à ce que les journaux locaux rapportent l'histoire de deux jeunes filles qui se sont suicidées en utilisant des graines de *T. peruviana* en 1980. Depuis, cette méthode de suicide est devenue très populaire et plusieurs milliers de cas ont été signalés chaque année, avec un taux de létalité compris entre 4 et 10% (Eddleston, Juszczak, Buckley 2008; Eddleston *et al.* 1999).

## 2. Signes cliniques

Le délai d'apparition des symptômes après l'ingestion de *Nerium oleander* varie. L'apparition des symptômes et l'intoxication grave peut survenir rapidement, en quelques heures, après la consommation de thés préparés avec des feuilles ou des racines de *N. oleander*, alors que l'ingestion de parties de la plante non préparées peut entraîner une apparition plus lente des symptômes (Barceloux 2008).

L'ingestion de n'importe quelle partie de *N. oleander* ou de *T. peruviana* peut produire des symptômes similaires à ceux d'un empoisonnement à la digoxine. Les effets de l'intoxication par *N. oleander* et *T. peruviana* sont similaires, bien que la période de latence et la gravité de l'intoxication varient en fonction de la quantité et de la partie de la plante ingérée, de la préparation éventuelle de la plante et du patient (Bandara *et al.* 2010).

Le nombre de cas d'intoxication par *T. peruviana* dépasse de loin le nombre de cas d'intoxication par *N. oleander* chez l'homme. La partie qui suit est donc axée sur l'empoisonnement par *T. peruviana*. De plus, il n'existe aucune preuve que les deux plantes provoquent des formes d'intoxication différentes. Le diagnostic et la prise en charge de l'intoxication au laurier rose avec les deux plantes seront abordés conjointement dans la partie suivante.

Les symptômes gastro-intestinaux chez l'homme comprennent des nausées, des vomissements, une salivation accrue, des douleurs abdominales et des diarrhées. Les dysrythmies cardiovasculaires comprennent une bradycardie sinusale et d'autres arythmies, des blocs auriculo-ventriculaires, de la fibrillation auriculaire et/ou de la fibrillation ventriculaire. Une hyperkaliémie se produit chez les patients ayant subi une intoxication importante avec *N. oleander* ou *T. peruviana* (Barceloux, 2008).

La plupart des intoxications à *T. peruviana* signalées sont survenues chez de jeunes individus auparavant en bonne santé. Les personnes intoxiquées ont présenté des défauts de conduction affectant le nœud sinusal ou le nœud atrio-ventriculaire ; dans les cas graves, les deux nœuds étaient significativement affectés. Les caractéristiques typiques de l'intoxication à la digoxine, telles que les



tachyarythmies auriculaires ou ventriculaires ou les battements ectopiques ventriculaires, ont été observées chez un nombre relativement faible de patients intoxiqués avec *T. peruviana* (Eddleston *et al.*, 1999).

Les symptômes nerveux observés après l'intoxication avec *N. oleander* et *T. peruviana* sont les suivantes : tremblements, somnolence, ataxie, troubles visuels (vision en jaune), mydriase et faiblesse. En outre, l'ingestion de *N. oleander* et de *T. peruviana* peut provoquer une irritation des muqueuses, entraînant un érythème buccal, un engourdissement, des dysesthésies et une sensation de brûlure dans la bouche (Haynes, Bessen, Wightman 1985).

A l'ECG, les anomalies suivantes ont été relevées (Saravanapavananthan, Ganeshamoorthy 1988) :

- Allongement du segment PR,
- Raccourcissement et dépression de l'intervalle S-T,
- Absence d'onde P,
- Aplatissement ou inversion de l'onde T.

L'administration expérimentale de laurier rose à des moutons a révélé, à l'autopsie, une dégénérescence et une nécrose du myocarde associées à de graves hémorragies et à l'infiltration de cellules inflammatoires mononucléaires dans le cœur (Aslani *et al.*, 2004).

Chez la chèvre, Adam *et al.* (2001) ont détecté des infiltrats mononucléaires parmi les fibres musculaires cardiaques (Adam, Al-Yahya, Al-Farhan 2001).

L'examen microscopique des reins des chèvres a montré que les cellules tubulaires rénales présentaient une dégénérescence et une nécrose au niveau des tubules contournés proximaux et distaux, caractérisées par une rupture des membranes cellulaires et des noyaux colorés en foncé avec la coloration hémalum-éosine (figure 75). Une altération similaire a également été observée au niveau des canaux collecteurs et des vacuoles cytoplasmiques sur les cellules épithéliales. Les cardiomyocytes présentaient des colorations différentes, avec des myocytes sombres et pâles, ce qui peut suggérer une dégénérescence initiale. Le cerveau et les autres structures du SNC ne présentaient aucune lésion microscopique. Le groupe témoin n'a présenté aucun changement.

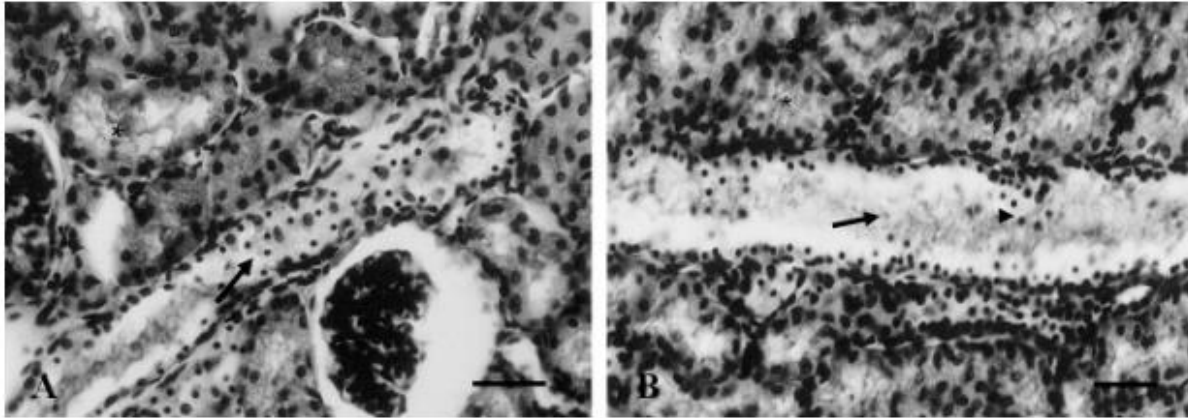


Figure 75 : Rein d'une chèvre intoxiquée au laurier rose montrant une nécrose sur les canaux collecteurs (A) et le canal collecteur proximal (B). La flèche montre le cytoplasme des cellules mortes, la pointe de flèche indique les noyaux endommagés et l'astérisque pointe les vacuoles cytoplasmiques sur les cellules épithéliales (HE, barre d'échelle 20  $\mu$ m) (d'après Barbosa et al., 2008).

### 3. Etablissement du diagnostic

Une anamnèse minutieuse et détaillée peut faciliter le diagnostic d'un empoisonnement par *N. oleander* ou *T. peruviana*. Ces antécédents comprennent : la description de la plante ingérée, le temps écoulé depuis l'ingestion, la partie de la plante ingérée, la quantité ingérée, le temps écoulé entre l'ingestion et l'apparition des symptômes, le type de symptômes. Toutefois, ce diagnostic n'est possible que chez les patients qui se présentent avant l'apparition de symptômes cardiaques graves. Les cas présentant des manifestations cardiaques graves reçoivent un traitement de soutien immédiat avant que la plante ne soit identifiée. Des antécédents d'intoxication (en particulier en cas d'ingestion connue de plantes ou de produits végétaux) et des anomalies de l'ECG similaires à la toxicité de la digoxine dans une région où poussent des plantes de *N. oleander* suggèrent une intoxication par le laurier rose (Dwivedi, Rajpal, Narang 2006).

Une méthode d'analyse toxicologique rapide est disponible en secteur hospitalier. Il s'agit du dosage immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA), largement utilisé pour la détection rapide des glycosides cardiaques de *N. oleander* ou de *T. peruviana* dans le sang (Dasgupta et al. 2008). Une étude comparative a montré que le dosage immunologique de la digoxine était sensible et rapide pour détecter l'oléandrine et, par conséquent, l'empoisonnement au laurier rose. Cependant, une technique analytique plus directe telle que la chromatographie liquide et la spectrométrie de masse en tandem par électronébulisation (LC-MS/MS) est nécessaire dans les cas d'empoisonnement par le laurier rose lors de problèmes médico-légaux. La LC-MS/MS permet de déterminer rapidement et sans équivoque la présence d'oléandrine dans les fluides biologiques (Tor, Filigenzi, Puschner 2005).

#### 4. Prise en charge et traitement

Dans la plupart des cas, la prise en charge clinique de l'intoxication par *N. oleander* ou *T. peruviana* implique l'administration de charbon actif et des soins de soutien. Les fragments Fab spécifiques de la digoxine constituent un traitement efficace de l'intoxication aiguë par l'une ou l'autre espèce. Cependant, lorsque des ressources économiques limitées restreignent l'utilisation de ces fragments Fab, le traitement des patients gravement intoxiqués est complexe (Bandara *et al.*, 2010).

##### a. Décontamination gastrique

Concernant la décontamination gastrique, le recours au lavage gastrique pour éliminer les toxines non absorbées n'est plus considéré comme une pratique de routine dans le traitement des intoxications. Le charbon activé a été fréquemment utilisé pour réduire l'absorption. L'administration de doses multiples de charbon actif pourrait théoriquement être utile longtemps après l'ingestion, pour interrompre le cycle entérohépatique et entérovasculaire des glucosides cardiaques et augmenter leur élimination (Reissell, Manninen 1982).

En 2003, De Silva *et al.* ont rapporté que l'administration de doses multiples de charbon (MDAC) améliorerait l'issue de l'empoisonnement par *T. peruviana* par rapport à une dose unique de charbon actif (SDAC). Cette étude a fait état d'un nombre inférieur de décès (5 décès ; 2,5%) dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (16 décès ; 8%) ; la différence de pourcentage était de 5,5% (IC 95% 0,6-10,3 ;  $p \leq 0,025$ ) (Silva *et al.* 2003).

Dans une sous-étude portant sur des patients moins gravement intoxiqués, Roberts *et al.* (2006) a constaté que le MDAC et le SDAC augmentent tous deux le taux d'élimination des glycosides cardiaques de *T. peruviana* (Roberts *et al.* 2006). Toutefois, cette réponse pharmacocinétique identique montre une différence avec les résultats de l'essai clinique, car le SDAC a légèrement aggravé la létalité, tandis que le MDAC l'a légèrement améliorée (les deux changements n'étant pas significatifs).

Finalement, le charbon actif est une méthode utilisable dans la pratique clinique dans les hôpitaux disposant de peu de ressources. Lorsque le lavage gastrique ou le vomissement forcé sont encore pratiqués, il peut être plus sûr d'encourager l'administration orale de charbon actif (Bandara *et al.*, 2010).

*b. Traitement de soutien*

Les soins de soutien tels que la surveillance et le contrôle des niveaux d'électrolytes et de l'équilibre hydrique sont importants chez les patients intoxiqués par *N. oleander* ou *T. peruviana*, car les patients sont souvent hypovolémiques en raison des vomissements et de la diarrhée et une hyperkaliémie sévère peut se produire (Rajapakse 2009).

La correction rapide des troubles électrolytiques a été importante pour réduire les complications comme cela a été décrit dans de nombreux hôpitaux sri-lankais (Fonseka *et al.*, 2002). Les patients souffrant d'une intoxication modérée, présentant un allongement de l'intervalle PR et une progression vers une dissociation AV, sont traités par une stimulation cardiaque temporaire.

Bien que largement utilisées, l'efficacité réelle de ces approches est inconnue et toutes sont associées à des effets indésirables importants, notamment des dysrythmies ventriculaires et, pour la stimulation, de la perforation de vaisseaux sanguins. Il est recommandé de consulter un cardiologue lors de la prise en charge de patients présentant des dysrythmies importantes induites par *N. oleander* ou *T. peruviana*.

Les fragments d'anticorps Fab spécifiques de la digoxine sont utilisables dans ce cas d'intoxication. Ils sont administrés par voie orale avec une dose initiale de 400 mg en cas d'empoisonnement à la digoxine thérapeutique. La dose sera augmentée à 800 mg si l'empoisonnement a eu lieu avec la plante (*Nerium oleander* ou *Thevetia peruviana*) en raison de la plus faible affinité de liaison de l'anticorps avec les glycosides cardiaques naturels.

## Chapitre 8 : Le fusain d'Europe (*Euonymus europaeus* L.)

### **I. Description et répartition**

Le fusain d'Europe, *Euonymus europaeus* L. (*Euonymus vulgaris* Mill.) est un arbuste ou un petit arbre de la famille des *Celastraceae*, très ramifié, non épineux, à feuilles caduques, glabre ou très peu poilu, pouvant atteindre 2 à 6 mètres de hauteur (figure 76). L'écorce est grise et lisse. Les bourgeons sont petits (2-4 mm), ovoïdes, verdâtres, aigus, avec des écailles à bord sombre. Les rameaux sont verts et les branches presque perpendiculaires à la pousse. Les feuilles sont opposées, vertes, et deviennent souvent rouges en automne. Elles mesurent 3 à 8 cm de long et 1,5 à 4 cm de large. Celles-ci sont elliptiques ou oblongues-lancéolées à ovales-lancéolées, aiguës ou acuminées, entières ou crénelées-serrées. Leur base est cunéiforme. Le pétiole mesure 6 à 12 mm de long. La tige est quadrangulaire.



Figure 76 : Photographie d'un plant entier de fusain d'Europe à la fin de l'automne en Allemagne (d'après Popescu et al., 2016).

Les fleurs sont positionnées en cymes axillaires dichotomiques de 3 à 10 fleurs, pédonculées, glabres, de 8 à 10 mm de diamètre, généralement quadripartites, les parties étant portées autour d'un large nectaire vert, souvent appelées hermaphrodites mais en réalité gynodioïques (coexistence de pieds à fleurs hermaphrodites et de pieds à fleurs uniquement femelles) (figure 78). Il y a quatre pétales sur chaque fleur. La floraison a lieu en avril-mai en France métropolitaine.



Figure 77 : Fruit du fusain d'Europe (d'après Eflore).



Figure 78 : Fleur du fusain d'Europe (d'après François Meignant).

Les pétales sont plus épais que les sépales, verdâtres, oblongs, largement séparés, avec une surface ventrale papilleuse. Les ovaires sont partiellement infères, avec une placentation axile. Les lobes stigmatiques s'ouvrent comme une bouche lorsqu'ils deviennent réceptifs. Les étamines sont partiellement fusionnées avec la paroi de l'ovaire.

Les fruits se présentent sous forme de capsule charnue rose foncé ou, plus rarement, blanche, normalement quadruple (avec deux ovules par loculus), avec une taille de 8 à 15 mm de diamètre, s'ouvrant pour montrer des arilles orange vif qui enferment complètement la graine de couleur rose/blanche (figure 77) (Thomas, El-Barghathi, Polwart 2011). La fructification a lieu en septembre-octobre en France.

Le fusain d'Europe est présent dans les climats tempérés, de l'Europe centrale à l'Europe de l'Est (à l'exception de l'extrême nord et de la plus grande partie de la région méditerranéenne) et s'étend à l'est jusqu'à l'Oural et au Caucase. Il pousse généralement à des altitudes faibles ou moyennes, du niveau de la mer à 1300 m d'altitude dans les pays européens.

Tolérant l'obscurité, *Euonymus europaeus* se trouve principalement dans les vieilles haies, les broussailles, les lisières de bois et parfois dans les bois ouverts, sur des sols calcaires ou riches en bases. En Irlande, il pousse sur les affleurements rocheux calcaires, les rives rocheuses des lacs (Webb, Scannell 1983).

En dehors de son aire de répartition naturelle, *Euonymus europaeus* est considérée comme une adventice envahissante en Nouvelle-Zélande. Le fusain est naturalisé dans le nord-est des Etats-Unis où il est considéré comme envahissant par certains auteurs (Thomas *et al.*, 2011).

## II. Composition chimique

Les graines d'*Euonymus europaeus* sont toxiques et contiennent des euonosides (toxines), des alcaloïdes et des glucosides cyanogéniques (Kollmann, Coomes, White 1998). Les principaux glucosides cardiotoxiques contenus dans les graines sont l'évonoside, l'évobioside (figure 79) et l'évomonoside (figure 80). L'aglycone formant ces molécules est la digitoxigénine et les structures osidiques sont les suivantes respectivement : un rhamnose associé à deux molécules de glucose, un rhamnose associé à une molécule de glucose et un rhamnose seul. Les alcaloïdes sont des polyesters dérivant d'un polyol sesquiterpénique. Les feuilles et l'écorce du fusain d'Europe sont riches en digitaliques et en alcaloïdes. Les feuilles ont également une teneur élevée en cardénolides et nicotinamides.

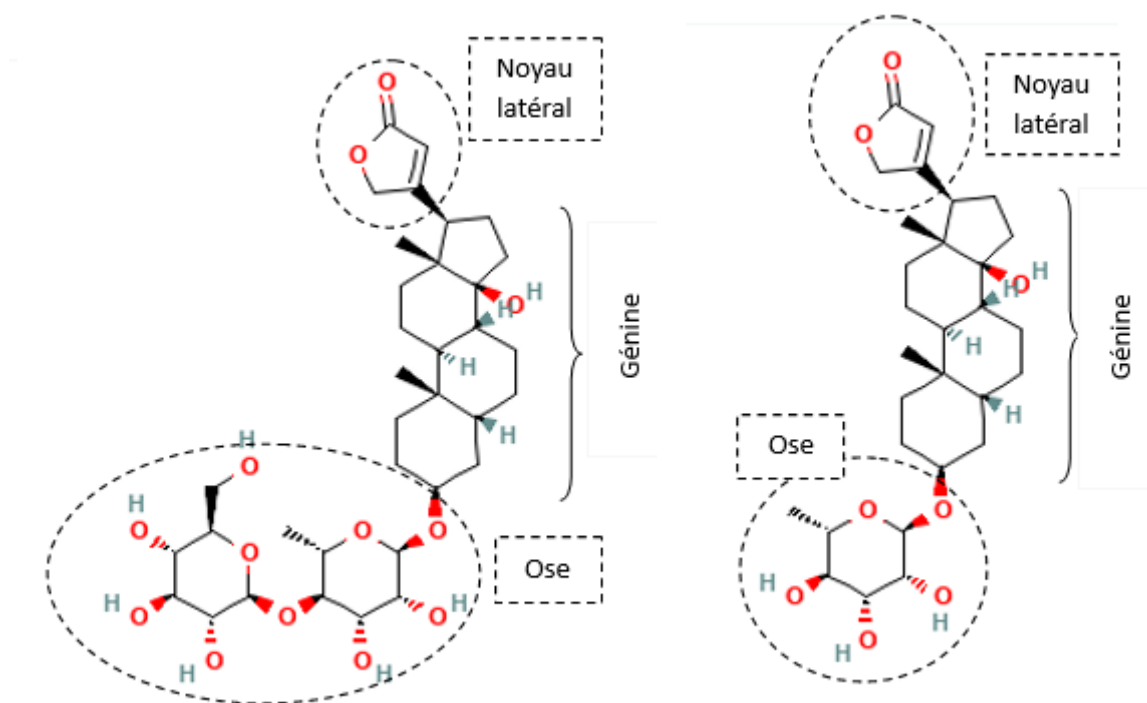


Figure 79 : Structure chimique de l'évobioside (d'après PubChem).

Figure 80 : Structure chimique de l'évomonoside (d'après PubChem).

Une étude menée par Vrabel *et al.* (2019) a permis d'identifier les principaux constituants de *Euonymus europaeus*. Au total, 28 composés ont été détectés dans les fleurs et 19 dans les feuilles. Il a été établi que les fleurs et les feuilles de l'arbre, comme l'écorce, sont caractérisées par une teneur élevée en glucides paraffiniques (de  $C_{20}H_{42}$  à  $C_{31}H_{64}$ ). La teneur en glucides paraffiniques est plus élevée dans les fleurs (plus de 50% de la composition de la fraction), et dans les feuilles et l'écorce ( $\approx 35\%$ ). Les composés stéroïdiens et terpéniques dans les fractions lipophiles des feuilles et de l'écorce de la plante s'élèvent à 28% et 24% respectivement. Une teneur assez élevée en squalène (hydrocarbure insaturé liquide, pivot de la biosynthèse des stérols) (2%) a été relevée dans les feuilles

de la plante. Parmi les autres composés, une proportion importante d'acides gras et de leurs esters, dont 25% en poids de la fraction lipophile des fleurs et 15% en poids de la fraction lipophile des feuilles (Vrubel, Zin, Antonyuk 2019).

### III. Utilisation et propriétés

#### 1. Arbuste ornemental

Le fusain d'Europe est avant tout un arbuste ornemental, impressionnant par son feuillage aux couleurs rougeoyantes en automne. Le cultivar « Red Cascade » présente en automne des feuilles rouges et d'abondants fruits rouges avec des pseudo-arilles roses. Le bois du fusain est homogène, blanc ou jaunâtre, et facile à travailler. Il est utilisé, plus que par le passé, pour la fabrication de planches de contreplaqué et des cure-dents, des aiguilles à tricoter, des peignes, et pour la fabrication des fusains, d'où son nom commun. Le bois est également résistant à la chaleur et a été utilisé pour fabriquer des pipes à tabac (Nedelcheva *et al.* 2011). Le charbon tiré de son bois est utilisé pour le dessin. Les pseudo-arilles rouge étaient aussi utilisées autrefois pour fabriquer des teintures.

#### 2. Médecine traditionnelle

Les baies sont émétiques et purgatives ; l'écorce est tonique, laxative, diurétique et expectorante (Kumarasamy *et al.* 2003). Les graines sont cathartiques et émétiques. Cette plante a été utilisée pour traiter la dyspepsie, la constipation, l'hydropisie et les infections pulmonaires et pour tuer les poux (Guarrera 1999).

L'écorce, les feuilles et les graines étaient utilisées comme purgatifs, mais elles sont toxiques et ont des effets cardio-stimulants similaires à ceux de la digitale (*Digitalis spp.*) (Popescu, Caudullo, de Rigo 2016).

L'action anti-inflammatoire de l'huile de graines de fuseau sur des rats blancs a été étudiée par Vrubel *et al.* (2018). L'activité anti-inflammatoire de l'huile de fusain par rapport à l'huile d'argousier sur le modèle de dermatite de contact non allergique était plus faible, mais suffisante pour la recommander pour le traitement des maladies de la peau en pommade (Vrubel, Nektegaev, Antonyuk 2018).



### 3. Activité insecticide et antifongique

Les graines contiennent environ 30% de matière grasse, principalement du trioléate de glycéryl, de petites quantités d'abiétadiène et de triène, des sesquiterpènes dihydroagarofurane et des alcaloïdes de type pyridine sesquiterpénique. Dans l'huile issue de la graine, des acétates de glycéryl se forment lentement par clivage des alcaloïdes et des triglycérides. Les résultats des essais biologiques indiquent que l'huile issue des graines et l'extrait de méthanol ont une faible activité répulsive et larvicide contre le moustique de la fièvre jaune (*Aedes aegypti*), et qu'ils sont inefficaces pour repousser la tique à longue queue (*Amblyomma americanum*) aux concentrations testées (Wanner *et al.* 2015).

Des protéines antifongiques se liant à la chitine ont été isolées à partir de l'écorce et des feuilles du fusain d'Europe (van der Weerden, Bleackley, Anderson 2013). La chitine est une molécule de soutien des téguments de certains invertébrés tels les insectes, les mollusques, les crustacés et les nématodes au sein du règne animal. Elle existe principalement dans les carapaces des crustacés. Au niveau du règne végétal, elle n'est signalée que dans les parois cellulaires de la majorité des champignons et de certaines algues chlorophycées. La chitine est aussi présente chez certaines levures et bactéries. Ces protéines antifongiques peuvent donc se fixer sur les téguments des invertébrés sus-mentionnés.

### 4. Activité anticancéreuse

Dans une étude menée par Sarpataki *et al.* (2016), les effets anticancéreux de l'extrait hydro-alcoolique d'*Euonymus europaeus*, préparé à partir de fruits frais, ont été évalués. L'analyse chromatographique en phase liquide (HPLC) a révélé la présence d'évodiamine à une concentration de 0,404 g/mL. L'effet antitumoral a été évalué *in vivo* sur des souris de souche Suisse. Ces souris, implantées avec des cellules tumorales transplantables, ont été traitées avec 25 ou 50 mg/kg d'extrait hydro-alcoolique d'*Euonymus europaeus*, par injection intrapéritonéale le 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> jour. L'étude a duré 14 jours. Une étude parallèle a évalué le taux de survie médian. L'extrait d'*Euonymus europaeus*, à la dose la plus élevée, a empêché le gain de poids corporel ( $p < 0,001$ ), réduit le volume d'ascite de 72% ( $p < 0,001$ ) et a augmenté le taux de survie médian de 29% ( $p < 0,05$ ) (Sarpataki *et al.* 2016).

## **IV. Toxicité**

### 1. Molécules toxiques

Les alcaloïdes, notamment l'évonymine, et les glycosides cardiotoxiques sont responsables de la toxicité du fusain, même ingérés en petite quantité. La dose mortelle est estimée à 30 fruits chez l'homme adulte. Toute la plante est toxique mais les graines le sont plus particulièrement. Dès l'ingestion de 3 à 4 fruits chez l'adulte et d'un fruit chez l'enfant, on observe une importante purgation.

### 2. Cas d'intoxication et doses toxiques

Cooper & Johnson (1984) ont répertorié les graines comme toxiques pour l'homme. Des preuves anecdotiques suggèrent que les empoisonnements sont plus fréquents chez les jeunes enfants, attirés par les fruits aux couleurs vives. L'ingestion peut entraîner des lésions hépatiques et rénales, voire la mort (Cooper & Johnson, 1984). Herold *et al.* (1991) ont rapporté le cas d'un orfèvre qui a souffert de rhinite et de conjonctivite après avoir été exposé à la poussière de bois d'*Euonymus europaeus* pendant 15 ans (Herold *et al.*, 1991). Chez les animaux, peu de cas d'intoxication au fusain d'Europe sont rapportés dans la littérature.

## **V. Diagnostic de l'intoxication et traitement**

### 1. Symptômes

Les signes cliniques apparaissent généralement 8 à 15 heures après l'ingestion et se présentent sous la forme de troubles digestifs. Des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée profuse ainsi que de l'hématochézie peuvent être observés. Chez les équidés, de la constipation peut être observée. De l'abattement, de la prostration et des convulsions ont été relevés ainsi que des symptômes cardiovasculaires avec de la tachycardie et des syncopes.

A l'autopsie, on peut relever des lésions de type gastro-entérite.

## 2. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour contrer les effets des glycosides cardiaques. Un lavage gastrique ou l'induction de vomissements doivent être réalisés chez les chiens et les chats dès que possible. Les bovins et les chevaux peuvent recevoir des adsorbants tels que le charbon actif (2 – 5 g/kg de poids corporel) par voie orale pour empêcher l'absorption de nouvelles toxines. Les irrégularités cardiaques peuvent être traitées à l'aide de médicaments antiarythmiques tels que le chlorure de potassium, le procainamide, la lidocaïne, l'EDTA dipotassique ou le sulfate d'atropine (McKenzie et Dunster, 1987).

## Chapitre 9 : L'if à baies (*Taxus baccata* L.)

### **I. Description et répartition**

*Taxus baccata* L. est un arbre gymnosperme à feuilles persistantes et non résineuses (figure 81) pouvant atteindre 20 à 28 mètres de hauteur, souvent avec des troncs multiples et une canopée étalée, arrondie ou pyramidale (figure 82). Son nom commun est l'if d'Europe. Le système racinaire de cet arbre est peu profond avec des racines horizontales étendues, souvent au-dessus du sol sur des sols calcaires. L'écorce est de couleur brun rougeâtre, mince et écailleuse. Les branches sont longues et non verticillées. Les bourgeons sont très petits, et leurs écailles brun foncé, arrondies, imbriquées et étroitement liées. Les feuilles sont éparpillées et étalées sur deux rangs, opposées. Leur pétiole est court, mucronés, vert brillant vert foncé brillant sur le dessus et terne dessous, la nervure centrale est proéminente des deux côtés. Les bords sont peu enroulés.

Les fleurs sont dioïques et axillaires (figure 81). Les chatons mâles sont solitaires ou géminés, petits, subglobuleux, jaunâtres, à écailles peltées portant chacun en dessous 5 à 8 anthères disposées en cercle. Les chatons femelles sont verts, solitaires sur un pédicelle court muni d'écailles imbriquées, à ovule unique, dressé.

Le fruit se présente en coupe ouverte, il est charnu, de couleur vert puis rouge vif une fois arrivé à maturité, avec une graine ovoïde osseuse (figure 83) (d'après eFlore, consulté en avril 2024).



Figure 81 : Photographie d'un pied mâle de *Taxus baccata* (d'après Jacques Maréchal, 2013).

Cette plante se retrouve principalement dans les rochers et les bois de montagne. En France, elle est présente dans divers départements et régions : Vosges, Jura, Alpes, Var, Cévennes, Hautes-Corbières, Pyrénées, Corse. *Taxus baccata* est cultivé en tant que plante ornementale, ce cas est alors différent puisqu'il s'agit d'un arbre taillé.



Figure 82 : Photographie de l'arbre entier (*Taxus baccata*) (d'après Alain Bigou, 2019).

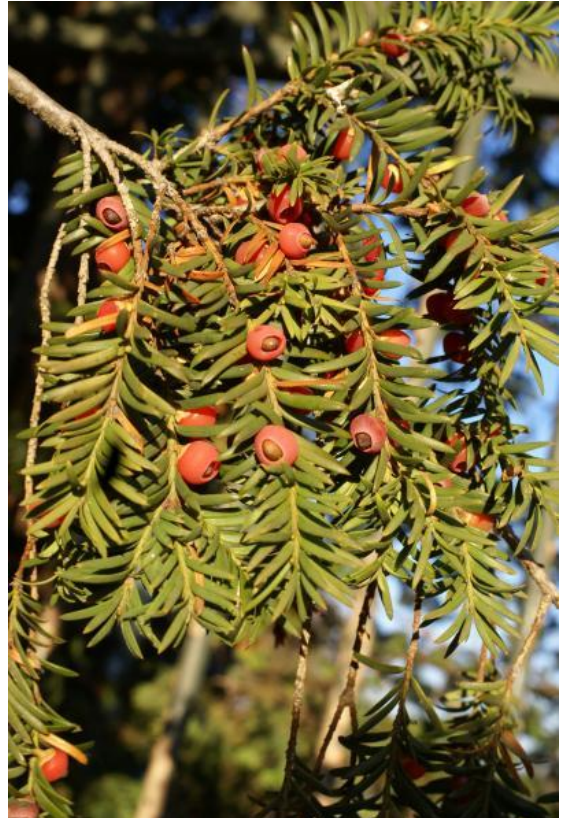


Figure 83 : Photographie du fruit de *Taxus baccata* (d'après Liliane Roubaudi, 2017).

## II. Composition chimique

*Taxus baccata* contient un mélange complexe de composés, comme des constituants phénoliques (par exemple le 3,5-diméthoxyphénol), des diterpénoïdes non alcaloïdes (par exemple la 10-désacétylbaccatine III), des diterpénoïdes alcaloïdes (par exemple le paclitaxel et la taxine B qui seront évoqués plus bas) ou des flavonoïdes (la myricétine) et des biflavonoïdes (la bilobétine), etc. (Wilson, Sauer, Hooser 2001; Krauze-Baranowska 2004).

Les concentrations de taxoïdes, molécule synthétique dérivée obtenue lors de la synthèse du taxol, dans la plante varient en fonction de la saison (Glowniak, Mroczek, Zobel 1999). En général, le paclitaxel (taxol A), le 10-désacétylpaclitaxel, la céphalomannine et la baccatine sont trouvés dans les feuilles en faibles concentrations (< 0,48% du poids sec des feuilles) (van Rozendaal, Lelyveld,

van Beek 2000). Les principaux composés sont des alcaloïdes, par exemple la taxine B, qui sont responsables de la toxicité de l'if (environ 1,2% du poids sec des feuilles) (Ketchum *et al.* 2003).

Lucas (1856) a été le premier à effectuer une analyse phytochimique du feuillage de l'if (*Taxus baccata* L.) pour en déterminer la teneur en alcaloïdes. Il a obtenu une poudre blanche non cristalline et a appelé ce résidu "taxine". Vingt ans plus tard, Mallarmé, un scientifique français, fut le premier à isoler une forme cristalline de taxine en utilisant une méthode d'extraction similaire à celle de Lucas (Hilger et Brande, 1890).

Plus tard, Graf et Boeddeker (1956) ont démontré que la taxine est un mélange d'alcaloïdes instables. Les méthodes de spectrophotométrie, de chromatographie et d'analyse infrarouge ont permis de reconnaître deux types principaux de taxines, à savoir les taxines A (figure 84) et les taxines B (Graf, Boeddeker 1956).

Poupat *et al.* (1994) ont isolé un analogue de la taxine A (figure 84-a), la 2-désacétyltaxine A ( $C_{33}H_{45}NO_9$ ), à partir des feuilles de *Taxus baccata* (figure 84-b) (Poupat, Ahond, Potier 1994).

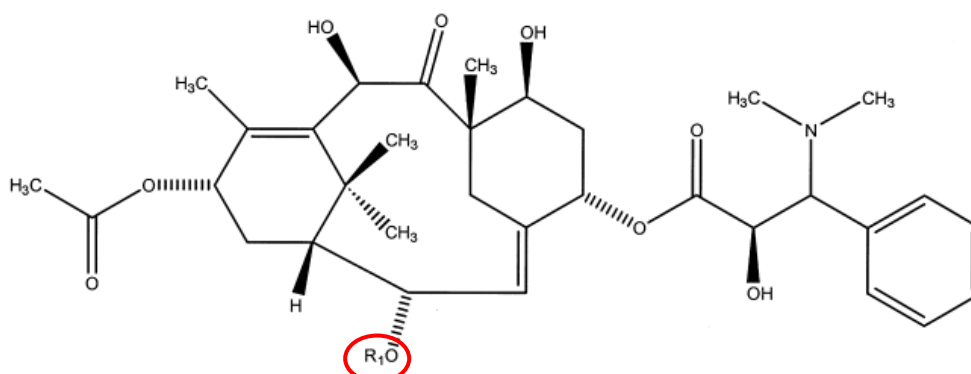
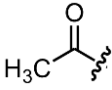


Figure 84 : Structure chimique des taxines A (d'après Wilson *et al.*, 2001).

	Alcaloïdes de la taxine	R1
a	Taxine A	Groupement acétyle (Ac) 
b	2-Désacétyltaxine A	H

La taxine B représente environ 30% de la fraction alcaloïde totale extraite de *Taxus baccata* (Graf, 1956 ; Graf et Bertholdt, 1957). L'analyse des fractions de taxine purifiées de *Taxus* spp révèle la présence de plusieurs composés apparentés à la taxine B (figure 85-a). L'isotaxine B ( $C_{33}H_{45}NO_8$ ), un isomère structural de la taxine B, est présent dans les fractions alcaloïdes (Poupat, Ahond, Potier

1994; Jenniskens et al. 1996) (figure 85-b). D'autres constituants mineurs sont présents au sein du genre *Taxus* : la 1-déoxytaxine B (figure 85-c) et la 1-déoxyisotaxine B (figure 85-d) (Jenniskens et al. 1996; Poujol et al. 1997).

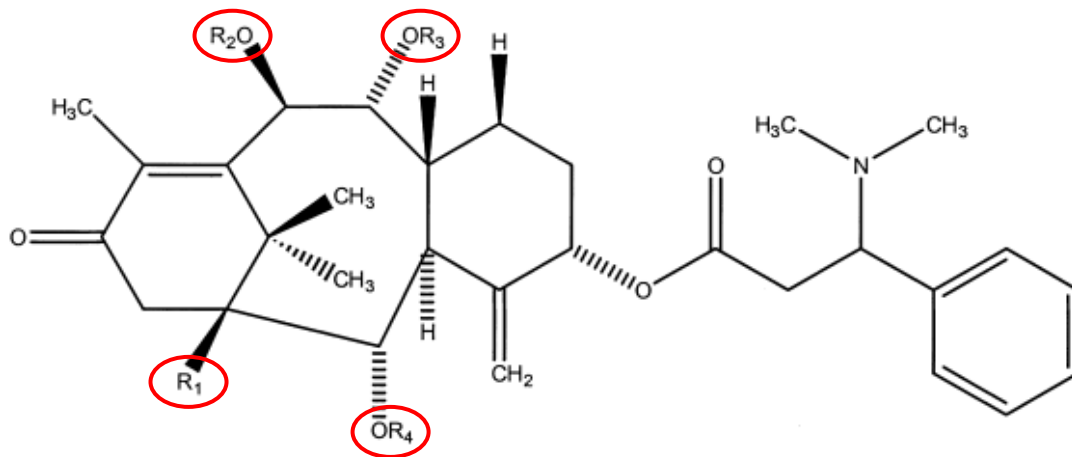


Figure 85 : Structures chimiques des différentes taxines B (d'après Wilson et al., 2001).

	Alcaloïdes de la taxine	R1	R2	R3	R4
a	Taxine B	OH	Ac	H	H
b	Isotaxine B	OH	H	Ac	H
c	1-Déoxytaxine B	H	Ac	H	H
d	1-Déoxyisotaxine B	H	H	Ac	H

Des études plus récentes ont confirmé la conclusion selon laquelle la taxine I (figure 86), souvent appelée diacétyltaxine B, est synthétisée par acétylation de la taxine B et que la présence naturelle de taxine I dans l'if n'est pas un phénomène naturel (Graf et al. 1986; Ettouati et al. 1991).

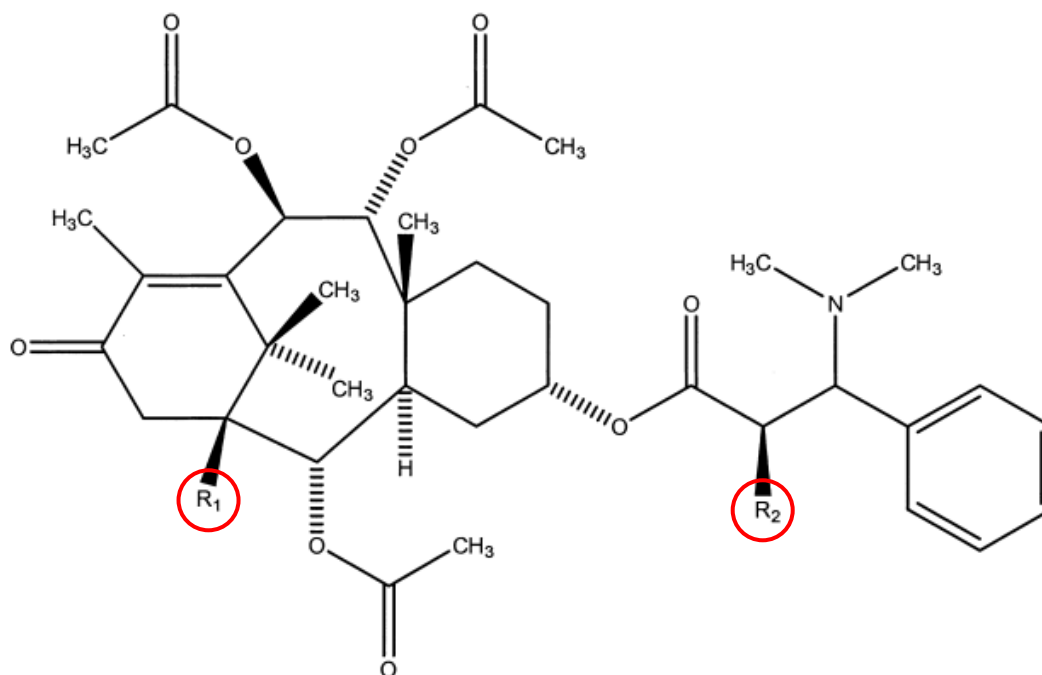


Figure 86 : Structure chimique de la taxine I (d'après Wilson et al., 2001).

Alcaloïdes de la taxine	R1	R2
Taxine I	OH	H

### III. Utilisation et propriétés

La nature toxique de l'if est citée dans la littérature depuis le deuxième siècle avant J.-C. (Bryan-Brown, 1932). Les Celtes se suicidaient rituellement en buvant des extraits de feuilles d'if et utilisaient la sève pour empoisonner les pointes de leurs flèches pendant les guerres gaéliques (Hartzell 1995). Certaines cultures primitives utilisaient même des extraits comme poisons pour les poissons et les animaux afin de faciliter la pêche ou la chasse (Hartzell, 1995). Au cours des XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles, les populations d'Europe et d'Inde ont utilisé des décoctions de feuilles d'if comme abortif (Bryan-Brown, 1932, Watt et Breyer-Brandwijk, 1962).

#### 1. Propriétés anticancéreuses

Le paclitaxel est utilisé dans le traitement du cancer ; comme pour les néoplasies pulmonaires (Bergmann *et al.* 2011) et ovariennes (Kumar *et al.* 2010) et les formes avancées de sarcome de Kaposi (Dongre, Montaldo 2009). Dans ce dernier cas, le paclitaxel a été injecté par voie intraveineuse trois fois par mois, à la dose de 90 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Le paclitaxel a été utilisé pour traiter



le sarcome de Kaposi classique agressif, le sarcome de Kaposi épidémique avancé et pour les cas de sarcomes de Kaposi épidémique qui n'ont pas répondu aux anthracyclines liposomales ou à la chimiothérapie combinée avec l'adriamycine, la bléomycine et la vincristine. Il est plutôt utilisé en agent de seconde ligne en raison de sa toxicité.

La présence d'un anneau oxétane et d'une chaîne latérale en position C-13 serait essentielle pour l'activité cytotoxique et anticancéreuse (Kingston, Newman 2007).

## 2. Propriétés anti-inflammatoires

Deux des lignanes isolées du bois de cœur de *Taxus baccata*, le lariciresinol et l'isolariciresinol, se sont révélés avoir un puissant effet inhibiteur *in vitro* sur le facteur de nécrose tumorale (TNF) (Cho, Kim, Park 2001). Le facteur de nécrose tumorale (TNF) est l'une des principales cytokines pro-inflammatoires sécrétées durant la phase précoce des maladies inflammatoires aiguës et chroniques (asthme, rhumatisme articulaire aigu, *etc.*). L'utilisation traditionnelle de *Taxus baccata* dans les maladies inflammatoires serait donc liée à la présence de dérivés de lignanes (Cho *et al.*, 2001).

Les feuilles d'if étaient utilisées comme abortif, antipaludéen, antirhumatismal et contre les bronchites. Les feuilles et les écorces séchées de *Taxus baccata* étaient utilisées contre l'asthme (Bryan, 1932 ; Ballero et Fresu, 1993).

## IV. Toxicité

### 1. Métabolisme des taxines

La dose toxique pour l'homme est rapportée être autour de 50 grammes de feuilles de l'if, ce qui équivaut à environ 250 mg d'alkaloïdes de taxine (Wilson, Sauer, Hooser 2001). Le taxoïde paclitaxel est métabolisé par les enzymes hépatiques et excrété dans la bile (Alexander *et al.* 2003; Desai *et al.* 1998; Monsarrat *et al.* 1993). Seule une petite partie des taxines est excrétée dans l'urine (Suffness, Wall 1995) et perturbe la fonction des microtubules (Schiff, Fant, Horwitz 1979).

En cas d'ingestion massive d'if, les taxoïdes, notamment la taxine B, bloquent les canaux calciques dans les myocytes cardiaques (Wilson, Hooser 2018). L'intoxication se manifeste avec des troubles nerveux violents et sont accompagnés de nausées, de vomissements, de vertiges, de crises d'épilepsie et de douleurs abdominales (Persico *et al.* 2011). Ces premiers symptômes sont suivis d'effets cardiovasculaires tels que la bradycardie, puis la tachycardie ventriculaire avec arythmies

ventriculaires sévères et épisodes de fibrillation ventriculaire, une hypotension sévère et une détresse respiratoire.

## 2. Action cardiovasculaire des taxines A et B

Bien que des recherches récentes suggèrent que les propriétés toxiques de l'if sont dues à l'activité combinée des alcaloïdes de la taxine, des différences importantes dans la cardiotoxicité de la taxine A et de la taxine B ont été signalées (Alloatti *et al.* 1996). Des perfusions de taxine B administrées au cours d'expériences *in vivo* et *in vitro*, révèlent que la taxine B est plus cardiotoxique que la taxine A (Alloatti *et al.*, 1996 ; Bauereis et Steiert, 1959). La taxine B a des effets inotropes positifs tout en provoquant des changements marqués dans la conduction auriculo-ventriculaire. Dans des cœurs isolés de cobayes perfusés, une concentration de 5 mM de taxine B a nettement augmenté le temps de conduction auriculo-ventriculaire et la durée du QRS, tandis que des concentrations de 1 mM (la plus faible concentration utilisée) ont été suffisantes pour réduire significativement la fréquence cardiaque (Alloatti *et al.*, 1996). Ces changements ont entraîné des blocs de conduction auriculo-ventriculaires de degré II/III et un arrêt cardiaque diastolique complet.

L'augmentation marquée de la durée du QRS a aussi été rapportée dans un cas d'empoisonnement humain par l'if (voir partie IV.4. de ce chapitre) (Nora *et al.* 1993). En outre, la taxine B provoque une réduction marquée de la vitesse maximale de dépolarisation du potentiel d'action dans le muscle papillaire (muscle dont la base s'implante dans la paroi ventriculaire et dont le sommet permet l'insertion des cordages tendineux des valves atrio-ventriculaires) et ressemble ainsi à l'action des médicaments antiarythmiques de classe I (Alloatti *et al.*, 1996 ; Bauereis et Steiert, 1959).

## 3. Doses toxiques

La grande majorité des cas cliniques d'empoisonnement aux taxines surviennent chez le bétail. L'intoxication est souvent accidentelle et résulte de l'ingestion involontaire de tailles d'ifs (*Taxus* spp.). Les valeurs des doses létales minimales (DL min) ont été évaluées sur la base de doses orales de feuilles et de branches d'ifs. En utilisant ces valeurs et en estimant que 1 g de feuilles d'if contient environ 5 mg de taxines (Smythies *et al.* 1975; Tekol, Kameyama 1987), on peut estimer les doses toxiques minimales de taxines (en mg/kg de poids corporel) chez les animaux (tableau 17) (Wilson *et al.*, 2001).

Tableau 17 : Récapitulatif des doses létales selon les espèces (d'après Wilson et al., 2001).

Animal	DL <sub>min</sub> de feuilles de <i>Taxus baccata</i> (g)	DL <sub>min</sub> (g de feuilles/kg de poids corporel)	DL <sub>min</sub> estimé de taxines (mg/kg de poids corporel)
Poulet	30	16,5	82,5
Vache	500	2,0	10,0
Chien	30	2,3	11,5
Chèvre	480	12,0	60,0
Cheval	100-200	0,2-0,4	1,0-2,0
Cochon	75	0,7	3,5
Mouton	100	2,5	12,5
Lapin	50-100	0,6-1,3	3,0-6,5
Homme	1,75	0,7	3,5

#### 4. Cas d'intoxication rapportés

Les intoxications mortelles chez l'homme avec du matériel végétal d'if sont très rarement décrites dans la littérature (Persico et al. 2011; Feldman et al. 1988; Pietsch et al. 2007), à l'inverse des animaux (Panter et al. 1993; Tiwary et al. 2005).

Un cas d'intoxication a été rapporté par Nora et al. (1993) chez un homme de 30 ans souffrant d'un trouble schizo-affectif et traité par halopéridol et lithium dans un hôpital psychiatrique. Il a été admis aux urgences pour des douleurs thoraciques et des vertiges. À son arrivée, il présentait une pression systolique palpable de 70 mmHg et une tachycardie à complexe large (figure 87).

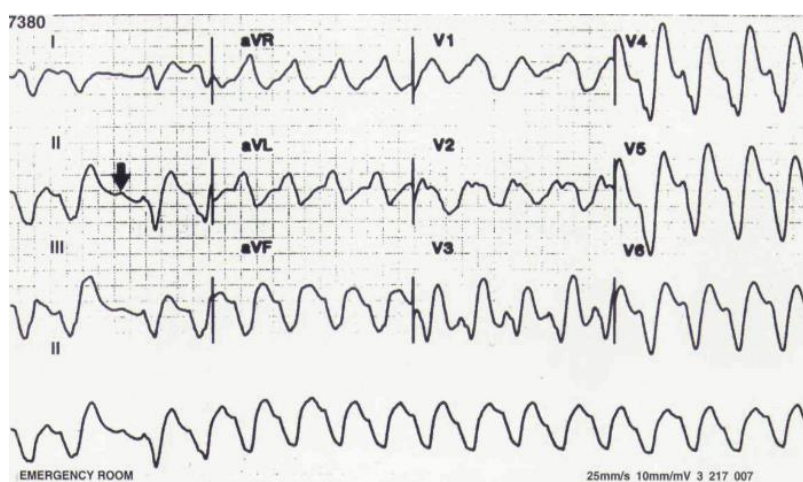


Figure 87 : ECG du patient lors de l'entrée aux urgences avec une tachycardie à complexe large (280 msec) à une fréquence de 100 battements/min. La flèche indique un battement de capture (d'après Nora et al., 1993).

Il a d'abord été traité par un bolus intraveineux de 100 mg de lidocaïne, suivi d'une perfusion de 2 mg/min et d'une perfusion rapide de sérum physiologique (NaCl 0,9%). La lidocaïne n'ayant pas réussi à modifier son rythme, il a subi deux tentatives de cardioversion électrique par courant continu avec 300 J, sans succès. La procaïnamide intraveineuse, 1 g en 30 minutes suivie de 2 mg/min, a ensuite été mise en place. L'état hémodynamique et neurologique du patient a continué à se dégrader, et il a fallu l'intuber et lui administrer de la norépinéphrine pour maintenir sa pression artérielle. Les premières analyses sanguines ont révélé des concentrations normales d'électrolytes et de calcium, ainsi qu'une numération leucocytaire de 26,8 milliers/cm<sup>3</sup>. Le taux de lithium était faible (0,6 mM). La perfusion de procaïnamide a été interrompue lorsqu'aucun changement de rythme n'a été noté et après que son potentiel d'élargissement du QRS a été reconnu. Deux grammes de sulfate de magnésium intraveineux ont été administrés empiriquement et n'ont eu aucun effet sur le rythme.

Quatre-vingt-dix minutes après l'admission du patient aux urgences, de grandes quantités de feuilles d'if (*Taxus brevifolia*) ont été trouvées dans les vêtements du patient et dans sa chambre. Il a également présenté des vomissements verdâtres. De l'if poussait sur le site de l'hôpital et la consommation de ses feuilles est compatible avec les troubles psychiatriques du patient. Parallèlement, un nouvel ECG a montré que la durée du complexe QRS avait diminué de 280 à 240 msec. Le lavage gastrique n'a révélé aucune partie de la plante d'if, et du charbon actif a été administré. Le traitement de soutien a été poursuivi toute la nuit. Le lendemain matin, le patient a été extubé et ses signes vitaux étaient normaux. Il n'y a pas eu d'élévation de la créatine kinase. Un ECG, réalisé 10 heures après son arrivée aux urgences, était proche de la normale (Nora *et al.*, 1993).

Le tableau 18 ci-dessous récapitule les cas d'intoxications à *Taxus baccata* rapportés dans la littérature. La toxicité des feuilles d'if est peu fréquente et s'observe chez les enfants, les patients souffrant de troubles mentaux et les animaux ayant accès à l'if sur les lieux de pâturage par exemple.

Tableau 18 : Récapitulatif des cas d'empoisonnement par l'espèce *Taxus* chez l'homme et différentes espèces animales.

Type d'intoxication	Partie de la plante	Dose	Homme ou animal	Symptômes	Source
Intentionnelle	Feuilles en décoction	Inconnue	4 hommes	Mort par arrêt cardiaque, arythmies ventriculaires sévères, fibrillations ventriculaires	Feldman <i>et al.</i> , 1988
Accidentelle	Feuilles	Inconnue	Une fille de 5 ans	Troubles du rythme cardiaque dont bradycardie profonde	Cummins <i>et al.</i> , 1990
Intentionnelle (suicide)	Feuilles	Inconnue	5 hommes	Coma, arythmies, tachycardie, hypotension, mort rapide	Van Ingel <i>et al.</i> , 1992
Accidentelle	Feuilles et tiges	Entre 0,36 et 0,70 g de plante fraîche/kg de poids corporel	35 bovins	Mort dans les 4 heures suivant l'ingestion, congestion modérée des poumons et œdème interlobulaire.	Panter <i>et al.</i> , 1993
Accidentelle	Feuilles	Inconnue	Un cheval	Mort, hémorragies endocardiques d'intensité légère à modérée dans les deux ventricules, nécrose multifocale légère et aiguë des muscles papillaires et des ventricules	Tiwary <i>et al.</i> , 2005
Intentionnelle	Feuilles et décoction de la plante entière	Inconnue	5 hommes	Mort, congestion sanguine aiguë des poumons, du foie, des reins et du cerveau, dilatation des ventricules cardiaques.	Pietsch <i>et al.</i> , 2006
Intentionnelle (suicide)	Feuilles	Inconnue	Un homme de 44 ans	Bradycardie puis tachycardie ventriculaire, dilatation sévère du ventricule droit avec un dysfonctionnement biventriculaire	Panzeri <i>et al.</i> , 2010
Intentionnelle	Feuilles	Inconnue	Un homme	Inconnus	Persico <i>et al.</i> , 2011
Intentionnelle (suicide)	Feuilles	Inconnue	Un homme	Tachycardie qui a dégénéré en rythme sinusal bradycardisant avec blocage auriculo-ventriculaire et enfin asystolie.	Dahlqvist <i>et al.</i> , 2012
Intentionnelle	Feuilles	Inconnue	5 hommes	Mort, œdème pulmonaire, perturbations de l'ECG etc.	Grobosch <i>et al.</i> , 2013
Accidentelle	Feuilles		3 hommes		
Intentionnelle (suicide)	Feuilles	Inconnue	Un homme	Arythmie ventriculaire, syndrome sévère de dysfonctionnement multiple des organes, insuffisance respiratoire,	Tranca & Petrisor, 2013

				insuffisance rénale, déséquilibre acido-basique avec hypokaliémie sévère, dysfonctionnement hépatique et coma, décès 12 heures après l'ingestion.	
--	--	--	--	---	--

## V. Diagnostic de l'intoxication et traitement

### 1. Signes cliniques

Les signes cliniques chez le bétail varient en fonction du degré de toxicité. Dans la plupart des cas d'intoxications aiguës, les animaux sont retrouvés morts. Dans les cas d'empoisonnement subaigu, qui sont peu fréquents, les signes cliniques peuvent se présenter sous forme d'ataxie, de bradycardie, de dyspnée, de tremblements musculaires, de décubitus et convulsions conduisant à l'effondrement et à la mort (Arai, Stauber, Shropshire 1992; Tekol, Kameyama 1987). Dans les cas d'empoisonnement délibéré par l'if chez l'homme, les symptômes sont similaires à ceux rapportés chez les animaux. L'ingestion d'if par l'homme provoque des vertiges, une mydriase, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales diffuses, une tachycardie (dans un premier temps), une faiblesse musculaire, un état de choc, une hypotension et des convulsions. Ces symptômes peuvent évoluer vers une bradycardie, une bradypnée, l'arrêt cardiaque en diastole ou la mort. Les effets secondaires cardiovasculaires comprennent la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et le bloc cardiaque auriculo-ventriculaire (Schulte 1975; Czerwek, Fischer 1960).

### 2. Lésions nécropsiques

Dans les intoxications subaiguës observées chez les ruminants, une gastro-entérite peut se manifester, cependant, l'inflammation est probablement due à une huile irritante présente dans l'if et non à la taxine (Kingsbury 1964). D'autres modifications sont assez rarement observées comme une ruménite modérée à sévère, des hémorragies superficielles dans le myocarde ventriculaire droit et dans l'oreillette droite, et une légère myocardite interstitielle focale (Panter *et al.*, 1993). Chez le cheval, une nécrose aiguë du myocarde a été observée (figure 88) (Tiwary *et al.*, 2005).

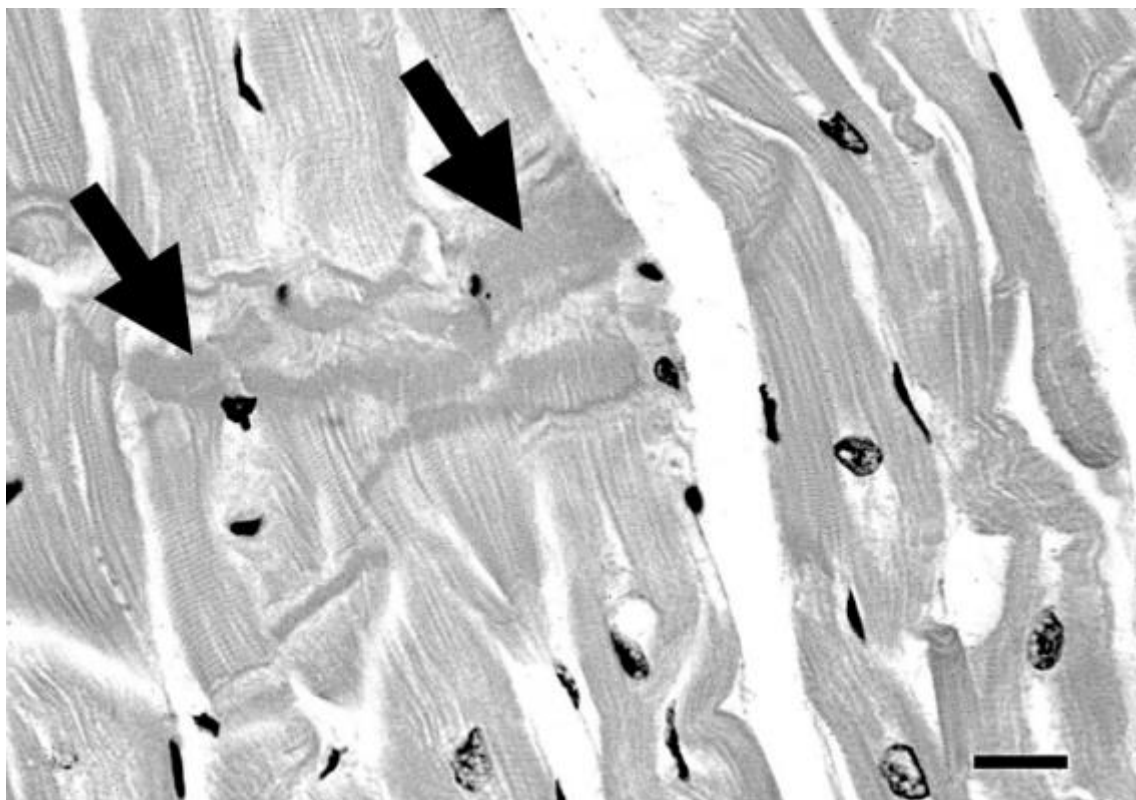


Figure 88 : Coeur de cheval à la suite d'une intoxication au *Taxus*. Les flèches montrent une nécrose aiguë multifocale de la paroi ventriculaire et des muscles papillaires. Coloration HE (d'après Tiwary *et al.*, 2005).

### 3. Méthodes analytiques de détection

Une nouvelle méthode de mise en évidence d'une intoxication à l'if a été développée par Grobosch *et al.* (2013). Il s'agit d'une méthode analytique de chromatographie en phase liquide associée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) récemment développée pour identifier et quantifier de façon simultanée le paclitaxel (figure 89). Le paclitaxel a une structure similaire à celle de la taxine B. Les deux molécules ont une structure en anneau taxane en commun.

L'identification du 10-désacétyltaxol, de la baccatine III, du 10-désacétylbaccatine III, de la céphalomannine, de la désacétylbaccatine III, de la céphalomannine (taxol B) et du 3,5-diméthoxyphénol et l'identification de la monoacétyltaxine (MAT), de la taxine B, de la monohydroxydiacétyltaxine (MHDAT), de la triacétyltaxine (TAT) et de la monohydroxytriacétyltaxine (MHDAT) en cas de suspicion d'empoisonnement par l'if sont aussi possibles (Grobosch *et al.* 2013).

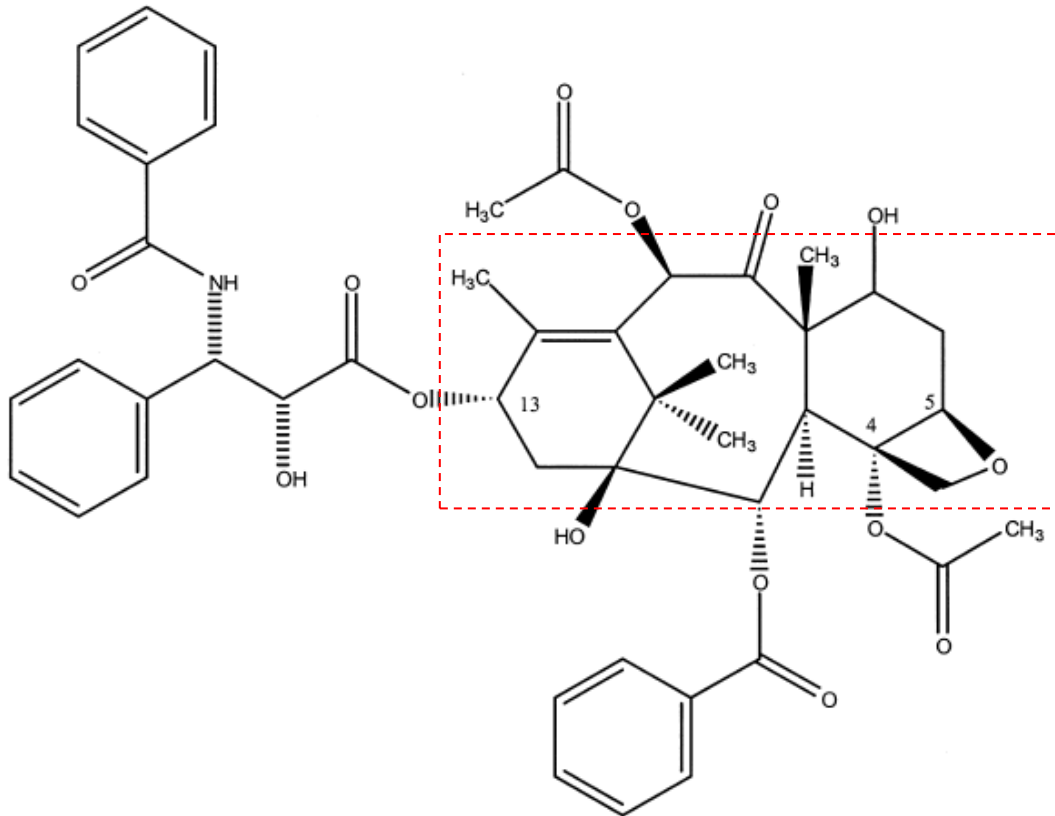


Figure 89 : Structure chimique du paclitaxel avec l'anneau taxane (encadré rouge) (d'après Wilson *et al.*, 2001).

#### 4. Traitement

Comme il n'y a pas d'antidote connu et prouvé, la prise en charge est essentiellement symptomatique et de soutien : traitement avec des antiarythmiques, stimulateur cardiaque temporaire, pompe à ballonnet intra-aortique au besoin chez l'homme, diurèse forcée, oxygénation par membrane d'oxygénation extracorporelle et réanimation extracorporelle. L'administration d'atropine est efficace pendant une courte période pour contrôler la bradycardie. Le traitement par des fragments Fab anti-digitaliques peut également être bénéfique (Cummins *et al.* 1990). La mort peut survenir à la suite d'un arrêt respiratoire et d'une insuffisance cardiaque diastolique (Feldman *et al.* 1988; Panzeri *et al.* 2010). Dans de nombreux cas, l'autopsie révèle des signes non spécifiques, par exemple des ventricules cardiaques dilatés ou une congestion sanguine aiguë des poumons (Pietsch *et al.*, 2007).

Dans le cas où la mort n'est pas rapide, une ruminotomie, suivie d'une thérapie de remplacement avec un mélange d'huile minérale, d'électrolytes, de charbon actif et de luzerne a été efficace dans le traitement de certains cas d'empoisonnement à la taxine chez les ruminants (Casteel et Cook, 1985).



Dans les cas d'intoxication subaiguë, du sulfate d'atropine ou de la lidocaïne ont été administrées par voie intramusculaire pour atténuer l'effet cardiodépresseur de la taxine (Schulte 1975).

Dans les cas d'ingestion délibérée chez l'homme, le traitement a consisté en l'induction de vomissements ou d'un lavage gastrique suivi de mesures générales de désintoxication. Cependant, diverses mesures cliniques telles que l'administration de stimulants circulatoires, la respiration artificielle et les stimulateurs cardiaques n'ont pas permis d'éviter la mort (Fröhne et Pfänder, 1984).

## Chapitre 10 : Le strophante (*Strophantus gratus* (Wall. & Hook.) Baill.)

### **I. Description et répartition**

*Strophantus gratus* (Wall. et Hook.) Baill., ou strophante glabre du Gabon, est une liane ou un arbuste ligneux appartenant à la famille des Apocynacées et pouvant atteindre 25 mètres de hauteur (figure 91). La tige possède un diamètre de 10 cm avec des rameaux brun foncé et des lenticelles blanches éparses chez les plantes âgées. La plante produit un exsudat sous forme de latex clair ou translucide (Beentje, 2006). Les feuilles elliptiques ou ovales sont opposées. Le limbe est coriace et mesure 12 à 15 cm de long et 4-6 cm de large, en forme de coin, pointue et à l'extrémité acuminée.

Chaque feuille a une base arrondie, des marges entières et porte 7 à 9 nervures latérales assez étalées et arquées, qui montent jusqu'au sommet et se bouclent à 3 mm de l'extrémité de la feuille. La plante porte des pétioles courts mesurant 3 à 10 mm (Burkill, 1985). Les fleurs sont rose violacé, longues de 6 à 7 cm, à tube large, à sommet étalé de 5 à 6 cm de large, avec 5 lobes ovales sans appendices au sommet (figure 90). Les fleurs se regroupent en inflorescence en cyme dichasiale terminale. Les fleurs sont bisexuées, régulières. Le pédicelle mesure 4 à 13 mm de long et les sépales sont libres, inégales, obovales ou largement obovales. Les sépales mesurent 7 à 18 mm de long, sont émarginés, arrondies ou apiculées. Le fruit est constitué de 2 siliques opposées bout à bout, mesurant 25 cm de long et 2 à 3 cm de large progressivement acuminées. Les graines sont fusiformes et mesurent 10 mm de long. Elles sont surmontées d'une arête de 3 à 6 cm de long avec de fines soies blanches de 3-4 cm de long (Beentje, 2006).



Figure 90 : Photographie de la fleur de *Strophantus gratus* (d'après le site NParks Fauna & Flora Web).

La plante est originaire d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale, du Sénégal au Congo. Elle est cultivée pour ses applications médicinales et vénéneuses au Nigeria, au Cameroun et au Gabon. La plante pousse principalement dans les forêts primaires et secondaires humides, souvent à la lisière des forêts ou sur les berges des rivières (Beentje, 2006). Elle est peu présente en France métropolitaine mais on la retrouve dans les Antilles françaises.



Figure 91 : Plante entière de *Strophantus gratus* (d'après eFlora).

## II. Composition chimique

La caractérisation phytochimique des extraits aqueux et éthanoliques de *Strophantus gratus* a révélé la présence de groupes phytochimiques majeurs tels que des flavonoïdes, des tanins, des alcaloïdes, des anthocyanes, des polyphénols, des saponines et des quinones libres.

Les alcaloïdes issus de *Strophantus gratus* ont plusieurs activités pharmacologiques, à savoir analgésique, anticholinergique, antipaludéen (quinine), antihypertenseur, antitumoral (taxol et vincristine), sympathomimétiques, cardio-dépressives, anesthésiques, narcotiques et diurétiques qui seront détaillées dans la partie suivante (Facchini 2001).

Les flavonoïdes possèdent plusieurs activités biologiques intéressantes telles que l'activité antimicrobienne, antifongique, anti-inflammatoire et l'activité contre la peroxydation des lipides et les lésions hématologiques (Hossain *et al.* 2013). Les terpénoïdes et les tanins favorisent le processus de cicatrisation des plaies (Bargah 2015).

### 1. Glycosides cardiaques (cardénolides)

Les glycosides cardiaque contenus dans la plante sont la ouabagénine, le strongoside, l'acolongifloroside K, le sarnovide, la strophantine et le sarmentoside.

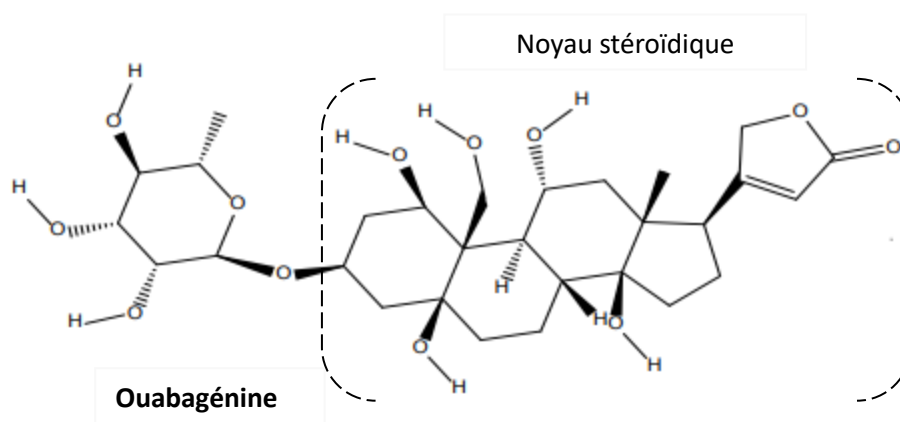


Figure 92 : Structure chimique de la ouabagénine (d'après Burkill, 1985).

La G-strophanthine, également connue sous le nom de l'ouabaïne, est une substance d'origine végétale. Elle est toxique à haute dose. Elle est extraite des graines de *Strophanthus gratus* et du bois d'*Acokanthera ouabaio*, très répandus en Afrique

L'ouabaïne (ou g-strophantine), hétéroside de la ouabagénine (figure 92), a une structure de base caractérisée par un noyau cyclopentanoperhydro-phénanthrène composé de trois cycles cyclohexane fusionnés de manière non linéaire à un cycle cyclopentane. Le noyau stéroïde, l'anneau lactonique et le sucre constituent la structure typique de l'ouabaïne et permettent la fixation de cette molécule sur la pompe sodium-potassium des cellules musculaires cardiaques.

Deux autres glycosides cardiotoxiques ont été retrouvés dans la composition de *Strophanthus gratus* : le strongoside et l'acolongifloroside K (figure 93).

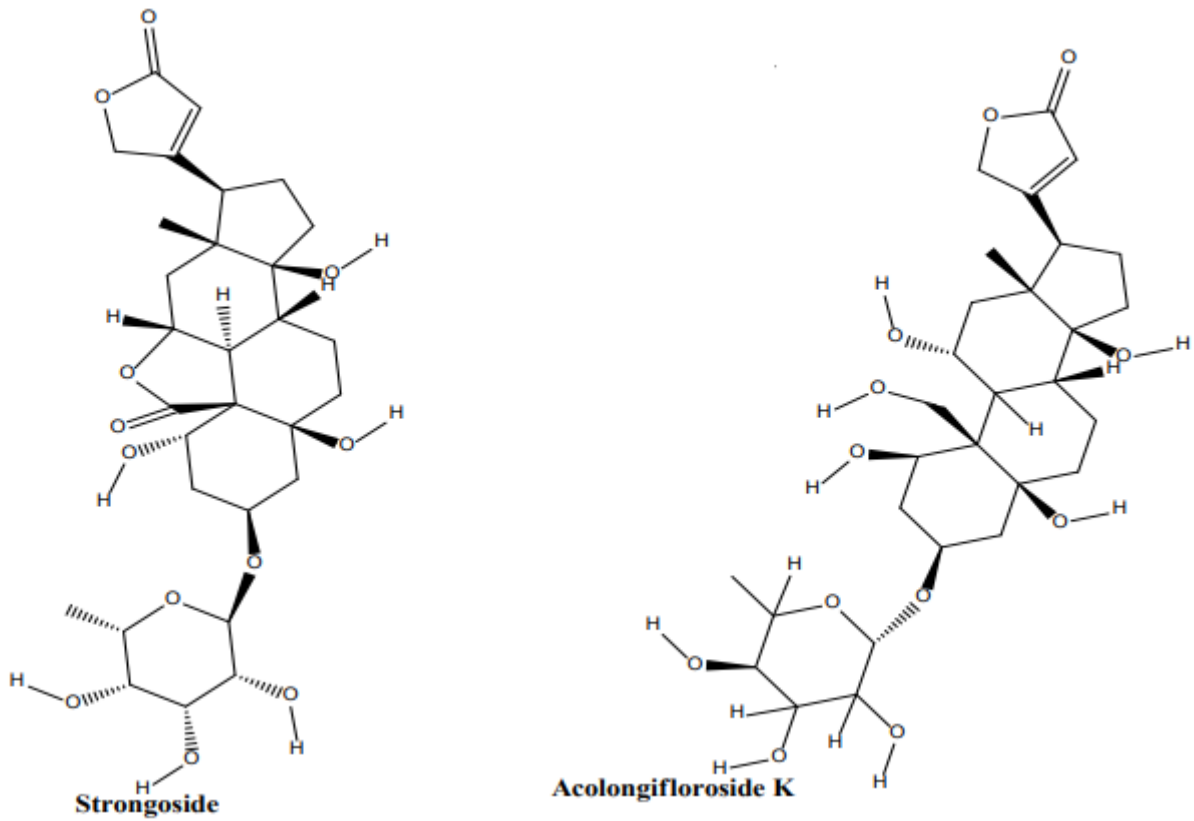


Figure 93 : Structure chimique du strongoside et de l'acolongifloroside K (d'après Burkill, 1985).

La strophanthine (figure 94) est un glycoside cardiaque ; à faible dose, elle est utilisée en tant que médicament pour traiter certains types d'arythmies, la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque.

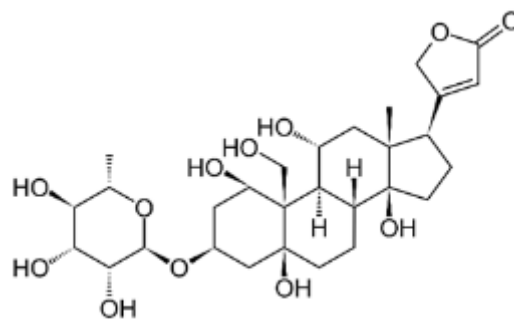


Figure 94 : Structure chimique de la strophanthine (d'après Doepp et Manfred, 2023).

L'ouabaine est présente dans l'hypothalamus en tant que neurostéroïde et peut être détectée dans la circulation. Sa concentration plasmatique est élevée en cas d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale (Gottlieb *et al.* 1992).

## 2. Lignanes (tanins)

Les lignanes isolés dans la plante *Strophantus gratus* sont le pinorésinol et le 8-hydroxypinorésinol ainsi que l'olivil (figure 95) (Cowan *et al.* 2001).

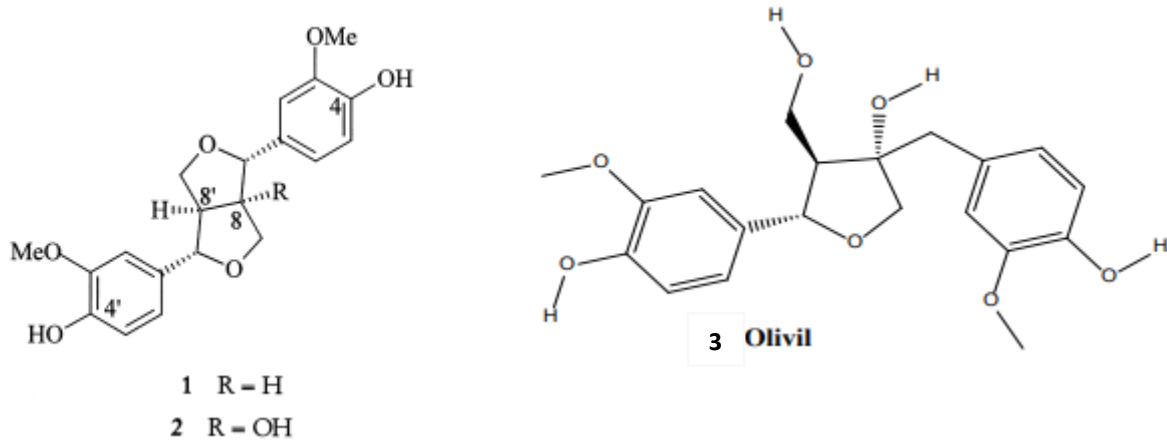


Figure 95 : Structure chimique du pinorésinol (1), du 8-hydroxypinorésinol (2) et de l'olivil (3) (d'après Cowan *et al.*, 2001).

### III. Utilisation et propriétés

#### 1. Utilisation traditionnelle

En Sierra Leone, les feuilles sont utilisées seules ou en combinaison avec d'autres plantes pour traiter la gonorrhée (Dalziel, 1937). En Côte d'Ivoire, une décoction de feuilles et de rameaux est administrée par voie orale aux nouveaux-nés pour soigner la conjonctivite néonatale (Kerharo et Bouquet, 1950) et pour traiter les maladies infectieuses (Burkill, 1985).

Au Ghana, la sève des feuilles de strophante est appliquée sur les ulcères (Kerharo et Bouquet, 1950) et le cataplasme de feuilles sur les plaies du ver de Guinée (Irvine, 1961). Les feuilles de *Strophantus gratus* sont également utilisées en Sierra Leone comme antidote au poison du cobra à tête noire (*Naja nigricrica*) (Irvine, 1961). Les extraits aqueux de feuilles de *Strophantus gratus* ont montré la capacité de prolonger le temps de coagulation du sang traité avec une dose standard de venin de vipère (*Echis carinatus*), de manière dose-dépendante. Le venin a provoqué une coagulation rapide du sang intra-artériel entraînant la mort (Houghton, Skari 1994).

La sève de l'écorce fraîche de la plante est mélangée à celle de *Parquetina nigrescens* (*Periplocaceae*) pour produire un poison de flèche au Congo. Les décoctions de racines et d'écorces de tiges sont utilisées comme expectorant et aussi pour le traitement de la syphilis (Ainslie 1937).

Les graines étaient utilisées en cataplasme pour traiter efficacement l'arthrite rhumatoïde. Ces graines sont riches en strophantine et l'extrait aqueux est un poison violent. Un antidote à ce poison est l'application externe de la poudre d'écorce d'*Erythrophleum guineense* et de la sève d'*Alstonia congensis*.

La plante est utilisée dans le traitement de certaines affections cardiaques (Burkill, 1985). Dans un certain nombre de pays d'Afrique de l'Ouest, les plaies sont soignées avec une pâte à base de feuilles de *Strophantus gratus* et une décoction de racines est considérée comme aphrodisiaque (Beentje, 2006).

## 2. Activité antimicrobienne

Les extraits éthanoliques et aqueux de la tige de *Strophantus gratus* ont été testés pour leurs activités antimicrobiennes, *in vitro*. En pratique, les herboristes utilisent les décoctions de la tige de cette plante pour traiter la gonorrhée et la syphilis. Les organismes testés comprenaient *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Neisseria gonorrhoeae*. Les résultats ont montré que les extraits éthanoliques et aqueux étaient actifs contre les organismes testés. Cependant, l'extrait éthanolique a enregistré des concentrations minimales d'inhibition plus faibles contre les organismes que l'extrait aqueux. Lorsque les activités des extraits ont été comparées à celles de la ciprofloxacine dans les mêmes conditions expérimentales, il a été constaté que les extraits étaient plus actifs que la ciprofloxacine contre les organismes testés, à l'exception de *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhi* et *Escherichia coli*. Des tests auxiliaires sur l'extrait éthanolique de la plante ont montré que la plante possède une certaine activité antioxydante en plus de son activité antimicrobienne (Henneh 2013).

## 3. Activité analgésique

Les extraits aqueux et éthanoliques de racines de *Strophantus gratus* peuvent être utilisés dans le traitement de plusieurs maladies bénignes (Tessema, Molla 2021). L'action analgésique périphérique des extraits aqueux et éthanoliques à une dose de 125 mg/kg est similaire à celle du Naproxène<sup>ND</sup> à une dose de 125 mg/kg (Hijazi *et al.* 2017). Le produit de référence Naproxène<sup>ND</sup> est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), souvent utilisé pour traiter la douleur et les blessures.

#### 4. Activité anticancéreuse

Comme tous les glycosides cardiaques, l'ouabaïne issue de *Strophantus gratus* a une action cardiotonique directe sur le myocarde, résultant en une augmentation de la force de contraction. L'ouabaïne s'est avérée avoir un début d'action rapide, mais de courte durée avec peu de risque d'accumulation (Jäger *et al.* 1965). Cependant sa toxicité ne peut pas être minorée car, dans une autre étude, l'ouabaïne a induit la mort programmée des cellules dans des lignées cellulaires humaines de cancer de la prostate androgéno-indépendantes, *in vitro* (McConkey *et al.* 2000).

Dans les travaux de Kennedy *et al.* (2006), l'ouabaïne, poison de flèche bien connu issu de l'arbre africain *Acobanthera ouabaio* et de la plante *Strophantus gratus*, est aussi une nouvelle hormone stéroïde synthétisée dans la zone fasciculée du cortex surrénalien - dans le cas extrême des tumeurs surrénaliennes produisant de l'ouabaïne, les ouabaïnomes, qui provoquent de l'hypertension. Les déclencheurs apparents de la synthèse de la ouabaïne sont l'ACTH, la stimulation alpha-adrénergique et dopaminergique (Dmitrieva *et al.*, 2005), l'angiotensine II, la vasopressine, ainsi que l'hypoxie systémique et l'exercice physique (Schoner 2002).

#### 5. Activité antidiabétique

Une étude menée par Osibemhe *et al.* (2019) a permis d'évaluer le potentiel antidiabétique des extraits aqueux et éthanoliques de l'écorce de *Strophanthus hispidus* (Strophante hérissé de la famille des Apocynacées) chez des rats mâles Wistar. Le diabète sucré a été induit par injection intrapéritonéale de streptozotocine (55 mg/kg). Les concentrations de glucose dans le sang, l' $\alpha$ -amylase sérique et le profil lipidique des rats normaux et diabétiques ont été surveillés pendant 12 semaines. Les rats ont été traités avec 250 mg/kg d'extraits aqueux et éthanoliques de *Strophanthus hispidus* respectivement, sous forme de poudre diluée dans l'eau de boisson. Une étude dose-réponse a également été réalisée. Les résultats ont révélé une diminution progressive significative ( $P < 0,05$ ) de la concentration de glucose dans le sang à jeun entre la 2<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine chez les rats normaux et entre la 4<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine, chez les rats diabétiques. Les concentrations plasmatiques en cholestérol total, en LDL et en triglycérides ont été réduits de manière significative ( $P < 0,05$ ) par les extraits chez les rats normaux et diabétiques, tandis que les taux de HDL ( $17,6 \pm 0,50$  mg/dL) (aqueux) ont été augmentés, chez les rats diabétiques. L'activité de l' $\alpha$ -amylase sérique a également été augmentée par les extraits chez les rats diabétiques. Ces résultats indiquent que la plante présente des activités hypoglycémiantes, anti-hyperlipidémiantes et antidiabétiques (Osibemhe, Ibrahim, Onoagbe 2019).



## IV. Toxicité

Le glycoside cardiaque majoritaire présent chez *Strophantus gratus* est l'ouabaine. Celle-ci a une action cardiotonique directe sur le myocarde.

### 1. Doses toxiques

Selon l'étude du test de toxicité orale aiguë, la DL50 de l'ouabaine a été estimée à plus de 3000 mg/kg chez le rat. Le SNC et les systèmes autonomes n'ont pas été affectés aux doses de 0 à 1000 mg/kg. Le foie, les reins, le cœur et les poumons n'ont subi aucune modification significative de l'anatomie macroscopique. D'après une étude récente, l'ouabaine est classée comme substance toxique. La dose orale létale probable est de 5 mg/kg dans l'espèce humaine, mais la dose thérapeutique utilisée est généralement de 3 mg/personne (Doepp 2023). Pour atteindre le seuil de toxicité, un homme de corpulence classique (60 kg) devrait donc ingérer 300 mg d'ouabaine, donc cent fois la dose thérapeutique.

### 2. Mode d'action

L'ouabaine exerce son action dans tous les tissus excitables y compris les muscles lisses et le système nerveux central. L'ouabaine traverse le placenta, mais la concentration dans le liquide fœtal et amniotique est plus faible après une dose unique que la concentration détectée dans le plasma maternel (Dollery, 1999).

L'effet de l'ouabaine administrée par voie intraveineuse se manifeste immédiatement après l'injection, atteint son maximum après 5 minutes, dure environ 5 à 7 heures, puis diminue rapidement. La molécule est éliminée par excrétion rénale. Sa demi-vie est de 21h chez les hommes adultes en bonne santé (Furstenwerth, 2010).

### 3. Toxicité cardiaque

Une étude menée par Kennedy *et al.* (2006) a montré que les stéroïdes cardiotoniques endogènes jouent un rôle important dans la genèse du dysfonctionnement cardiaque observé dans un contexte d'urémie. L'effet de ces substances va au-delà de celui de simples agents inotropes et implique des cascades de signaux intracellulaires déclenchées par la Na-K-ATPase située dans les cavéoles, comme cela a été décrit par d'autres auteurs (Xie, Askari 2002; Abramowitz *et al.* 2003).

En plus, l'étude de Yamamoto *et al.* (2003) fournit des preuves d'un stress oxydant accru qui favoriserait la genèse de l'hypertrophie ventriculaire gauche (Yamamoto *et al.* 2003).

Dans le muscle cardiaque, l'ouabaïne provoque une réponse génique précoce dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$  (c-fos, c-jun), stimule Ras et p42/44, et augmente la biosynthèse des protéines (Xie et Askari, 2002). Dans les cellules musculaires lisses vasculaires, la ouabaïne stimule la prolifération à des concentrations inférieures à celles normalement requises pour modifier les concentrations intracellulaires d'ions (Abramowitz *et al.* 2003).

## Chapitre 11 : L'avocat (*Persea americana* Mill.)

### **I. Description et répartition de la plante**

L'avocat appartient à la famille des *Lauraceae*. L'avocatier est originaire du Mexique et d'Amérique centrale (Koller, 1992). Le nom "avocat" est dérivé du mot aztèque "ahucatl", la "poire-alligator" et le "fruit du beurre" sont ses autres noms (Ranade, Thiagarajan 2015).

L'avocatier est un arbre de taille moyenne pouvant atteindre vingt mètres de hauteur (figure 96-A). Ses feuilles sont alternes, elliptiques, entières, à bords lisses. Elles mesurent environ 20 à 30 cm de long sur 10 à 15 cm de large. Leur base est pointue, la face ventrale est de couleur vert foncé tandis que les nervures sont vert clair (figure 96-B). La face dorsale est terne et les feuilles juvéniles, légèrement violacées, sont duveteuses. Le pétiole mesure 3 à 5 cm.

Les fleurs (figure 97) sont dites hermaphrodites successives, c'est-à-dire qu'elles acquièrent les caractères sexuels mâle et femelle de façon différée dans le temps. Il y a donc deux groupes d'avocateurs : les arbres avec des fleurs mâles qui seront femelles ensuite et les arbres avec le cycle inverse. Seulement 0,1% des fleurs se transforment en fruit à cause de cette biologie particulière. Les fleurs sont de couleur vert jaunâtre, d'une longueur d'environ 1 cm, petites, tomenteuses, avec des tépales d'environ 5 mm de long, courtement pédonculées et groupées par 100 à 300 fleurs en panicules terminales.

Le fruit de l'avocatier est piriforme ou ovoïde (figure 96-C). Il mesure entre 7 et 20 cm. Il s'agit d'une baie à un seul pépin avec un endocarpe charnu. Le noyau n'est pas comestible pour l'homme, il mesure entre 3 à 5 cm de long (d'après le site plantes-botanique.org).



Figure 96 : Avocatier (*Persea americana* var. *Fuerte*), arbre entier (A), détail des feuilles (B) et des fruits (C) (d'après Aguirre et al. 2019).



Figure 97 : Photographie de la fleur de l'avocatier (*Persea americana*) (d'après Charly Bertet).

L'avocat comprend initialement trois variétés botaniques : l'avocat guatémaltèque (*Persea americana* var. *guatemalensis*), l'avocat antillais (*Persea americana* var. *americana*) et l'avocat mexicain (*Persea americana* var. *drymifolia*) (Scora, Bergh 1990). L'hybridation, qui se produit librement entre ces variétés, a donné naissance à de nombreuses variétés et cultivars. Les cultivars Margarida et Dourado sont originaires du Brésil et jouent un rôle important dans la production brésilienne d'avocats (Carvalho, Vieira, Neves 1983).

Les avocats sont cultivés dans les régions méridionales de l'Amérique du Nord et dans les régions tropicales du monde pour leurs fruits comestibles. Dès 1942, une intoxication par l'avocat a été signalée en Californie chez des animaux de rente (Appleman, 1944) et depuis, des bovins, des chevaux, des chèvres, des lapins, des canaris, des perruches, des autruches et des poissons ont été intoxiqués en ingérant des feuilles ou des fruits de l'avocatier (Hargis *et al.* 1989; McKenzie, Brown 1991; Craigmill *et al.* 1984; 1989; Burger 1994; Kingsbury 1964).

Aujourd'hui, les principaux pays producteurs sont le Mexique, le Brésil, les Etats-Unis, la République Dominicaine. La plupart des avocats vendus en Europe provient d'Israël et d'Afrique du Sud (d'après le site plantes-botanique.org).

## II. Composition chimique

Il existe plusieurs variétés d'avocats, dont la plus commercialisée est la variété Hass. La composition en éléments chimiques toxiques et non toxiques de chaque variété d'avocat est différente. La teneur en nutriments de cette variété est indiquée dans le tableau 19.

Tableau 19 : Composition chimique de la partie charnue du fruit de la variété d'avocat Hass (quantité pour 100 g, MB) (d'après l'ADA et l'USDA, décembre 2023).

Analyte	Quantité pour 100 g	Analyte	Quantité pour 100 g
Sucres totaux	0,2 g	Vitamine B6	0,2 mg
Acides gras monoinsaturés	6,7 g	Niacine	1,3 mg
Sodium	5,5 mg	Acide pantothénique	1 mg
Potassium	345 mg	Riboflavine	0,1 mg
Magnésium	19,5 mg	Choline	10 mg
Vitamine A	43 µg	Lutéine/zéaxanthine	85 µg
Vitamine C	6 mg	Phytostérols	57 mg
Vitamine E	1,3 mg	Fibres	4,6 mg

Vitamine K1	14 µg	Folates	60 mg
-------------	-------	---------	-------

## 1. Le fruit

Les fruits (figure 98) sont riches en nutriments, tels que la vitamine E, le potassium, le magnésium, les vitamines B et K et les acides gras monosaturés (Navel *et al.*, 2002). Le caroténoïde prédominant dans l'avocat est la lutéine. L' $\alpha$ -carotène, le  $\beta$ -carotène, la zéaxanthine, la néoxanthine et la violaxanthine sont les autres caroténoïdes présents en petites quantités dans l'avocat. Des tocophérols ont été identifiés dans l'extrait acétonique d'avocat (Corral-Aguayo *et al.* 2008; Ashton *et al.* 2006).



Figure 98 : Fruit de l'avocatier (d'après Gilbert Gault)

L'avocat est consommé dans toutes les régions du monde. Une grande partie (environ 75%) des calories d'un avocat provient des graisses, dont la plupart sont des graisses monoinsaturées. Les avocats contiennent également 60% de potassium de plus que les bananes. Ils sont riches en vitamines B, en vitamine E et en vitamine K. Ils ont également une teneur élevée en fibres avec 75% de fibres insolubles et 25% de fibres solubles (Singh, Singh, Devi 2012).

## 2. Les feuilles

Oelrichs *et al.* (1995) ont également remarqué que les feuilles d'avocat contiennent un dérivé d'acide gras toxique, connu sous le nom de persine (figure 99), qui possède des propriétés antifongiques et toxiques pour les vers à soie.

Dans leur rapport, il a été mentionné, qu'à une dose de persine supérieure à 100 mg/kg de poids corporel, une nécrose des fibres myocardiques peut se produire et un hydrothorax peut être présent chez les animaux gravement affectés. Le poison est également signalé comme étant généralement inoffensif pour l'homme, mais lorsqu'il est consommé par des animaux domestiques en grande quantité, il est dangereux (Oelrichs *et al.* 1995).

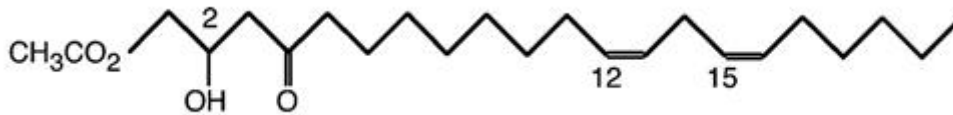


Figure 99 : Structure chimique de la persine (d'après Oelrichs et al., 1995).

La persine est synthétisée dans les cellules oléagineuses idioblastes présentes dans les feuilles et les fruits de l'avocatier. Les acétogénines (dérivés du métabolisme de l'acétyl-coenzyme A) de l'avocat, telles que la persine, sont issues de la biosynthèse des acides gras à longue chaîne, et la persine elle-même est le désoxy-dérivé de la glycéride, avec une homologie structurale étroite avec le monoglycéride de l'acide linoléique.

### III. Utilisation et propriétés

#### 1. Médecine traditionnelle

L'extrait aqueux de la graine de *Persea americana* est utilisée dans le traitement de l'hypertension (Anaka, Ozolua, Okpo 2009), tandis que la teneur en caroténoïdes de la pulpe du fruit comestible peut jouer un rôle important dans la réduction du cancer (Lu *et al.* 2005). Les graines de *Persea americana* sont utilisées dans le traitement de la diarrhée, de la dysenterie, des maux de dents et des infections cutanées (Pamplona-Roger 2004). L'extrait de feuilles de *Persea americana* possède des effets anti-inflammatoires et analgésiques (Adeyemi, Okpo, Ogunti 2002) et des propriétés antifongiques (Oelrichs *et al.*, 1995). L'extrait aqueux d'écorce de tige de la plante est utilisé traditionnellement pour le traitement des infections cutanées (Owolabi, Jaja, Coker 2005), tandis que les graines sont utilisées pour traiter l'asthme, l'hypertension artérielle et les rhumatismes dans la tribu Yoruba du sud-ouest du Nigeria. La capacité hépatoprotectrice du fruit de l'avocat, due à sa teneur en flavonoïdes et en composés phénoliques, a aussi été rapportée (Mahmoed, Rezaq 2013).

#### 2. Activité analgésique et anti-inflammatoire

Dans l'étude menée par Adeyemi *et al.* (2002), l'extrait aqueux de feuilles de *Persea americana* a produit une inhibition dose-dépendante des deux phases du test de douleur au formol chez la souris, une réduction de la torsion de la souris induite par l'acide acétique et une élévation du seuil de la douleur dans le test de la plaque chauffante, chez la souris. L'extrait a aussi produit une inhibition dose-dépendante de l'œdème de la patte du rat induit par la carragénine (polysaccharide

naturel extrait des algues rouges). Les résultats obtenus indiquent que l'extrait de *Persea americana* possède des effets analgésiques et anti-inflammatoires (Adeyemi *et al.*, 2002).

Dans l'étude de Kucharz (2003), un mélange insaponifiable d'huiles de soja et d'avocat, qui constitue un médicament connu sous le nom de Piascledine<sup>ND</sup>, a été utilisé en France pour traiter efficacement l'arthrose. Le médicament augmente la synthèse de collagène et des protéoglycanes et diminue la synthèse de la fibronectine. Le médicament inhibe également la libération et l'activité des métalloprotéinases et des cytokines pro-inflammatoires qui jouent un rôle majeur dans le développement de l'arthrose. Dans les deux ans suivant l'administration du médicament, on a constaté une réduction de la douleur et de la demande analgésique des patients. L'évaluation radiologique des patients a aussi révélé un retard dans la destruction des articulations (Kucharz 2003). D'autres études ont également confirmé les effets bénéfiques des insaponifiables de l'huile d'avocat dans le traitement de l'arthrose (Christiansen *et al.* 2015; Ameye, Chee 2006; Angermann 2005).

### 3. Activité anticonvulsivante

L'extrait aqueux de feuilles d'avocat s'est avéré posséder une activité anticonvulsivante, car il a atténué les crises induites chez les souris par l'administration de médicaments, à savoir, le pentylène-tétrazole (PTZ) et la picrotoxine (PCT). La propriété anticonvulsivante de l'extrait peut être attribuée à la capacité de l'extrait à améliorer la neurotransmission et/ou l'action du GABA, dans le cerveau (Ojewole, Amabeoku 2006).

### 4. Activité bactéricide

Dans les travaux d'Akinpelu *et al.* (2015), l'activité bactéricide *in vitro* des extraits d'écorce de *Persea americana* sur des souches de *Bacillus cereus*, impliquées dans des intoxications alimentaires, a été démontrée. Les extraits bruts d'écorce et la fraction butanolique de tige à une concentration de 25 mg/mL et 10 mg/mL, respectivement, ont montré des activités antibactériennes contre les isolats testés. Les zones d'inhibition présentées par l'extrait brut et la fraction varient entre 10 mm et 26 mm, tandis que les valeurs de la concentration minimale inhibitrice varient entre 0,78 et 5,00 mg/mL, les concentrations bactéricides minimales étaient comprises entre 3,12 mg/mL et 12,5 mg/mL et entre 1,25 et 10 mg/mL pour l'extrait et la fraction, respectivement.



La fraction butanolique a tué 91,49% des isolats testés à une concentration de deux fois la CMI après 60 minutes de contact, tandis qu'une destruction de 100% a été obtenue après exposition des bactéries à la fraction butanolique à une concentration de trois fois la CMI et après 90 minutes de contact. Les protéines intracellulaires et les ions potassium se sont échappés des bactéries testées lorsqu'elles ont été exposées à certaines concentrations de la fraction, ce qui indique que la fraction butanolique de l'extrait a perturbé la paroi cellulaire bactérienne et a donc eu un effet biocide sur les cellules, comme le montrent les résultats du test du taux de mortalité (Akinpelu *et al.* 2015).

### 5. Activité antidiabétique

L'activité antidiabétique de l'extrait hydroalcoolique de feuilles d'avocat sur des rats diabétiques induits par la streptozotocine a été rapportée. Après administration de l'extrait hydroalcoolique des feuilles de *Persea americana* (VO, 0,15 et 0,3 g/kg/jour pendant 4 jours), une hypoglycémie a été observée. En outre, le traitement des rats avec l'extrait de feuilles de *Persea americana* a entraîné une augmentation de l'expression du phospho-PKB dans le muscle soléaire. L'activation de cette enzyme entraîne la translocation de la molécule GLUT-2 du cytoplasme vers la membrane cellulaire et permet l'absorption du glucose (Ždychová, Komers 2005; Lima *et al.* 2012). Il a aussi été constaté que l'administration d'extraits aqueux de feuilles à des rats souffrant d'hypercholestérolémie entraînait une diminution de la glycémie, de cholestérol total et de LDL (lipides de faible densité), et une augmentation significative des niveaux de HDL dans le plasma (lipides de haute densité) (Brai, Odetola, Agomo 2007). L'huile d'avocat réduit également les lipides de très basse densité (VLDL) et les lipides de faible densité (LDL), sans affecter les taux de lipides de haute densité (HDL), chez les souris malades.

### 6. Activité anticancéreuse

La lutéine représente 70% des caroténoïdes mesurés dans l'avocat, qui contient également des quantités significatives de vitamine E. Un extrait d'acétone d'avocat (*Persea americana*) contenant ces caroténoïdes et tocophérols s'est avéré inhiber la croissance des lignées cellulaires de cancer de la prostate androgéno-dépendantes (LNCaP) et androgéno-indépendantes (PC-3) *in vitro*. L'incubation des cellules PC-3 (lignée cellulaire de cancer de la prostate androgéno-indépendante) avec l'extrait d'avocat a entraîné un arrêt du cycle cellulaire G2/M accompagné d'une augmentation de l'expression de la protéine p27.

La lutéine seule n'a pas reproduit les effets de l'extrait d'avocat sur la prolifération des cellules cancéreuses. Comme d'autres fruits et légumes colorés, l'avocat contient de nombreux caroténoïdes bioactifs. Bien que l'avocat soit connu comme une riche source d'acides gras monoinsaturés, on a accordé beaucoup moins d'attention à sa teneur en autres substances bioactives, dont les caroténoïdes, qui pourraient contribuer à des propriétés préventives du cancer similaires à celles attribuées à d'autres fruits et légumes. Après absorption dans la circulation sanguine et associés à d'autres substances phytochimiques issues de l'alimentation, ils peuvent contribuer à la réduction significative du risque de cancer associée à une alimentation à base de fruits et de légumes (Lu *et al.* 2005).

D'après une étude menée par Butt *et al.* (2006), la persine serait efficace dans le traitement du cancer du sein, chez l'homme (Butt *et al.* 2006).

Il a déjà été noté que les animaux en lactation développent une mammite non infectieuse et une perte de production de lait après avoir mangé des feuilles d'avocat (*Persea americana*). Cet effet est associé à une nécrose spécifique de l'épithélium sécrétoire de la glande mammaire. Des résultats similaires ont été observés chez des souris allaitantes nourries de feuilles d'avocat lyophilisées, et ce modèle a permis d'isoler l'agent actif, la persine [(+)-(Z,Z)-1-(acétyloxy)-2-hydroxy-12,15-heneicosadiène-4-one]. L'apoptose induite par la persine est associée à des modifications spécifiques des microtubules (figure 100). En outre, la persine induit l'apoptose dans des lignées de cellules humaines de cancer du sein indépendamment du statut p53, du récepteur d'œstrogène et de Bcl-2 des cellules. Ces données soutiennent le développement de la persine en tant que nouveau produit chimiothérapeutique potentiellement efficace contre les cancers du sein réfractaires.

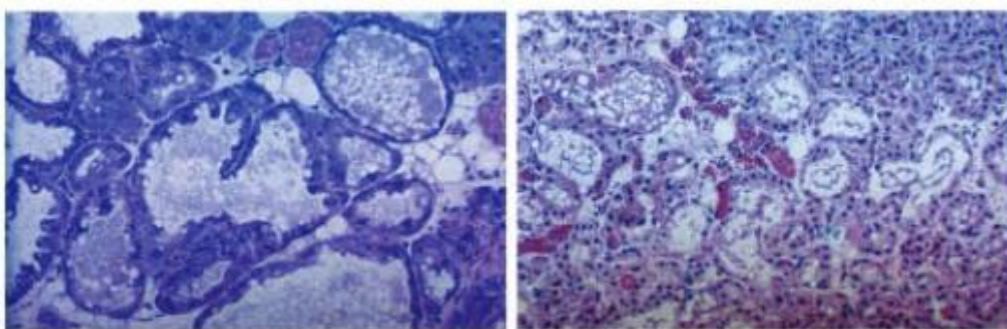


Figure 100 : Photomicrographies représentatives de l'effet de la persine sur les glandes mammaires *in vivo*. Coloration H&E de l'épithélium mammaire d'une brebis allaitante normale (à gauche) et d'une brebis traitée avec une dose unique de persine (à droite). Grossissement x250 (d'après Butt *et al.*, 2006).

#### IV. Toxicité

Les feuilles, l'écorce, la graine et la peau du fruit sont toxiques. Les feuilles restent toxiques lorsqu'elles sont séchées. Les variétés guatémaltèque et mexicaine d'avocat sont toxiques pour les animaux et les oiseaux mais la plupart des intoxications est associées à la consommation de la variété guatémaltèque (Grant 1991; Sani, Atwell, Seawright 1991). Il existe aussi une certaine variabilité de la toxicité entre les différentes variétés d'avocats, la variété mexicaine étant considérée comme la moins toxique. Cependant, les variétés hybrides d'avocats sont toxiques, au moins pour les oiseaux (Sani *et al.* 1994).

La littérature rapporte que les chats, les chiens, les bovins, les chèvres, les lapins, les rats, les oiseaux, les poissons et les chevaux sont des espèces sensibles à ce type d'intoxication et qu'ils peuvent être mortellement intoxiqués lorsqu'ils consomment les feuilles, l'écorce, la peau ou le noyau de l'avocat. La graine s'est aussi révélée toxique pour les canaris et pour les souris de manière expérimentale (Fuller, McClintock 1986). Il a été conseillé de ne pas laisser les feuilles tomber accidentellement dans les aquariums, les poissons pouvant s'intoxiquer (Hurt, 1943).

La toxine présente dans les avocats, la persine, a un effet toxique direct sur le myocarde et la glande mammaire surtout lorsque l'animal est en lactation (Craigmill *et al.* 1984; Sani, Atwell, Seawright 1991; Sani *et al.* 1994).

##### 1. Cas d'intoxication chez les chiens

Dans un cas clinique étudié par Buoro *et al.* (1994), deux chiens ont été examinés à l'hôpital universitaire vétérinaire de Nairobi, au Kenya, tous deux présentent de la dyspnée, une augmentation progressive de la taille de l'abdomen, de l'ascite, un épanchement pleural et péricardique et un œdème pulmonaire. L'un des chiens présentait une légère leucocytose neutrophilique, des taux élevés de phosphatase alcaline, d'alanine aminotransférase et d'hémoglobine.

L'examen histopathologique du myocarde a révélé des lésions des myocytes et une infiltration cellulaire mononucléaire dans le myocarde, le foie et les reins. La dissection des cavités cardiaques et des grands vaisseaux en direction et en provenance du cœur a révélé des valves normales et l'absence de toute obstruction/constriction des vaisseaux sanguins. L'examen microscopique a montré une dégénérescence des fibres myocardiques, avec des foyers de dégénérescence présentant une infiltration cellulaire mononucléaire. Les deux chiens portaient un intérêt particulier aux avocats présents sur leur lieu de vie.

L'ensemble des symptômes présenté par ces deux chiens est identique à celui observé chez les chèvres, les moutons et les chevaux empoisonnés par les avocats.

Les résultats de l'examen clinique, de l'électrocardiographie, de la radiographie et les résultats des tests clinicopathologiques suggèrent la présence d'une insuffisance cardiaque congestive, le cœur droit étant apparemment plus touché. Cela a été confirmé à l'autopsie pour les deux chiens. L'évaluation histopathologique des tissus prélevés a révélé des lésions des cellules myocardiques, une infiltration cellulaire mononucléaire principalement sous-épicaudique, mais sans agent causal possible discernable. Une infiltration cellulaire similaire a touché les reins, les poumons et le foie (Buoro *et al.* 1994). En raison des antécédents médicaux, de l'âge des chiens et de l'apparition relativement rapide des signes cliniques, la myocardite a été considérée comme secondaire. Les causes extrinsèques documentées de cardiomyopathie ou de maladie cardiaque secondaire sont nombreuses. Les deux chiens sont décédés, seule une nécropsie a été effectuée sur le second chien.

## 2. Cas d'intoxication chez les chevaux

Les chevaux intoxiqués développent un gonflement œdémateux des lèvres, de la bouche, des paupières, de la tête et du cou, ce qui peut provoquer une détresse respiratoire. Des coliques ont été observées chez certains chevaux. Les enzymes sériques créatine phosphokinase (CPK) et aspartate aminotransférase (AST) sont généralement élevées, ce qui indique une nécrose musculaire et en particulier une myocardite (McKenzie, Brown 1991).

Le gonflement œdémateux de la tête et du cou est évocateur d'une insuffisance cardiaque. Un œdème de la poitrine et du cou, ainsi qu'un œdème pulmonaire aigu résultant d'une cardiomyopathie et d'une insuffisance cardiaque, ont été signalés chez des lapins et des chèvres morts d'un empoisonnement à l'avocat (Craigmill *et al.* 1984). La cardiomyopathie se manifeste par une dégénérescence et une nécrose aiguë et non infectieuse du tissu myocardique qui, si elles sont graves, entraînent la mort rapide de l'animal (Craigmill *et al.* 1989).

Pendant les deux années de l'étude menée par Freitas *et al.* (2022), six chevaux qui se nourrissaient souvent de feuilles de *Persea americana* ou de pulpe de fruits mûrs et de peau sur le sol ont été surveillés. Deux chevaux sont morts et l'un d'eux a subi une nécropsie, une histopathologie et une immunohistochimie avec de la troponine C anti-cardiaque (cTnC). L'examen macroscopique et histopathologique a révélé une fibroplasie cardiaque sévère (figure 101). L'immunohistochimie a révélé une diminution multifocale dans le cytoplasme des cardiomyocytes cTnC. La présence de feuilles de *Persea americana* dans le tube digestif a été confirmée avec des techniques moléculaires.

L'étude chimique par chromatographie liquide et spectrométrie de masse (LC-MS) a révélé la présence des acétogénines, de la persine et du 1-acétate de *Persea americana* (Freitas *et al.* 2022).

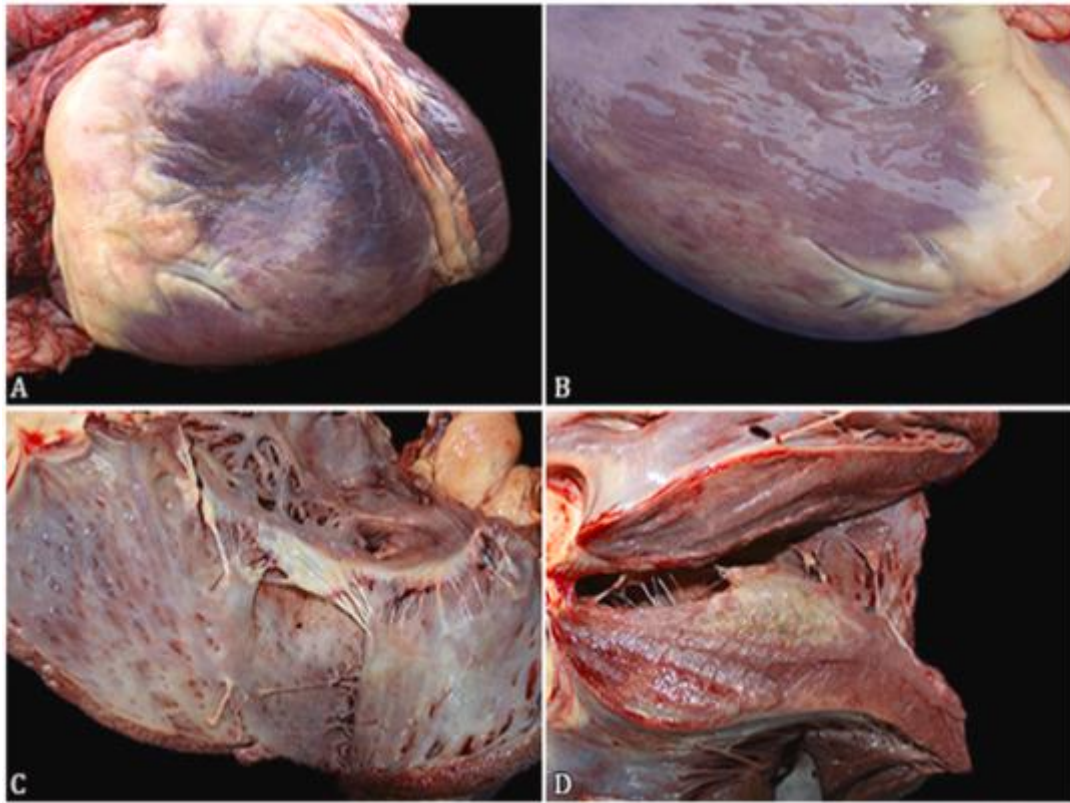


Figure 101 : Découvertes nécropsiques chez les chevaux intoxiqués (d'après Freitas *et al.*, 2022).

(A) Vergetures blanches localement étendues visibles dans l'épicarde du ventricule droit (fibroplasie).

(B) Fibroplasie localement étendue et hémorragie multifocale dans l'épicarde du ventricule gauche.

(C) Endocarde avec des taches blanches multifocales à coalescentes, dans le ventricule droit.

(D) Zone de fibroplasie de la zone blanche du muscle papillaire du ventricule gauche.

Dans les coupes histologiques de cœur de cheval, un grand nombre de cardiomyocytes nécrosés avec des noyaux pycnotiques et un sarcoplasme hyperéosinophile ont été associés à une prolifération marquée de fibroblastes et à un dépôt abondant de collagène (figure 101-A). Les fibroblastes proliférants et les dépôts de collagène étaient intercalés entre les cardiomyocytes et l'espace extracellulaire de l'épimysium et du péri-mysium. Un infiltrat lymphohistiocytaire multifocal modéré, entrecoupé de fibres musculaires avec de rares cellules géantes multinucléées, a été noté. Dans les coupes histologiques du nœud sinusal, du nœud auriculo-ventriculaire et du septum interventriculaire au niveau des faisceaux de His, il y avait un nombre important de cellules de Purkinje nécrosées et dégénérées, souvent entrecoupées d'un grand nombre de fibroblastes (figure 101-B-C-D).

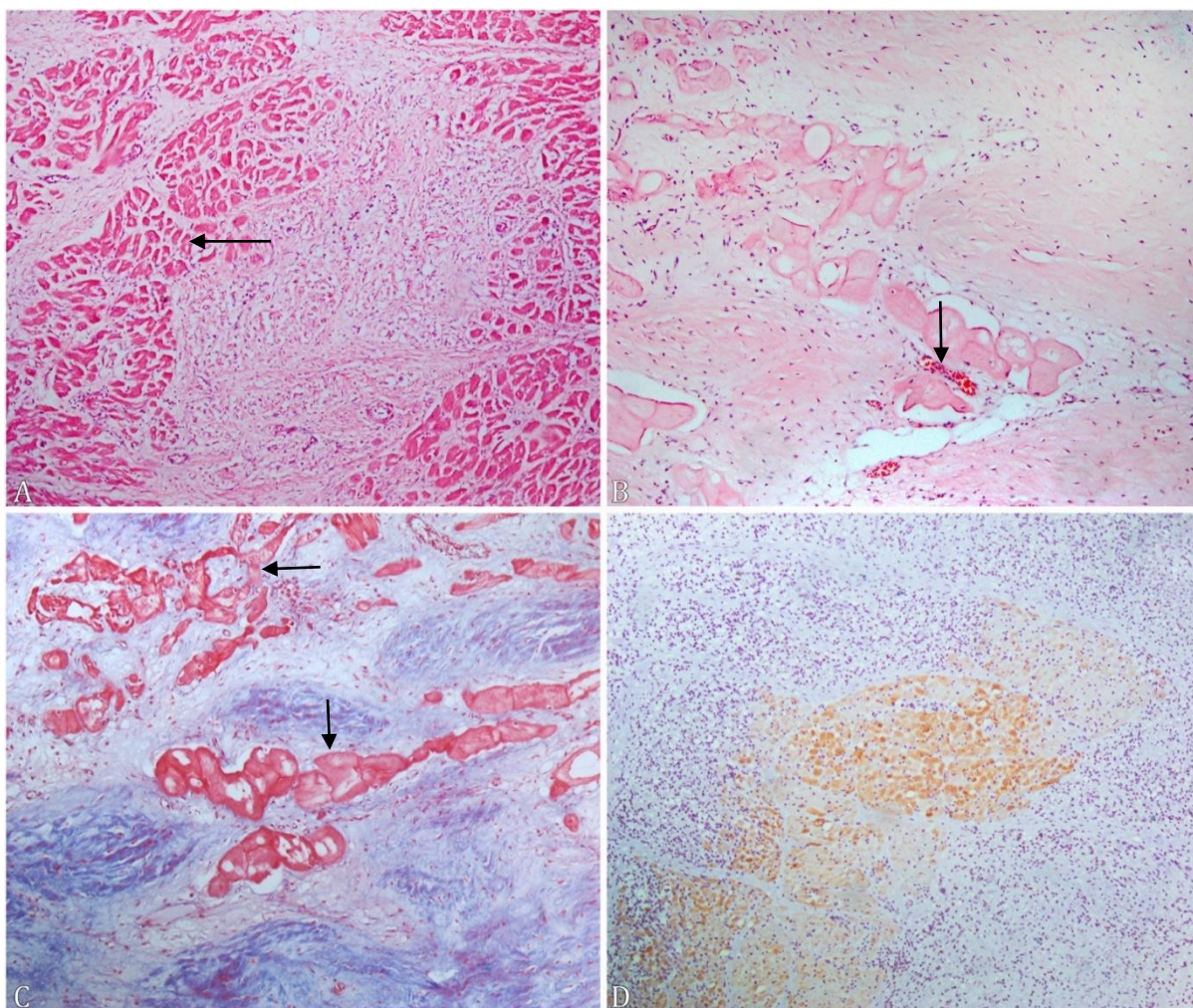


Figure 102 : Histopathologie et immunohistochimie du cœur d'un cheval intoxiqué à l'avocat (*Persea americana*) (d'après Freitas et al., 2022).

(A) Fibroplasie myocardique étendue qui dissèque l'épimysium et le péricardium.

(B) Nœud sinusal avec fibres de Purkinje entourées de fibroplasie et de dépôts de collagène. HE, obj. 20x.

(C) Nœud sinusal avec fibres de Purkinje entourées de fibroplasie et de dépôts de collagène. Trichrome de Masson, obj. 20x.

(D) Myocarde du ventricule droit avec expression négative ou diminuée de l'anticorps anti-troponine C (a-cTnC). L'expression négative ou diminuée indique une lésion cardiomyocytaire. Immunohistochimie utilisant l'anticorps primaire a-cTnC, obj 40x.

Les coupes de poumons montrent une fibroplasie interstitielle marquée, avec une congestion multifocale et une quantité importante de globules rouges extravasculaires (hémorragie). Les septa alvéolaires étaient distendus de façon multifocale par un nombre modéré de lymphocytes, de plasmocytes et d'histiocytes. Le rein présentait une fibroplasie interstitielle multifocale modérée et de multiples foyers, parfois coalescents, avec un infiltrat lymphohistiocytaire marqué. Aucun changement n'a été observé dans les autres organes à l'examen histopathologique.

Les auteurs ont poursuivi les investigations plusieurs mois après l'intoxication des chevaux. Ainsi, onze mois après le diagnostic du premier cheval empoisonné par *Persea americana*, une jument de 5 ans a présenté des altérations légères de son ECG. La morphologie des ondes T et P était dans la norme, mais un segment ST élevé en DIII et une onde concave ont été observés. L'électrocardiogramme des trois autres chevaux ne présentait aucune anomalie physiologique (Freitas *et al.* 2022).

### 3. Cas d'intoxication chez les autruches et les poules

Burger (1994) a décrit le cas de neuf autruches sur 120, mortes d'une insuffisance cardiaque congestive dans les 96 heures suivant l'ingestion de feuilles et de fruits immatures d'avocats dans un verger d'avocats contenant des cultivars Hass et Fuerte (*Persea americana* var. *guatemalensis*). Dans ce cas, le feuillage et les fruits immatures des deux cultivars administrés à des autruches (n = 4) et à des poules domestiques (n = 8) ont provoqué une cardiomyopathie sévère chez toutes les autruches. Les doses utilisées étaient de 30 g/kg de feuilles de la variété Hass, 75 g/kg de feuilles de la variété Fuerte et 100 g/kg de fruits des variétés Hass et Fuerte. Chez les poules, qui avaient reçu une dose plus faible (de 5 g/kg à 25 g/kg de feuilles ou de fruits selon la poule), des lésions plus légères sont apparues. Macroscopiquement, l'intoxication des autruches s'est traduite par le développement d'une anasarque sévère et d'un œdème du cou. Les autruches ont développé une dyspnée peu de temps avant leur décès. La cardiomyopathie était caractérisée par la dégénérescence et la nécrose des myocytes (figures 103 et 104), une infiltration marquée d'hétérophiles et, dans un cas, une fibroplasie précoce (Burger 1994).

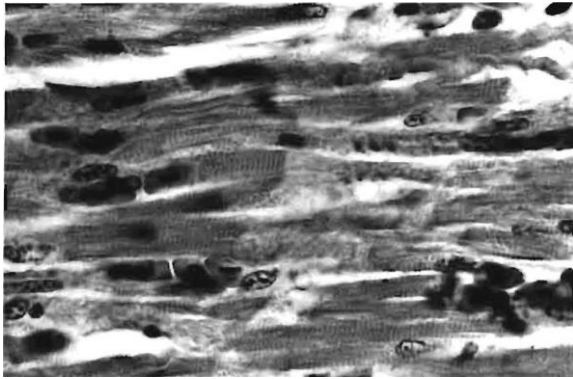
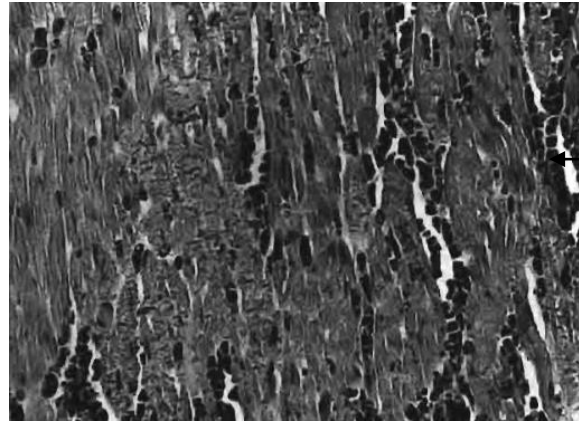


Figure 103 : Myolyse focale des cardiocytes avec désorganisation du sarcoplasme chez une autruche intoxiquée à l'avocat (*Persea americana*), H&E, x1000 (d'après Burger 1994).



Neutrophiles

Figure 104 : Cardiomyopathie chez une autruche intoxiquée à l'avocat, caractérisée par un sarcoplasme granuleux des cardiocytes et la formation de bandes de contraction. Infiltration interstitielle de neutrophiles. H&E, X200 (d'après Burger 1994).

Chez d'autres oiseaux, l'empoisonnement par l'avocat s'est caractérisé par une détresse respiratoire et une mort soudaine. Les décès sont survenus généralement 1 à 2 jours après la consommation de l'avocat. L'examen post-mortem mené par Hargis *et al.* (1989) a montré une congestion généralisée des poumons, un hydropéricarde, un œdème sous-cutané de la région pectorale (Hargis *et al.* 1989).

#### 4. Cas d'intoxication chez le bétail

Dans plusieurs études, il a été démontré que les bovins, les chevaux, les chèvres et les lapins peuvent développer une mammite non infectieuse après avoir mangé des feuilles d'avocat (Craigmill *et al.* 1984; Sani *et al.* 1994). Les chèvres nourries avec 31 g/kg de poids corporel de feuilles d'avocat ont présenté une diminution spectaculaire de la production de lait et leurs mamelles se sont gonflées et durcies 24 heures après l'ingestion des feuilles. Le lait avait une consistance de fromage et contenait des caillots. La numération des cellules somatiques du lait a augmenté de manière significative. Quand les animaux ont arrêté de consommer des feuilles d'avocat, l'œdème des mamelles a régressé et la production de lait a repris, mais sans atteindre les niveaux précédant l'ingestion des feuilles d'avocatier (Craigmill *et al.*, 1984). L'enzyme hépatique sérique AST a augmenté, chez les chèvres intoxiquées.

L'examen histologique de la mamelle a révélé une nécrose généralisée de l'épithélium de la glande mammaire sans réaction inflammatoire cellulaire significative et une desquamation des cellules nécrosées.



L'examen microscopique des tissus a révélé en sus une inflammation non suppurative dans le foie, le cœur et les reins, ainsi qu'une infiltration des éosinophiles, du foie, du cœur et des reins, et du matériel éosinophilique au niveau du cytoplasme des cellules de Kupffer (Grant 1991; Craigmill *et al.* 1984).

Pour éviter ce type d'intoxication, les chevaux et autres animaux d'élevage ne devraient pas pénétrer dans les vergers d'avocats et les arbres ne devraient pas être plantés à proximité des enclos des animaux d'élevage. Les fruits et les graines ne doivent pas être donnés aux oiseaux de compagnie (Knight, Walter 2002).

### 5. Cas d'intoxication chez les lapins

Dans l'étude menée par Aguirre *et al.* (2019) en Argentine, quatorze lapins de compagnie sont morts d'une insuffisance cardiaque congestive dans les 30 heures suivant l'ingestion de feuilles fraîches d'avocatier provenant d'arbres taillés. Ils ont présenté des signes cliniques de détresse respiratoire et cardiaque.

L'autopsie a montré un épanchement pleural et péricardique, un œdème pulmonaire, une légère ascite ; les cœurs semblaient flasques et nettement pâles (figure 105-A et 105-B). En outre, le contenu de l'estomac se composait principalement d'aliments verts avec de grandes quantités de feuilles d'avocat. Des fragments épidermiques de *Persea americana* ont été identifiés. L'examen histopathologique a révélé une dégénérescence et une nécrose des myocytes ainsi qu'une infiltration cellulaire mononucléaire touchant principalement le myocarde et, dans une moindre mesure, le foie, les poumons et les reins (Aguirre *et al.* 2019).

L'examen microscopique du cœur a révélé de graves lésions des cellules musculaires cardiaques, plus prononcées chez l'un des lapins. Les myofibres cardiaques présentaient une dégénérescence hydropique multifocale, une nécrose coagulative de type Zenker, une fragmentation et une lyse. L'examen histopathologique a parfois révélé une légère réaction des neutrophiles et des macrophages (figure 105-C et 105-D). Dans de nombreuses zones, des bandes de contraction étaient évidentes et le sarcoplasme des myocytes était granuleux. D'autres anomalies comprenaient des noyaux pycnotiques et un cytoplasme éosinophile intense.

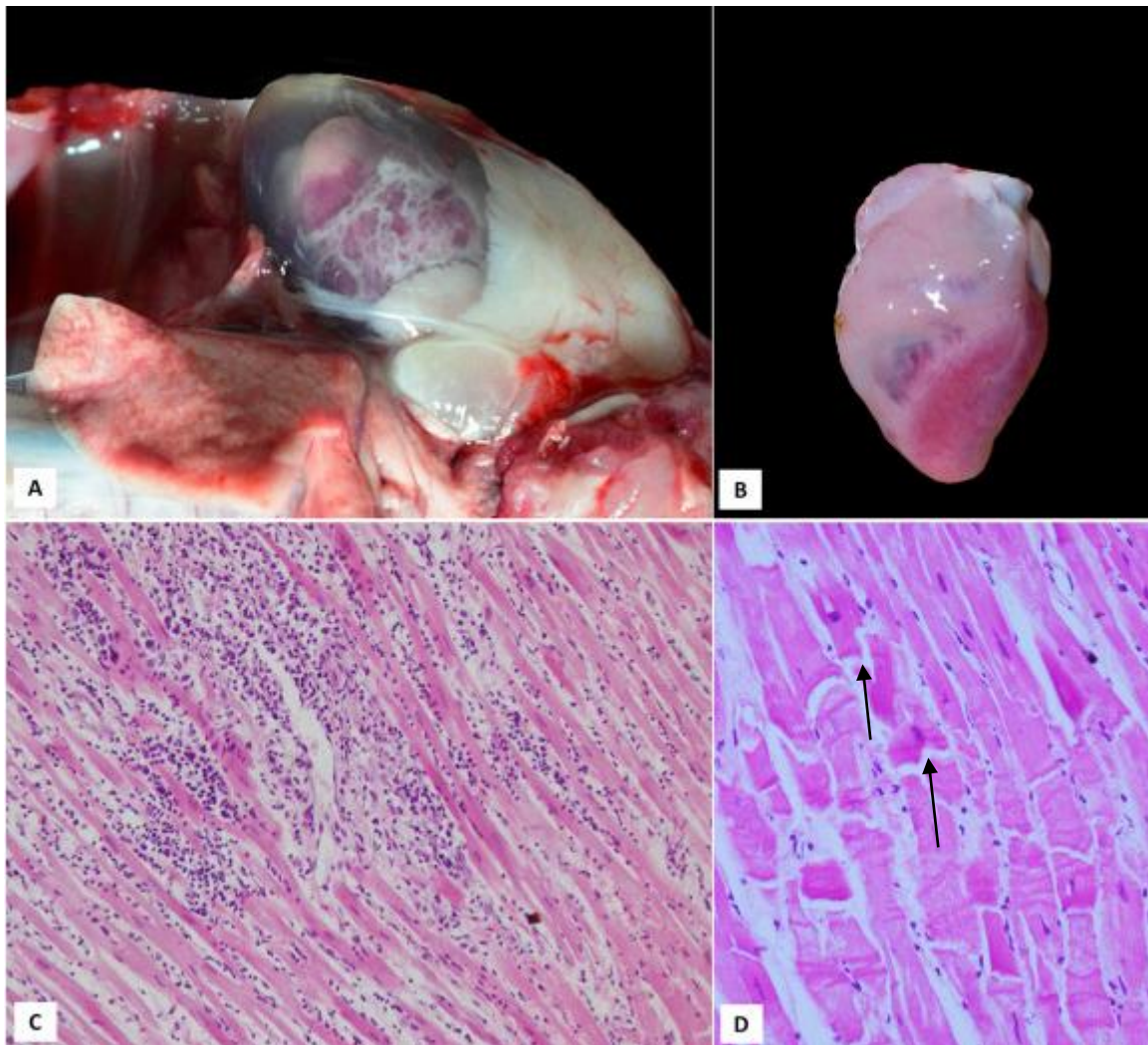


Figure 105 : Examen anatomopathologique et histopathologique du cœur des lapins morts après ingestion de feuilles de *Persea americana* (d'après Aguirre et al., 2019).

(A) Épanchement péricardique et légère ascite.

(B) Cœur mou et pâle.

(C) Myofibres cardiaques présentant une dégénérescence hydropique multifocale, une nécrose coagulative de type Zenker avec une légère réaction des neutrophiles et des macrophages.

(D) Fragmentation et lyse des fibres musculaires cardiaques.

Dans les travaux d'Ali *et al.* (2010), l'examen post-mortem des lapins Chinchillas mâles intoxiqués par des feuilles d'avocatier fraîches (*Persea americana*) a révélé que les poumons étaient normaux mais que le péricarde était rempli de liquide. Le foie a présenté un gonflement à bords arrondis et une congestion de couleur rouge foncé (figure 106 et 107). En outre, tous les lobes du foie présentaient des zones pâles et nécrotiques bien délimitées par rapport aux régions non affectées. La vésicule biliaire était distendue avec de la bile.



Figure 106 : Foie de lapin intoxiqués à l'avocat (*Persea americana*) de couleur rouge foncé et à bords arrondis (d'après Ali et al., 2010).



Figure 107 : Foie de lapin intoxiqué à l'avocat (*Persea americana*) montrant une zone nécrotique pâle démarqué de la région non affectée (d'après Ali et al., 2010).

Tableau 20 : Résumé des cas d'intoxication à l'avocat (*Persea americana*) répertoriés dans la littérature.

Animaux	Composé ingéré	Type d' intoxication	Dose	Symptômes	Source
8 canaris et 8 perruches	Avocat guatelmèque et mexicain ( <i>Persea americana</i> ) écrasé et administré par sonde	Expérimentale	Inconnue	6 perruches et 1 canari mort, œdème sous-cutané dans la région pectorale et hydropéricarde	Hargis et al., 1989 (Hargis et al. 1989)
Autruches	Avocat guatelmèque ( <i>Persea americana</i> var. <i>guatemalensis</i> )	Expérimentale	15 g/kg pendant deux jours, 20 g/kg pendant 2 jours, 20 g/kg pendant 4 jours	Cardiomyopathie fatale et insuffisance cardiaque congestive	Burger, 1994 (Burger 1994)
Chèvres	Feuilles d'avocat ( <i>Persea americana</i> )	Expérimentale	31 g/kg de poids corporel de feuilles d'avocat	Mammite non infectieuse	Craigmill et al., 1989 (Craigmill et al. 1989)
Chèvres Camerounaises	Feuilles d'avocat ( <i>Persea americana</i> )	Non expérimentale	Inconnue	4 morts sur 15 individus	Stadler, 1991 (Stadler 1991)

Lapins	Feuilles d'avocat ( <i>Persea americana</i> )	Non expérimentale	Inconnue	Insuffisance cardiaque congestive	Aguirre <i>et al.</i> , 2019 (Aguirre et al. 2019)
Lapins Chinchillas mâles	Feuilles d'avocat fraîches ( <i>Persea americana</i> )	Non expérimentale	Inconnue	Détresse respiratoire et mort	Ali <i>et al.</i> , 2010 (Ali, Singh, Leishangthem 2010)
Six chevaux	Feuilles de <i>Persea americana</i> ou de pulpe de fruits mûrs et de peau	Expérimentale	Inconnue	Insuffisance cardiaque (fibroplasie cardiaque sévère), modifications de l'ECG, mort.	Freitas <i>et al.</i> , 2022 (Freitas et al. 2022)
Deux chiens	Pulpe d'avocat ( <i>Persea americana</i> )	Non expérimentale	Inconnue	Insuffisance cardiaque congestive	Buoro <i>et al.</i> , 1994
Un chat	Pulpe d'avocat ( <i>Persea americana</i> )	Non expérimentale	Inconnue	Non décrit	Bertero <i>et al.</i> , 2021

## V. Diagnostic

Les signes cliniques chez les chiens se sont caractérisés par des symptômes gastro-intestinaux légers, notamment avec anorexie, irritation du tractus gastro-intestinal, vomissements, diarrhées. Un autre risque existant avec la consommation de l'avocat, et notamment de la graine par les animaux, est gonflement abdominal et l'obstruction par un corps étranger de l'œsophage, de l'estomac ou des intestins en cas d'ingestion d'une grosse graine (Kovalkovičová *et al.* 2009). Les chiens qui ingèrent de grandes quantités d'avocat sont plus à risque de développer une pancréatite, une détresse respiratoire, un hydropéricarde, voire la mort (Berny et Queffélec, 2014).

Récemment, un cas d'empoisonnement chez un chat a été rapporté en Italie (Bertero *et al.* 2021). Chez les chats, les signes cliniques sont similaires à ceux décrits chez les chiens.

Chez les chevaux, on observe une détresse respiratoire possiblement accompagnée de coliques. Une mammite non infectieuse a été mentionnée par Craigmill *et al.* (1984) chez les bovins, les chevaux, les lapins et les caprins.

Chez toutes les espèces pouvant être intoxiquées, la mort est soudaine et fait suite à une insuffisance cardiaque congestive la plupart du temps.

## Conclusion

Les plantes cardiotoxiques représentent une classe particulièrement dangereuse d'organismes végétaux en raison de leur capacité à altérer gravement la fonction cardiaque, souvent avec des conséquences potentiellement mortelles. Ce travail a permis de faire un état des lieux des la littérature et des connaissances actuelles sur différentes familles de plantes cardiotoxiques. Leur répartition géographique, leurs usages traditionnels, ainsi que les mécanismes biochimiques à l'origine des effets cardiaques mettant en jeu la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase ont été décrits. La toxicité est variable entre les espèces végétales et les individus et pose un réel défi dans le diagnostic et la prise en charge des intoxications. Les symptômes cliniques comprennent à la fois des manifestations cardiaques (bradycardie, tachycardie, arythmies) et systémiques (nausées, vomissements, confusion, vertiges).

Cette thèse a mis en évidence l'importance de renforcer la prévention autour des plantes cardiotoxiques, en particulier dans les régions où elles sont utilisées dans la médecine traditionnelle ou sont couramment présentes dans l'environnement des animaux. Il apparaît essentiel de développer des protocoles de prise en charge clinique standardisée pour les intoxications, incluant des tests diagnostiques rapides et des traitements ciblés.

En conclusion, les plantes cardiotoxiques posent un danger non négligeable pour la santé humaine et animale, mais elles offrent également des opportunités uniques pour le développement de nouveaux médicaments cardiovasculaires. Une meilleure compréhension de leurs mécanismes d'action et une vigilance accrue peuvent permettre de minimiser les risques tout en maximisant les bénéfices thérapeutiques potentiels.

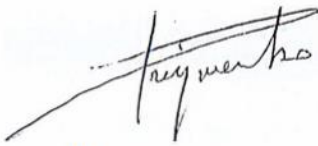
**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**Pour autorisation d'impression de la thèse d'exercice en vue de l'obtention du  
diplôme d'Etat de docteur vétérinaire**

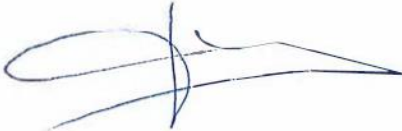
Je soussignée, Nathalie PRIYMENKO, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **LEHARLE Lucie, Marie, Nicole**, intitulée « **Plantes cardiotoxiques chez l'Homme et les animaux domestiques** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 25/06/2024  
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Docteur Nathalie PRIYMENKO

Vu :  
Le Directeur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
M. Pierre SANS



Vu :  
Le Président du jury  
Docteur Jean-Philippe JAEG



Vu et autorisation de l'impression :  
La Présidente de l'Université Paul  
Sabatier  
Madame Odile RAUZY  
Par délégation, le Doyen de la faculté de  
Santé de Toulouse  
Monsieur Philippe POMAR



LEHARLE Lucie, Marie, Nicole  
a été admis(e) sur concours en : 2019  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 13/07/2023  
a validé l'ensemble des crédits ECTS relatifs à la préparation de la thèse d'exercice le : 08/03/2024



## BIBLIOGRAPHIE

- ABAD-SANTOS, Francisco, CARCAS, Antonio J., IBÁÑEZ, Carmen et FRÍAS, Jesús, 2000. Digoxin Level and Clinical Manifestations as Determinants in the Diagnosis of Digoxin Toxicity. *Therapeutic Drug Monitoring*. avril 2000. Vol. 22, n° 2, pp. 163.
- ABBASI, Muddasir Hassan, FATIMA, Sana, NAZ, Naila, MALIK, Ihtzaz A. et SHEIKH, Nadeem, 2013. Effect of Nerium oleander (N.O.) Leaves Extract on Serum hepcidin, Total Iron, and Infiltration of ED1 Positive Cells in Albino Rat. *BioMed Research International*. 31 août 2013. Vol. 2013, pp. e125671. DOI 10.1155/2013/125671.
- ABDOU, Rania H., BASHA, Walaa A. et KHALIL, Waleed F., 2019. Subacute Toxicity of Nerium oleander Ethanolic Extract in Mice. *Toxicological Research*. 1 juillet 2019. Vol. 35, n° 3, pp. 233-239. DOI 10.5487/TR.2019.35.3.233.
- ABRAMOWITZ, Joel, DAI, Cuiping, HIRSCHI, Karen K., DMITRIEVA, Renata I., DORIS, Peter A., LIU, Lijun et ALLEN, Julius C., 2003. Ouabain- and Marinobufagenin-Induced Proliferation of Human Umbilical Vein Smooth Muscle Cells and a Rat Vascular Smooth Muscle Cell Line, A7r5. *Circulation*. 16 décembre 2003. Vol. 108, n° 24, pp. 3048-3053. DOI 10.1161/01.CIR.0000101919.00548.86.
- ADAM, S. E. I., AL-YAHYA, M. A. et AL-FARHAN, A. H., 2001. Response of Najdi sheep to oral administration of *Citrullus colocynthis* fruits, *Nerium oleander* leaves or their mixture. *Small Ruminant Research*. 1 juin 2001. Vol. 40, n° 3, pp. 239-244. DOI 10.1016/S0921-4488(01)00184-5.
- ADAMS, Michael, BERSET, Caroline, KESSLER, Michael et HAMBURGER, Matthias, 2009. Medicinal herbs for the treatment of rheumatic disorders—A survey of European herbals from the 16th and 17th century. *Journal of Ethnopharmacology*. 30 janvier 2009. Vol. 121, n° 3, pp. 343-359.
- ADANSON, Michel, 1763. *Familles des plantes*. Vincent.
- ADEYEMI, O. O, OKPO, S. O et OGUNTI, O. O, 2002. Analgesic and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of leaves of *Persea americana* Mill (Lauraceae). *Fitoterapia*. 1 août 2002. Vol. 73, n° 5, pp. 375-380. DOI 10.1016/S0367-326X(02)00118-1.
- ADEYEYÉ, Olusola A. et BLUM, Murray S., 1989. Inhibition of Growth and Development of *Heliothis zea* (Lepidoptera: Noctuidae) by a Nonprotein Imino Acid, L-Azetidine-2-Carboxylic Acid. *Environmental Entomology*. 1 août 1989. Vol. 18, n° 4, pp. 608-611. DOI 10.1093/ee/18.4.608.
- ADOME, R. O., GACHIHI, J. W., ONEGI, B., TAMALE, J. et APIO, S. O., 2003. The cardiotoxic effect of the crude ethanolic extract of *Nerium oleander* in the isolated guinea pig hearts. *African Health Sciences*. 2003. Vol. 3, n° 2, pp. 77-82. DOI 10.4314/ahs.v3i2.6839.
- AGGARWAL, Bharat B., KUNNUMAKKARA, Ajaikumar B., HARIKUMAR, Kuzhuvilil B., GUPTA, Shan R., THARAKAN, Sheeja T., KOCA, Cemile, DEY, Sanjit et SUNG, Bokyung, 2009. Signal Transducer and Activator of Transcription-3, Inflammation, and Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009. Vol. 1171, n° 1, pp. 59-76. DOI 10.1111/j.1749-6632.2009.04911.x.
- AGGARWAL, Bharat B., SETHI, Gautam, AHN, Kwang Seok, SANDUR, Santosh K., PANDEY, Manoj K., KUNNUMAKKARA, Ajaikumar B., SUNG, Bokyung et ICHIKAWA, Haruyo, 2006. Targeting Signal-



Transducer-and-Activator-of-Transcription-3 for Prevention and Therapy of Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006. Vol. 1091, n° 1, pp. 151-169. DOI 10.1196/annals.1378.063.

AGOHA, R. C. Medicinal plants of Nigeria, offset Drakkerij. Faculfcitder Wiskunde in Naturwetenschappen, *The Netherlands*, 1974, vol. 33, p. 41.

AGUIRRE, Laura S, SANDOVAL, Gabriella V, MEDINA, Diego, MARTINEZ, Olga et MICHELOUD, Juan F, 2019. Acute heart failure in rabbits by avocado leaf poisoning. *Toxicon*. juin 2019. Vol. 164, pp. 16-19.

AHLMARK, Gösta, 1976. Extreme Digitalis Intoxication. *Acta Medica Scandinavica*. 1976. Vol. 200, n° 1-6, pp. 423-425. DOI 10.1111/j.0954-6820.1976.tb08256.x.

AHMAD, Mansoor, SAEED, Farah, MEHJABEEN et JAHAN, Noor, 2013. Evaluation of Insecticidal and Anti-oxidant Activity of Selected Medicinal Plants. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2013. Vol. 2, n° 3, pp. 153-158.

AINSLIE, J. R., 1937. A list of plants used in native medicine in Nigeria. (*No Title*) [en ligne]. 1937. [Consulté le 5 mars 2024]. Disponible à l'adresse : <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130003903075894016>

AKHTAR, Tasleem, SHEIKH, Nadeem et ABBASI, Muddasir Hassan, 2014. Clinical and pathological features of *Nerium oleander* extract toxicosis in wistar rats. *BMC Research Notes*. 23 décembre 2014. Vol. 7, n° 1, pp. 947. DOI 10.1186/1756-0500-7-947.

AKIHISA, Toshihiro, KOKKE, W. C. M. C., TAMURA, Toshitake et MATSUMOTO, Taro, 1991. Sterols of *Kalanchoe pinnata*: First report of the isolation of both C-24 epimers of 24-alkyl- $\Delta$ 25-sterols from a higher plant. *Lipids*. 1 août 1991. Vol. 26, n° 8, pp. 660-665. DOI 10.1007/BF02536432.

AKINPELU, David A, 2000. Antimicrobial activity of *Bryophyllum pinnatum* leaves. *Fitoterapia*. 1 avril 2000. Vol. 71, n° 2, pp. 193-194. DOI 10.1016/S0367-326X(99)00135-5.

AKINPELU, David A., AIYEGORO, Olayinka A., AKINPELU, Oluseun F. et OKOH, Anthony I., 2015. Stem Bark Extract and Fraction of *Persea americana* (Mill.) Exhibits Bactericidal Activities against Strains of *Bacillus cereus* Associated with Food Poisoning. *Molecules*. janvier 2015. Vol. 20, n° 1, pp. 416-429. DOI 10.3390/molecules20010416.

AKIRA, Shizuo, NISHIO, Yukihiro, INOUE, Masahiro, *et al.* Molecular cloning of APRF, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway. *Cell*, 1994, vol. 77, no 1, p. 63-71.

AKSOY, A. et ÖZTÜRK, M. A., 1997. *Nerium oleander* L. as a biomonitor of lead and other heavy metal pollution in Mediterranean environments. *Science of The Total Environment*. 20 octobre 1997. Vol. 205, n° 2, pp. 145-150. DOI 10.1016/S0048-9697(97)00195-2.

ALEXANDER, Michael S, KISER, Melissa M, CULLEY, Travis, KERN, John R, DOLAN, John W, MCCHESENEY, James D, ZYGMUNT, Jan et BANNISTER, Steve J, 2003. Measurement of paclitaxel in biological matrices: high-throughput liquid chromatographic–tandem mass spectrometric quantification of paclitaxel and metabolites in human and dog plasma. *Journal of Chromatography B*. 5 mars 2003. Vol. 785, n° 2, pp. 253-261. DOI 10.1016/S1570-0232(02)00913-3.

- ALEXANDRE, Joachim, FOUCAULT, Anthony, COUTANCE, Guillaume, SCANU, Patrice et MILLIEZ, Paul, 2012. Digitalis intoxication induced by an acute accidental poisoning by lily of the valley. *Circulation*. 28 février 2012. Vol. 125, n° 8, pp. 1053-1055. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044628.
- ALI, HFM, EL-ELLA, FMA et NASR, NF, 2010. Screening of chemical analysis, antioxidant antimicrobial and antitumor activities of essential oil of oleander (*Nerium oleander*) flower. *International Journal of Biological Chemistry*. 2010. Vol. 4, n° 4, pp. 190-202.
- ALI, Kh, SINGH, M. et LEISHANGTHEM, Geeta, 2010. Biochemical and pathological changes associated with avocado leaves poisoning in rabbits - A case report. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 1 janvier 2010. Vol. 1.
- ALI REDHA, Ali, 2020. Phytochemical Investigations of *Nerium Oleander* L. Leaves and Flowers. *International Journal of Scientific Research*. 31 août 2020. Vol. 7, pp. 1-4.
- ALI, Syed Shahid, ALI, Samina, MUNIR, Shahid et RIAZ, Tanzeela, 2008. Insecticidal and bactericidal effects of ethanolic leaf extract of common oleander, *Nerium oleander*. *Punjab Univ. J. Zool*. 2008. Vol. 23, n° 1-2, pp. 83-90.
- ALIMUZZAMAN, Md, ALI, Mohammad, BEGUM, Farida et AHMED, Shafi, 2006. Analgesic Activity of Methanolic Extracts of *Nerium indicum* Mill. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 juin 2006. Vol. 5, pp. 85-87.
- ALLOATTI, G., PENNA, C., LEVI, R. C., GALLO, M. P., APPENDINO, G. et FENOGLIO, I., 1996. Effects of yew alkaloids and related compounds on guinea-pig isolated perfused heart and papillary muscle. *Life Sciences*. 2 février 1996. Vol. 58, n° 10, pp. 845-854. DOI 10.1016/0024-3205(96)00018-5.
- ALMEIDA, A. P., SILVA, S. A. G. Da, SOUZA, M. L. M., LIMA, L. M. T. R. R., ROSSI-BERGMANN, B., MORAES, V. L. Gonçalves de et COSTA, S. S., 2000. Isolation and Chemical Analysis of a Fatty Acid Fraction of *Kalanchoe pinnata* with a Potent Lymphocyte Suppressive Activity. *Planta Medica*. mars 2000. Vol. 66, n° 2, pp. 134-137. DOI 10.1055/s-2000-11131.
- AL-QURAN, S. Taxonomical and pharmacological survey of therapeutic plants in Jordan. *J Nat Prod*, 2008, vol. 1, no 1, p. 10-26.
- AL-RAJHI, Diefalla, ALAHMED, Azzam, HUSSEIN, Hamdy et SALAH, Kheir, 2003. Acaricidal effects of cardiac glycosides, azadirachtin and neem oil against the camel tick, *Hyalomma dromedarii* (Acari: Ixodidae). *Pest Management Science* [en ligne]. 2003. [Consulté le 19 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ps.748>
- AL-SNAFI, Ali, 2020. Bioactive ingredients and pharmacological effects of *Nerium oleander*. *IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)*. 1 septembre 2020. Vol. 10, pp. 19-32.
- ALTAEE, MF, 2011. In Vivo Toxicity Study of *Nerium oleander's* Leaves and Flowers Aqueous Extracts in Mice (Cytogenetic, Biochemical and Hematological Study). *Baghdad Science Journal*. 13 mars 2011. Vol. 8, n° 1, pp. 366-372. DOI 10.21123/bsj.8.1.366-372.
- AL-TARDEH, Sharaf, SAWIDIS, Thomas, DIANNELIDIS, Barbara-Evelin et DELIVOPOULOS, Stylianos, 2006. Anatomical studies on the adventitious roots of the geophyte *Urginea maritima* (L.) Baker. . 2006.

- AMER, E. M. et MAREI, S. S. Effect of *Nerium oleander* leaf extract on the green lacewing, *Chrysoperla carnea* Steoh.(Neuroptera: Chrysopidae). *Egypt J. Biol. Pest Control*, 2001, vol. 111, p. 39-44.
- AMEYE, Laurent G. et CHEE, Winnie SS, 2006. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Research & Therapy*. 19 juillet 2006. Vol. 8, n° 4, pp. R127. DOI 10.1186/ar2016.
- ANAKA, Ogochukwu N, OZOLUA, Raymond I et OKPO, Stephen O, 2009. Effect of the aqueous seed extract of *Persea americana* mill (Lauraceae) on the blood pressure of sprague- dawley rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. octobre 2009. Vol. 3, n° 10, pp. 485-490.
- ANDERSON, L. a. P., SCHULTZ, R. A. (Rowena Anitra), JOUBERT, J. P. J., KELLERMAN, T. Stephanus, ERASMUS, G. L. et PROCOS, J., 1983. Krimpsiekte and acute cardiac glycoside poisoning in sheep caused by bufadienolides from the plant *Kalanchoe lanceolata* Forsk. [en ligne]. 1983. [Consulté le 24 avril 2023]. Disponible à l'adresse : <https://repository.up.ac.za/handle/2263/50998>
- ANGERMANN, Peter, 2005. Avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Ugeskrift for laeger*. 1 août 2005. Vol. 167, n° 33, pp. 3023-3025.
- ANTMAN, EM, WENGER, TL, BUTLER JR, VP, HABER, E et SMITH, TW, 1990. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. | *Circulation*. [en ligne]. 1990. [Consulté le 26 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.81.6.1744>
- APPLEMAN, D. Preliminary report on toxicity of avocado leaves. *California Society Year Book*, 1944, vol. 37.
- ARAI, Mariko, STAUBER, Erik et SHROPSHIRE, Crystal M., 1992. Evaluation of selected plants for their toxic effects in canaries. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mai 1992. Vol. 200, n° 9, pp. 1329-1331. DOI 10.2460/javma.1992.200.09.1329.
- ASHTON, Ofelia B. O., WONG, Marie, MCGHIE, Tony K., VATHER, Rosheila, WANG, Yan, REQUEJO-JACKMAN, Cecilia, RAMANKUTTY, Padmaja et WOOLF, Allan B., 2006. Pigments in Avocado Tissue and Oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1 décembre 2006. Vol. 54, n° 26, pp. 10151-10158. DOI 10.1021/jf061809j.
- ASLANI, MR, MOVASSAGHI, AR, MOHRI, M, ABBASIAN, A et ZAREHPOUR, M, 2004. Clinical and Pathological Aspects of Experimental Oleander (*Nerium oleander*) Toxicosis in Sheep. *Veterinary research communications*. 2004. Vol. 28, pp. 609-616.
- ATAY BALKAN, İrem, DOĞAN, Hacer Tuğba, ZENGİN, Gökhan, COLAK, Nesrin, AYAZ, Faik Ahmet, GÖREN, Ahmet Ceyhan, KIRMIZIBEKMEZ, Hasan et YEŞİLADA, Erdem, 2018. Enzyme inhibitory and antioxidant activities of *Nerium oleander* L. flower extracts and activity guided isolation of the active components. *Industrial Crops and Products*. 1 février 2018. Vol. 112, pp. 24-31. DOI 10.1016/j.indcrop.2017.10.058.
- ATKINSON, Kathryn J., FINE, Deborah M., EVANS, Tim J. et KHAN, Safdar, 2008. Suspected lily-of-the-valley (*Convallaria majalis*) toxicosis in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2008. Vol. 18, n° 4, pp. 399-403. DOI 10.1111/j.1476-4431.2008.00325.x.

AYOUAZ, Siham, OLIVEIRA-ALVES, Sheila Cristina, LEFSIH, Khalef, SERRA, Ana Teresa, SILVA, Andreia Bento da, SAMAH, Madani, KARCEWSKI, Jakub, MADANI, Khodir et BRONZE, Maria Rosário, 2020. Phenolic compounds from *Nerium oleander* leaves: microwave assisted extraction, characterization, antiproliferative and cytotoxic activities. *Food & Function*. 22 juillet 2020. Vol. 11, n° 7, pp. 6319-6331. DOI 10.1039/D0FO01180K.

BACZYŃSKI, R, 1977. Pharmacokinetics of digoxin and digitoxin. *Polski tygodnik lekarski (Warsaw, Poland)*. 1 mai 1977. Vol. 32, n° 20, pp. 773-776.

BAI, Liming, WANG, Liyan, ZHAO, Ming, TOKI, Asami, HASEGAWA, Toshiaki, OGURA, Hirotsugu, KATAOKA, Takao, HIROSE, Katutoshi, SAKAI, Junichi, BAI, Jiao et ANDO, Masayoshi, 2007. Bioactive Pregnanes from *Nerium oleander*. *Journal of Natural Products*. 1 janvier 2007. Vol. 70, n° 1, pp. 14-18. DOI 10.1021/np068030o.

BALLERO M and FRESU I (1993). Le piante di uso officinale nella Barbagia di Seui (Sardegna Centrale). *Fitoterapia*, 64: 141-150.

BANDARA, Veronika, WEINSTEIN, Scott A., WHITE, Julian et EDDLESTON, Michael, 2010. A review of the natural history, toxicology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicon*. 1 septembre 2010. Vol. 56, n° 3, pp. 273-281. DOI 10.1016/j.toxicon.2010.03.026.

BARAI, Abir Chandan, PAUL, Koushik, DEY, Aditi, MANNA, Subhankar, ROY, Somenath, BAG, Braja Gopal et MUKHOPADHYAY, Chiradeep, 2018. Green synthesis of *Nerium oleander*-conjugated gold nanoparticles and study of its in vitro anticancer activity on MCF-7 cell lines and catalytic activity. *Nano Convergence*. 19 avril 2018. Vol. 5, n° 1, pp. 10. DOI 10.1186/s40580-018-0142-5.

BARCELOUX, Donald G., 2008. *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals*. John Wiley & Sons. ISBN 978-0-471-72761-3.

BARGAH, Rohit kumar, 2015. Preliminary test of phytochemical screening of crude ethanolic and aqueous extract of *Moringa pterygosperma* Gaertn. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2015. Vol. 4, n° 1, pp. 07-09.

BARRY, W. H., HASIN, Y. et SMITH, T. W., 1985. Sodium pump inhibition, enhanced calcium influx via sodium-calcium exchange, and positive inotropic response in cultured heart cells. *Circulation Research*. février 1985. Vol. 56, n° 2, pp. 231-241. DOI 10.1161/01.res.56.2.231.

BARWE, Sonali P., ANILKUMAR, Gopalakrishnapillai, MOON, Sun Y., ZHENG, Yi, WHITELEGGE, Julian P., RAJASEKARAN, Sigrid A. et RAJASEKARAN, Ayyappan K., 2005. Novel role for Na,K-ATPase in phosphatidylinositol 3-kinase signaling and suppression of cell motility. *Molecular Biology of the Cell*. mars 2005. Vol. 16, n° 3, pp. 1082-1094. DOI 10.1091/mbc.e04-05-0427.

BASHIR, Samra, ABBAS, Saima, KHAN, Aslam et GILANI, Anwar, 2013. Studies on bronchodilator and cardiac stimulant activities of *Urginea indica*. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 1 janvier 2013. Vol. 8, n° 3, pp. 249-254.

BATEMAN, D. Nicholas, 2004. Digoxin-specific antibody fragments: how much and when? *Toxicological Reviews*. 2004. Vol. 23, n° 3, pp. 135-143. DOI 10.2165/00139709-200423030-00001.

- BAUEREIS, R. et STEIERT, W. Pharmakologische eigenschaften von taxin A und B. *Arzneimittelforschung*, 1959, vol. 9, p. 77-81.
- BAUMAN, Jerry L., DIDOMENICO, Robert J. et GALANTER, William L., 2006. Mechanisms, Manifestations, and Management of Digoxin Toxicity in the Modern Era. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 1 mars 2006. Vol. 6, n° 2, pp. 77-86. DOI 10.2165/00129784-200606020-00002.
- BAYER, Marc J., 1991. Recognition and management of digitalis intoxication: Implications for emergency medicine. *The American Journal of Emergency Medicine*. 1 mars 1991. Vol. 9, n° 2, Supplement 1, pp. 29-32. DOI 10.1016/0735-6757(91)90165-G.
- BEENTJE, H.J. (2006). *Strophanthus gratus* (Wall. & Hook.) Baill. *PROTA* (Plant Resources of Tropical Africa / Ressources végétales de l'Afrique tropicale), Wageningen, Netherlands.
- BEGUM, Sabira, SIDDIQUI, Bina S, SULTANA, Razia, ZIA, Atiya, et AMIN SURIA, 1999. Bio-active cardenolides from the leaves of *Nerium oleander*. *Phytochemistry*. 10 février 1999. Vol. 50, n° 3, pp. 435-438. DOI 10.1016/S0031-9422(98)00523-8.
- BELLAKHDAR, Jamal, 1997. *Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle au Maroc : la situation actuelle, les produits, les sources du savoir (enquête ethnopharmacologique de terrain réalisée de 1969 à 1992)* [en ligne]. phdthesis. Université Paul Verlaine - Metz. [Consulté le 31 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752084>
- BELLER, George A., SMITH, Thomas W., ABELMANN, Walter H., HABER, Edgar et HOOD, William B., 1971. *Digitalis* Intoxication. *New England Journal of Medicine*. 6 mai 1971. Vol. 284, n° 18, pp. 989-997. DOI 10.1056/NEJM197105062841801.
- BEN HAMOUDA, Amel, CHAIEB, Ikbal, ZOUARI, Lanja, ZARRAD, Khaoula et LAARIF, Asma, 2015. Toxicological effects of *Urginea maritima* (L.) extracts against the red flour beetle (Coleoptera: *Tenebrionidae*). *Journal of Entomology and Zoology Studies*. 9 décembre 2015. Vol. 4, pp. 17-20.
- BENKHNIGUE, Ouafae, ZIDANE, Lahcen, FADLI, Mohamed, ELYACOUBI, Houda, ROCHDI, Atmane et DOUIRA, Allal, 2010. Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta Botanica Barcinonensia*. 2010. pp. 191-216.
- BERGMANN, Troels K., GRÉEN, Henrik, BRASCH-ANDERSEN, Charlotte, MIRZA, Mansoor R., HERRSTEDT, Jørn, HØLUND, Berit, DU BOIS, Andreas, DAMKIER, Per, VACH, Werner, BROSEN, Kim et PETERSON, Curt, 2011. Retrospective study of the impact of pharmacogenetic variants on paclitaxel toxicity and survival in patients with ovarian cancer. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1 juillet 2011. Vol. 67, n° 7, pp. 693-700. DOI 10.1007/s00228-011-1007-6.
- BERNY, Philippe et QUEFFÉLEC, Stéphane. *Guide pratique de toxicologie clinique vétérinaire*. Éd. Med'com, 2014.
- BERTERO, Alessia, DAVANZO, Franca, RIVOLTA, Marina, CORTINOVIS, Cristina, VASQUEZ, Anita, LE MURA, Angelo, MASUELLI, Asja et CALONI, Franscesca, 2021. Plants and zootoxins: Toxicological and epidemiological investigation in domestic animals. *Toxicon*. juin 2021. Vol. 196, pp. 25-31.
- BISMUTH, C., GAULTIER, M., CONSO, F. et EFTHYMIOU, M. L., 1973. Hyperkalemia in Acute *Digitalis* Poisoning: Prognostic Significance and Therapeutic implications. *Clinical Toxicology*. 1 janvier 1973. Vol. 6, n° 2, pp. 153-162. DOI 10.3109/15563657308990513.

- BOGDAN, I., NECHIFOR, A., BĂȘEA, I. et HRUBAN, E., 1990. From Rumanian folk medicine: Non-specific stimulus therapy using transcutaneous implantation of hellebore (*Helleborus purpurascens*, Fam. *Ranunculaceae*) in agriculturally useful animals. *DTW Deutsche tierärztliche Wochenschrift*. 1 décembre 1990. Vol. 97, n° 12, pp. 525-529.
- BOHMER, T. et RØSETH, A., 1998. Prolonged digitoxin half-life in very elderly patients. *Age and Ageing*. mars 1998. Vol. 27, n° 2, pp. 222-224. DOI 10.1093/ageing/27.2.222.
- BOLÓS, Victoria, GASENT, Joan Manuel, LÓPEZ-TARRUELLA, Sara et GRANDE, Enrique, 2010. The dual kinase complex FAK-Src as a promising therapeutic target in cancer. *OncoTargets and Therapy*. 24 juin 2010. Vol. 3, pp. 83-97. DOI 10.2147/ott.s6909.
- BORS, G. H., POPA, I., VOICU, A., et al. Beiträge zum Studium der Vergiftungen mit *Nerium oleander* L. *Pharmazie*, 1971, vol. 26, p. 764-766.
- BOSE, T K, BASU, R K, BISWAS, B, DE, J N, MAJUMDAR, B C et DATTA, S, 1999. Cardiovascular effects of yellow oleander ingestion. *Journal of the Indian Medical Association*. 1 octobre 1999. Vol. 97, n° 10, pp. 407-410.
- BOTELHO, Ana Flávia M., PIEREZAN, Felipe, SOTO-BLANCO, Benito et MELO, Marília Martins, 2019. A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon*. 1 février 2019. Vol. 158, pp. 63-68. DOI 10.1016/j.toxicon.2018.11.429.
- BOURDON, R. et MERCIER, M., 1969. Measurement of cardiac glycosides in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry. *Annales De Biologie Clinique*. 1969. Vol. 27, n° 10, pp. 651-657.
- BOURGAUD, F, GRAVOT, A, MILESI, S et GONTIER, E, 2001. Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. [en ligne]. 2001. [Consulté le 26 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168945201004903>
- BRACA, Alessandra, PRIETO, Josè Maria, TOMMASI, Nunziatina De, TOMÈ, Franca et MORELLI, Ivano, 2004. Furostanol saponins and quercetin glycosides from the leaves of *Helleborus viridis* L. *Phytochemistry*. 1 novembre 2004. Vol. 65, n° 21, pp. 2921-2928. DOI 10.1016/j.phytochem.2004.07.013.
- BRAI, Bartholomew I.C., ODETOLA, A.a. et AGOMO, P.u., 2007. Hypoglycemic and Hypocholesterolemic Potential of *Persea americana* Leaf Extracts. *Journal of Medicinal Food*. juin 2007. Vol. 10, n° 2, pp. 356-360. DOI 10.1089/jmf.2006.291.
- BRICKELL, Christopher, 1996. The Royal Horticultural Society A-Z encyclopedia of garden plants. (*No Title*) [en ligne]. 1996. [Consulté le 26 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130000795513636992>
- BRUSSELL, David Eric, 2004. Medicinal plants of Mt. Pelion, Greece. *Economic Botany*. 1 décembre 2004. Vol. 58, n° 1, pp. S174-S202. DOI 10.1663/0013-0001(2004)58[S174:MPOMPG]2.0.CO;2.
- BRYAN-BROWN, T. The pharmacological actions of taxine. *Quarterly J. of Pharmacy and Pharmacol*, 1932, vol. 5, p. 205-19.

- BULAVIN, Dmitry V. et FORNACE, Albert J., 2004. p38 MAP kinase's emerging role as a tumor suppressor. *Advances in Cancer Research*. 2004. Vol. 92, pp. 95-118. DOI 10.1016/S0065-230X(04)92005-2.
- BUORO, I. B. J., NYAMWANGE, S. B., CHAI, D. et MUNYUA, S. M., 1994. Putative avocado toxicity in two dogs. *Onderstepoort Journal Veterinary of Science* [en ligne]. 1994. Vol. 61. [Consulté le 15 février 2024]. Disponible à l'adresse : <https://repository.up.ac.za/handle/2263/33074>
- BURGER, W.P.\*, Naude, T.W.\*\*\*, Van Rensburg, I.B.J.\*\*\*, Botha, C.J. & Pienaar Anna C.E., 1994. Cardiomyopathy in ostriches (*Struthio camelus*) due to avocado (*Persea americana* var. *Guatemalensis*) intoxication. *Journal of the South African Veterinary Association*. septembre 1994. Vol. 65, n° 3, pp. 113-118. DOI 10.10520/AJA00382809\_1492.
- BURKILL, Humphrey Morrison, *et al.* The useful plants of west tropical Africa. Volume 2: Families EI. *Royal Botanic Gardens*, 1994.
- BURNAT, Pascal, 1984. Les hétérosides cardiotoniques. *Lyon pharmaceutique*. 1 janvier 1984. Vol. 35, pp. 199-211.
- BURROWS, George E. et TYRL, Ronald J., 2013. *Toxic Plants of North America*. John Wiley & Sons. ISBN 978-0-8138-2034-7.
- BUTT, Alison J., ROBERTS, Caroline G., SEAWRIGHT, Alan A., OELRICHS, Peter B., MACLEOD, John K., LIAW, Tracy Y.E., KAVALLARIS, Maria, SOMERS-EDGAR, Tiffany J., LEHRBACH, Gillian M., WATTS, Colin K. et SUTHERLAND, Robert L., 2006. A novel plant toxin, persin, with in vivo activity in the mammary gland, induces Bim-dependent apoptosis in human breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*. 19 septembre 2006. Vol. 5, n° 9, pp. 2300-2309. DOI 10.1158/1535-7163.MCT-06-0170.
- CAGNOL, Sebastien et CHAMBARD, Jean-Claude, 2010. ERK and cell death: mechanisms of ERK-induced cell death--apoptosis, autophagy and senescence. *The FEBS journal*. janvier 2010. Vol. 277, n° 1, pp. 2-21. DOI 10.1111/j.1742-4658.2009.07366.x.
- ČAKAR, Jasmina, PARIĆ, Adisa, VIDIC, Danijela, HAVERIĆ, Anja, HAVERIĆ, Sanin, MAKSIMOVIĆ, Milka et BAJROVIĆ, Kasim, 2011. Antioxidant and antiproliferative activities of *Helleborus odorus* Waldst. & Kit, *H. multifidus* Vis. and *H. hercegovinus* Martinis. *Natural Product Research*. 1 décembre 2011. Vol. 25, n° 20, pp. 1969-1974. DOI 10.1080/14786419.2010.541872.
- CARVALHO, Sérgio Luiz Colucci de, VIEIRA, Carmem Silvia et NEVES, Pedro Manoel Oliveira Janeiro, 1983. Margarida e dourado: novas cultivares de abacate. Algumas características físicas e químicas dos frutos. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*. 1983. Vol. 18, n° 6, pp. 635-639.
- CASTEEL, S.W., COOK, W.O., 1985. Japanese yew poisoning in ruminants. *Mod. Vet. Practice* 66, 875±876.
- CHALLINOR, Victoria L., PIACENTE, Sonia et DE VOSS, James J., 2012. NMR assignment of the absolute configuration of C-25 in furostanol steroidal saponins. *Steroids*. 1 mai 2012. Vol. 77, n° 6, pp. 602-608. DOI 10.1016/j.steroids.2012.02.002.
- CHAN, B. S. H. et BUCKLEY, N. A., 2014a. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clinical Toxicology*. 1 septembre 2014. Vol. 52, n° 8, pp. 824-836. DOI 10.3109/15563650.2014.943907.

- CHAN, B. S. H. et BUCKLEY, N. A., 2014b. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*. 2014. Vol. 52, n° 8, pp. 824-836. DOI 10.3109/15563650.2014.943907.
- CHANG, Hong-Tai, HUANG, Jong-Khing, WANG, Jue-Long, CHENG, Jin-Shiung, LEE, Kam-Chung, LO, Yuk-Keung, LIU, Chun-Pin, CHOU, Kang-Ju, CHEN, Wei-Chung, SU, Warren, LAW, Yee-Ping et JAN, Chung-Ren, 2002. Tamoxifen-induced increases in cytoplasmic free Ca<sup>2+</sup> levels in human breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*. janvier 2002. Vol. 71, n° 2, pp. 125-131. DOI 10.1023/a:1013807731642.
- CHENG, Judy, CHARLAND, Scott, SHAW, Leslie, KOBRIN, Sydney, GOLDFARB, Stanley et STANEK, Eric, 2012. Is the Volume of Distribution of Digoxin Reduced in Patients with Renal Dysfunction? Determining Digoxin Pharmacokinetics by Fluorescence Polarization Immunoassay - Cheng - 1997 - Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. [en ligne]. 2012. [Consulté le 26 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1875-9114.1997.tb03069.x>
- CHEUNG, K, HINDS, J A et DUFFY, P, 1989. Detection of poisoning by plant-origin cardiac glycoside with the Abbott TDx analyzer. *Clinical Chemistry*. 1 février 1989. Vol. 35, n° 2, pp. 295-297. DOI 10.1093/clinchem/35.2.295.
- CHO, Junhyung, LEE, Young Jae, KIM, Je Hyoung, KIM, Sang il, KIM, Sung Soon, CHOI, Byeong-Sun et CHOI, Jang-Hoon, 2020. Antiviral activity of digoxin and ouabain against SARS-CoV-2 infection and its implication for COVID-19. *Scientific Reports*. 1 octobre 2020. Vol. 10, n° 1, pp. 16200. DOI 10.1038/s41598-020-72879-7.
- CHO, JY, KIM, AM et PARK, RH, 2001. Lignans from the Rhizomes of *Coptis japonica* Differentially Act as Anti-Inflammatory Principles. *Planta Medica*. 2001. Vol. 67, n° 4, pp. 312-316.
- CHRISTIANSEN, Blaine A., BHATTI, Simrit, GOUDARZI, Ramin et EMAMI, Shahin, 2015. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. *CARTILAGE*. 1 janvier 2015. Vol. 6, n° 1, pp. 30-44. DOI 10.1177/1947603514554992.
- CHWEDORZEWSKA, Katarzyna J., GALERA, Halina et KOSIŃSKI, Igor, 2008. Plantations of *Convallaria majalis* L. as a threat to the natural stands of the species: Genetic variability of the cultivated plants and natural populations. *Biological Conservation*. 1 octobre 2008. Vol. 141, n° 10, pp. 2619-2624. DOI 10.1016/j.biocon.2008.07.025.
- CIOACA, C. et CUCU, V., 1974. Quantitative determination of hellebrin in the rhizomes and roots of *Helleborus purpurascens* W. et K. *Planta Medica*. novembre 1974. Vol. 26, n° 7, pp. 250-253. DOI 10.1055/s-0028-1099383.
- CIOCARLAN, Nina, IZVERSCAIA, Tatiana, GHENDOV, Veaceslav et MUNTEANU, Mihaela, 2021. Data on some poisonous plants and their medicinal uses. *National Botanical Garden*. 11 mars 2021. Vol. 4, pp. 114-122.
- CIULEI, I., GRIGORESCU, E., et STĂNESCU, U. Medicinal plants, phytochemistry and phytotherapy [Plante medicinale, fitochimie si fitoterapie, Vol. 1]. *Bucharest, Romania: Medical ed*, 1993.



- CIVELEK, H. S. et WEINTRAUB, P. G., 2004. Effects of Two Plant Extracts on Larval Leafminer *Liriomyza trifolii* (Diptera: *Agromyzidae*) in Tomatoes. *Journal of Economic Entomology*. 1 octobre 2004. Vol. 97, n° 5, pp. 1581-1586. DOI 10.1603/0022-0493-97.5.1581.
- COASSINI LOKAR, Laura et POLDINI, Livia, 1988. Herbal remedies in the traditional medicine of the Venezia Giulia Region (North East Italy). *Journal of Ethnopharmacology*. avril 1988. Vol. 22, n° 3, pp. 231-279.
- COGNE, A. -L, MARSTON, A, MAVI, S et HOSTETTMANN, K, 2001. Study of two plants used in traditional medicine in Zimbabwe for skin problems and rheumatism: *Dioscorea sylvatica* and *Urginea altissima*. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 avril 2001. Vol. 75, n° 1, pp. 51-53. DOI 10.1016/S0378-8741(00)00347-0.
- COLOMBO, M. L., TOME', F., SERVETTAZ, O. et BUGATTI, C., 1990. Phytochemical evaluation of *Helleborus* Species Growing in Northern Italy. *International Journal of Crude Drug Research*. 1 janvier 1990. Vol. 28, n° 3, pp. 219-223. DOI 10.3109/13880209009082817.
- COOPER, M.R. & JOHNSON, A.W. (1984) *Poisonous Plants in Britain and their Effects on Animals and Man*. MAFF Reference Book 161, HMSO, London, UK.
- CORDIER, Laurie, 2012. Intoxications et gestion de l'intoxiqué. *Scribd* [en ligne]. 2012. [Consulté le 31 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://fr.scribd.com/document/307550448/Intoxs-Dr-Cordier>
- CORRAL-AGUAYO, Rene D., YAHIA, Elhadi M., CARRILLO-LOPEZ, Armando et GONZÁLEZ-AGUILAR, Gustavo, 2008. Correlation between Some Nutritional Components and the Total Antioxidant Capacity Measured with Six Different Assays in Eight Horticultural Crops. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 26 novembre 2008. Vol. 56, n° 22, pp. 10498-10504. DOI 10.1021/jf801983r.
- CORTINOVIS, Cristina et CALONI, Francesca, 2013. Epidemiology of intoxication of domestic animals by plants in Europe. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. août 2013. Vol. 197, n° 2, pp. 163-168. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.03.007.
- COWAN, S., STEWART, M., ABBIW, D. K., LATIF, Z., SARKER, S. D. et NASH, R. J., 2001. Lignans from *Strophanthus gratus*. *Fitoterapia*. 1 janvier 2001. Vol. 72, n° 1, pp. 80-82. DOI 10.1016/S0367-326X(00)00240-9.
- CRABTREE, D. Glen, 1947. Red Squill: Most Specific of the Raticides. *Economic Botany*. 1947. Vol. 1, n° 4, pp. 394-401.
- CRAIGMILL, A. L., EIDE, R. N., SHULTZ, T. A. et HEDRICK, K., 1984. Toxicity of avocado (*Persea americana* (Guatamalan var)) leaves: review and preliminary report. *Veterinary and Human Toxicology*. octobre 1984. Vol. 26, n° 5, pp. 381-383.
- CRAIGMILL, Al, SEAWRIGHT, Aa, MATTILA, T. et FROST, Aj, 1989. Pathological changes in the mammary gland and biochemical changes in milk of the goat following oral dosing with leaf of the Avocado (*Persea americana*). *Australian Veterinary Journal*. 1989. Vol. 66, n° 7, pp. 206-211. DOI 10.1111/j.1751-0813.1989.tb09809.x.
- CRUZ, E. A., REUTER, S., MARTIN, H., DEHZAD, N., MUZITANO, M. F., COSTA, S. S., ROSSI-BERGMANN, B., BUHL, R., STASSEN, M. et TAUBE, C., 2012. *Kalanchoe pinnata* inhibits mast cell activation and

prevents allergic airway disease. *Phytomedicine*. 15 janvier 2012. Vol. 19, n° 2, pp. 115-121. DOI 10.1016/j.phymed.2011.06.030.

CUMMINS, Richard O, HAULMAN, Jean, QUAN, Linda, GRAVES, Judith Reid, PETERSON, David et HORAN, Stanley, 1990. Near-fatal yew berry intoxication treated with external cardiac pacing and digoxin-specific FAB antibody fragments. *Annals of Emergency Medicine*. 1 janvier 1990. Vol. 19, n° 1, pp. 38-43. DOI 10.1016/S0196-0644(05)82138-9.

CUNY, Eckehard, 2023. Bioactive Ingredients of *Helleborus niger* L. (Christmas Rose): The Renaissance of an Old Medicinal Herb—A Review. *Natural Product Communications*. 1 septembre 2023. Vol. 18, n° 9, pp. 1934578X231201053. DOI 10.1177/1934578X231201053.

CZERWEK, H. et FISCHER, W., 1960. Tödlicher Vergiftungsfall mit *Taxus baccata*. *Archiv für Toxikologie*. 1 janvier 1960. Vol. 18, n° 2, pp. 88-92. DOI 10.1007/BF00605639.

D.A, Alabi, I.A, Oyero, JIMOH et AMUSA, Nojimu, 2005. Fungitoxic and Phytotoxic Effect of *Vernonia amygdalina* (L), *Bryophyllum pinnatum* Kurz *Ocimum gratissimum* (Closium) L. and *Eucalyptna globules* (Caliptos) Labill Water Extracts on Cowpea and Cowpea Seedling Pathogens in Ago-Iwoye, South Western Nigeria. *World Journal of Agricultural Sciences*. 1 janvier 2005. Vol. 1.

DA SILVA, S. A. G., COSTA, S. S., MENDONÇA, S. C. F., SILVA, E. M., MORAES, V. L. G. et ROSSI-BERGMANN, B., 1995. Therapeutic effect of oral *Kalanchoe pinnata* leaf extract in murine leishmaniasis. *Acta Tropica*. 1 décembre 1995. Vol. 60, n° 3, pp. 201-210. DOI 10.1016/0001-706X(95)00128-2.

DAŃBROWSKA-BALCERZAK, Karolina, NARTOWSKA, Jadwiga, WAWER, Iwona, SIUDEM, Paweł et PARADOWSKA, Katarzyna, 2021. Spirostanol Sapogenins and Saponins from *Convallaria majalis* L. Structural Characterization by 2D NMR, Theoretical GIAO DFT Calculations and Molecular Modeling. *Molecules*. janvier 2021. Vol. 26, n° 10, pp. 2999. DOI 10.3390/molecules26102999.

DAI, Yumin, HARINANTENAINA, Liva, BRODIE, Peggy J., GOETZ, Michael, SHEN, Yongchun, TENDYKE, Karen et KINGSTON, David G. I., 2013. Antiproliferative Homoisoflavonoids and Bufatrienolides from *Urginea depressa*. *Journal of Natural Products*. 24 mai 2013. Vol. 76, n° 5, pp. 865-872. DOI 10.1021/np300900a.

DALZIEL, J. M., 1937. The Useful Plants of West Tropical Africa. *The Useful Plants of West Tropical Africa*. [en ligne]. 1937. [Consulté le 14 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20057004701>

DALZIEL, John M., *et al.* The useful plants of west tropical Africa. *The Useful Plants of West Tropical Africa*, 1937.

DAOUDI, Amine, 2017. Activite Antifongique Des Extraits Aqueux De *Calendula Officinalis* L, *Urginea Maritima* (L.) Baker Et *Chenopodium Ambrosioides* L. *European Scientific Journal*. 31 août 2017. Vol. 13, pp. 483-497. DOI 10.19044/esj.2017.v13n24p483.

DASGUPTA, Amitava, RISIN, Semyon A., REYES, Meredith et ACTOR, Jeffrey K., 2008. Rapid Detection of Oleander Poisoning by Digoxin III, a New Digoxin Assay: Impact on Serum Digoxin Measurement. *American Journal of Clinical Pathology*. 1 avril 2008. Vol. 129, n° 4, pp. 548-553. DOI 10.1309/CC6791DFF20QPCX3.

- DAVANZO, Franca, MIAGLIA, Sergio, PEREGO, Sandro, ASSISI, Francesca, BISSOLI, Maurizio, BORGHINI, Rossana, CASSETTI, Federica, DELLA PUPPA, Tiziana, DIMAZI, Valeria, FALCIOLA, C, FERRUZZI, M, MORO, P.A., PANZAVOLTA, G, REBUTTI, I, SESANA, F, SEVERGNINI, P, TOMOIAGA, A, TRAVAGLIA, A, ZANARDI, S, GEORGATOS, J et COLOMBO, M.L., 2011. Plant poisoning: increasing relevance, a problem of public health and education. North-western Italy, Piedmont region. *Journal of pharmaceutical sciences and research*. 1 janvier 2011. Vol. 3, pp. 1338-1343.
- DAVIDOVIĆ, Vesna, JOKSIMOVIĆ-TODOROVIĆ, Mirjana, STOJANOVIĆ, Bojan et RELIĆ, Renata, 2012. Plant usage in protecting the farm animal health. *Biotechnology in Animal Husbandry*. 2012. Vol. 28, n° 1, pp. 87-98. DOI 10.2298/BAH1201087D.
- DAVIES, RI et WHYTE, Pbd, 1989. *Adonis microcarpa* (pheasant's eye) toxicity in pigs fed field pea screenings. *Australian Veterinary Journal*. 1989. Vol. 66, n° 5, pp. 141-143. DOI 10.1111/j.1751-0813.1989.tb09780.x.
- DEEPAK, A. V, THIPPESWAMY, G, SHIVAKAMESHWARI, M. N et SALIMATH, Bharathi P, 2003. Isolation and characterization of a 29-kDa glycoprotein with antifungal activity from bulbs of *Urginea indica*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 21 novembre 2003. Vol. 311, n° 3, pp. 735-742. DOI 10.1016/j.bbrc.2003.10.056.
- DEGEN A V. Adonis-vergiftung. *Fortschr Landwirtsch*, 7, 1932, 556.
- DEMİR, Nazan, DAŞDEMİR, Sila Nezahat, KAPLAN, Alevcan et DEMİR, Yaşar, 2022. Determination of some bioactivities of *Convallaria majalis* L. (Lily of the valley), isolation pharmaceutical active ingredient and investigation its industrial useage. *Middle East Journal of Science*. 31 décembre 2022. Vol. 8, n° 2, pp. 122-137. DOI 10.51477/mejs.1196088.
- DESAI, P. B., DUAN, J. Z., ZHU, Y. -W. et KOUZI, S., 1998. Human liver microsomal metabolism of paclitaxel and drug interactions. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1 septembre 1998. Vol. 23, n° 3, pp. 417-424. DOI 10.1007/BF03192303.
- DESCOINGS, Bernard. Le genre *Kalanchoe*, structure et définition. *Journal de Botanique de la Société Botanique de France*, 2006, vol. 33, p. 3-28.
- DEWICK, Paul M., 2002. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. John Wiley & Sons. ISBN 978-0-471-49641-0.
- DEY, Priyankar, SAHA, Manas Ranjan, CHOWDHURI, Sumedha Roy, SEN, Arnab, SARKAR, Mousumi Poddar, HALDAR, Biswajit et CHAUDHURI, Tapas Kumar, 2015. Assessment of anti-diabetic activity of an ethnopharmacological plant *Nerium oleander* through alloxan induced diabetes in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 23 février 2015. Vol. 161, pp. 128-137. DOI 10.1016/j.jep.2014.12.012.
- DHINESH, B. et ANNAMALAI, M., 2018. A study on performance, combustion and emission behaviour of diesel engine powered by novel nano *nerium oleander* biofuel. *Journal of Cleaner Production*. 20 septembre 2018. Vol. 196, pp. 74-83. DOI 10.1016/j.jclepro.2018.06.002.
- DICK, Michael, CURWIN, Jay et TEPPER, David, 1991. Digitalis Intoxication Recognition and Management. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1991. Vol. 31, n° 5, pp. 444-447. DOI 10.1002/j.1552-4604.1991.tb01901.x.

DIGITALIS INVESTIGATION GROUP, 1997. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. [en ligne]. 20 février 1997. [Consulté le 18 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199702203360801>

DINAN, Laurence, 2001. Phytoecdysteroids: biological aspects. *Phytochemistry*. 1 juin 2001. Vol. 57, n° 3, pp. 325-339. DOI 10.1016/S0031-9422(01)00078-4.

DIRSCH, Verena, LACAILLE-DUBOIS, Marie-Aleth et WAGNER, Hildebert, 1994. Dracoside, a New Steroidal Saponin from *Helleborus purpurascens*. *Natural Product Letters*. 1 février 1994. Vol. 4, n° 1, pp. 29-33. DOI 10.1080/10575639408043888.

DJEDDAR, HAKIMA, BOUDJELIDA, HAMID, et ARROUSSI, DJAMEL EDDINE RACHID. New alternative for culicid fauna control using *Borago officinalis* and *Drimia maritima* plant extracts. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 2021, vol. 22, no 12.

DMITRIEVA RI, LALLI E, DORIS PA: Regulation of adrenocortical cardiogenic steroid production by dopamine and PKA signaling. *Front Biosci* 10: 2489–2495, 2005.

DOEPP, Manfred, 2023. May Strophanthin be a valuable cardiac drug ? : Research Article. *American Journal of Medical and Clinical Research & Reviews*. 15 septembre 2023. Vol. 2, n° 9, pp. 1-6. DOI 10.58372/2835-6276.1069.

DOLLERY C., *Therapeutic Drugs*, vol. 2, 2. ed., Churchill Livingstone, 1999.

DOMÍNGUEZ SUÁREZ, Amalia et BACALLAO, Maritza, 2002. Actividad antiinflamatoria de extracto fluido de hojas de siempreviva (*Bryophyllum pinnatum*). *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. juin 2002. Vol. 21, n° 2, pp. 86-90.

DONGRE, Atul et MONTALDO, Chiara, 2009. Kaposi«SQ»s sarcoma in an HIV-positive person successfully treated with paclitaxel. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 1 mai 2009. Vol. 75, pp. 290. DOI 10.4103/0378-6323.51254.

DREISBACH, Robert Hastings. *Handbook of poisoning: prevention, diagnosis & treatment*. Los Altos, CA : Lange Medical Publications, 1983.

DUCKSTEIN, Sarina M. et STINTZING, Florian C., 2014. Comprehensive Study of the Phenolics and Saponins from *Helleborus niger* L. Leaves and Stems by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *Chemistry & Biodiversity*. 2014. Vol. 11, n° 2, pp. 276-298. DOI 10.1002/cbdv.201300267.

DU TOIT, Karen, ELGORASHI, Esameldin E., MALAN, Sarel F., DREWES, Siegfried E., VAN STADEN, Johannes, CROUCH, Neil R. et MULHOLLAND, Dulcie A., 2005. Anti-inflammatory activity and QSAR studies of compounds isolated from *Hyacinthaceae* species and *Tachiadenus longiflorus* Griseb. (*Gentianaceae*). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 1 avril 2005. Vol. 13, n° 7, pp. 2561-2568. DOI 10.1016/j.bmc.2005.01.036.

DWIVEDI, S, RAJPAL, S et NARANG, S, 2006. Cardiotoxic Manifestations of Yellow Oleander (*Thevetia nerifolia*) Poisoning and its Treatment: A Case Report. *Indian heart journal*. 1 novembre 2006. Vol. 58, n° 6, pp. 450-451.

- EDDLESTON, M., ARIARATNAM, C. A., MEYER, W. P., PERERA, G., KULARATNE, A. M., ATTAPATTU, S., SHERIFF, M. H. R. et WARRELL, D. A., 1999. Epidemic of self-poisoning with seeds of the yellow oleander tree (*Thevetia peruviana*) in northern Sri Lanka. *Tropical Medicine & International Health*. 1999. Vol. 4, n° 4, pp. 266-273. DOI 10.1046/j.1365-3156.1999.00397.x.
- EDDLESTON, Michael, JUSZCZAK, Edmund et BUCKLEY, N.A., 2008. Multiple-dose activated charcoal in yellow oleander poisoning – Authors’ reply. *The Lancet*. 2008. Vol. 371, n° 9631, pp. 2171-2172.
- EDDLESTON, Michael, RAJAPAKSE, S. et JAYALATH, MB, 2000. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 18 mars 2000. Vol. 355, n° 9208, pp. 967-972.
- EL-AKHAL, Fouad, GUEMMOUH, Raja, EZ ZOUBI, Yassine et EL OUALI LALAMI, Abdelhakim, 2015. Larvicidal Activity of *Nerium oleander* against Larvae West Nile Vector Mosquito *Culex pipiens* (Diptera: *Culicidae*). *Journal of Parasitology Research*. 11 novembre 2015. Vol. 2015, pp. e943060. DOI 10.1155/2015/943060.
- EL AZZOUZI O., La stimulation cardiaque endocavitaire temporaire (A propos de 70 cas), Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Faculté de médecine et de pharmacie, Fes, 2012.
- ELKIEY, M. A., SAYED, M. Darwish, WAHAB, S. M. Abdel et SOLIMAN, F. M., 1967. Estimation of the cardiac glycosidal-contents of *Adonis autumnalis* Linn. and *Adonis dentata* del. *Planta Medica*. mai 1967. Vol. 15, n° 2, pp. 201-204. DOI 10.1055/s-0028-1099973.
- EL-SEEDI, Hesham R., BURMAN, Robert, MANSOUR, Ahmed, TURKI, Zaki, BOULOS, Loutfy, GULLBO, Joachim et GÖRANSSON, Ulf, 2013. The traditional medical uses and cytotoxic activities of sixty-one Egyptian plants: Discovery of an active cardiac glycoside from *Urginea maritima*. *Journal of Ethnopharmacology*. 13 février 2013. Vol. 145, n° 3, pp. 746-757. DOI 10.1016/j.jep.2012.12.007.
- ERDEMOGLU, Nurgun, KÜPELI, Esra et YEŞİLADA, Erdem, 2003. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 novembre 2003. Vol. 89, n° 1, pp. 123-129. DOI 10.1016/S0378-8741(03)00282-4.
- ETTOUATI, L., AHOND, A., POUPAT, C. et POTIER, P., 1991. Révision Structurale de la Taxine B, Alcaloïde Majoritaire des Feuilles de l’If d’Europe, *Taxus baccata*. *Journal of Natural Products*. septembre 1991. Vol. 54, n° 5, pp. 1455-1458. DOI 10.1021/np50077a044.
- EYER, Florian, STEIMER, Werner, MÜLLER, Christine et ZILKER, Thomas, 2010. Free and Total Digoxin in Serum During Treatment of Acute Digoxin Poisoning With Fab Fragments: Case Study. *American Journal of Critical Care*. 1 juillet 2010. Vol. 19, n° 4, pp. 391-387. DOI 10.4037/ajcc2009227.
- FACCHINI, Peter J, 2001. Alkaloid biosynthesis in plants : Biochemistry, Cell Biology, Molecular Regulation, and Metabolic Engineering Applications. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*. 2001. Vol. 52, n° 1, pp. 29-66. DOI 10.1146/annurev.arplant.52.1.29.
- FAZZINI, G, 1963. Oleandrin associated with a coronary dilator in the treatment of cardiac insufficiency. *La Riforma medica*. 1 août 1963. Vol. 77, pp. 876-880.
- FELDMAN, R, CHROBAK, J, LIBEREK, Z et SZAJEWSKI, J, 1988. 4 cases of poisoning with the extract of yew (*Taxus baccata*) needles. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 1 janvier 1988. Vol. 79, n° 1, pp. 26-29.

FERNANDEZ, M., VEGA, F. A., ARRUPE, T. et RENEDO, J., 1972. Flavonoids of squill, *Urginea maritima*. *Phytochemistry*. 1 avril 1972. Vol. 11, pp. 1534. DOI 10.1016/S0031-9422(00)90144-4.

FITZPATRICK, R. J., 1952. The Toxicity of Red Squill Raticide to Domesticated Animals. *Journal of Comparative Pathology and Therapeutics*. 1 janvier 1952. Vol. 62, pp. 23-40. DOI 10.1016/S0368-1742(52)80003-7.

FONSEKA, M. M. D., DE SILVA, DP, PATHMESWARAN, A., ALAHAKONE, D. G. S., RATNATILAKE, G. A., GUNATILAKE, S. B., RANASINHA, C. D., LALLOO, D. G., ARONSON, J. K. et DE SILVA, H. J., 2003. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. [en ligne]. 2003. [Consulté le 16 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673603135817>

FONSEKA, M. M. D., SENEVIRATNE, S. L., DE SILVA, C. E., GUNATILAKE, S. B. et DE SILVA, H. J., 2002. Yellow oleander poisoning in Sri Lanka: outcome in a secondary care hospital. *Human & Experimental Toxicology*. juin 2002. Vol. 21, n° 6, pp. 293-295. DOI 10.1191/0960327102ht257oa.

FOWLER, R. S., RATHI, L. et KEITH, J. D., 1964. Accidental digitalis intoxication in children. *The Journal of Pediatrics*. 1 février 1964. Vol. 64, n° 2, pp. 188-200. DOI 10.1016/S0022-3476(64)80262-6.

FREITAS, Marina S., PEREIRA, Asheley H. B., PEREIRA, Gabriela O., MENEZES, Islaine S., LUCENA, Alessandra R., ALMEIDA, Carolina R. F., PEREIRA, Erinaldo G., SANTOS, Leandro A., TOZIN, Luiz R. S., ALVES, Flávio M., MACEDO, Arthur L., SILVA, Denise B. et UBIALI, Daniel G., 2022. Acetogenin-induced fibrotic heart disease from avocado (*Persea americana*, *Lauraceae*) poisoning in horses. *Toxicon*. 1 novembre 2022. Vol. 219, pp. 106921. DOI 10.1016/j.toxicon.2022.09.007.

FROHNE, Dietrich et PFÄNDER, Hans Jürgen, 2005. *Poisonous plants: a handbook for doctors, pharmacists, toxicologists, biologists and veterinarians* [en ligne]. Manson. [Consulté le 13 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130282272195997056>

FROHNE, D., PFANDER, J., 1984. Taxaceae, *Taxus baccata* L., yew. In: A Colour Atlas of Poisonous Plants, 2nd ed. *Wolfe Publishing*, London, pp. 223±225.

FUJITA, Tetsuro, SEZIK, Ekrem, TABATA, Mamoru, YEŞİLADA, Erdem, HONDA, Gisho, TAKEDA, Yoshio, TANAKA, Toshihiro et TAKAISHI, Yoshihisa, 1995. Traditional Medicine in Turkey VII. Folk Medicine in Middle and West Black Sea Regions. *Economic Botany*. 1995. Vol. 49, n° 4, pp. 406-422.

FULLER, Thomas C. et MCCLINTOCK, Elizabeth May, 1986. *Poisonous Plants of California*. University of California Press. ISBN 978-0-520-05569-8.

FURSTENWERTH H., *International Journal of Clinical Practice*, vol. 64, 2010.

GAIND, K. N. et GUPTA, R. L., 1972. Alkanes, alkanols, triterpenes and sterols of *Kalanchoe pinnata*. *Phytochemistry*. 1 avril 1972. Vol. 11, n° 4, pp. 1500-1502. DOI 10.1016/S0031-9422(00)90117-1.

GARLAND, G. M., 1885. *Convallaria Majalis*. *The Southern Medical Record*. 20 octobre 1885. Vol. 15, n° 10, pp. 366-368.

GENTRY, H. S., VERBISCAR, A. J. et BANIGAN, T. F., 1987. Red squill (*Urginea maritima*, *Liliaceae*). *Economic Botany*. 1 avril 1987. Vol. 41, n° 2, pp. 267-282. DOI 10.1007/BF02858974.

GHEORGHIADÉ, M., ROSMAN, H., MAHDYOON, H., et al. Incidence of digitalis intoxication. *Prim Cardiol Special Edition*, 1988, no 1, p. 5-11.

GIBB, M. C. et TAYLOR, A., 1987. *Lily of the valley poisoning in an Angora goat* [en ligne]. letter. 1 avril 1987. Taylor & Francis Group. [Consulté le 2 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00480169.1987.35383world>

GLOWNIAK, K., MROCZEK, T. et ZOBEL, A. M., 1999. Seasonal changes in the concentrations of four taxoids in *Taxus baccata* L. during the autumn-spring period. *Phytomedicine*. 1 mai 1999. Vol. 6, n° 2, pp. 135-140. DOI 10.1016/S0944-7113(99)80049-X.

GOLDBERGER, Zachary D. et ALEXANDER, G. Caleb, 2014. Digitalis Use in Contemporary Clinical Practice: Refitting the Foxglove. *JAMA Internal Medicine*. 1 janvier 2014. Vol. 174, n° 1, pp. 151-154. DOI 10.1001/jamainternmed.2013.10432.

GOLDFRANCK, LR et NELSON, L, 2011. Goldfrank's toxicologic emergencies. [en ligne]. 2011. [Consulté le 9 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130282268738768256>

GOLDIN, A. G. et SAFA, A. R., 1984. Digitalis and cancer. *Lancet (London, England)*. 19 mai 1984. Vol. 1, n° 8386, pp. 1134. DOI 10.1016/s0140-6736(84)92556-x.

GOODMAN, DJ, ROSSEN, RM, CANNOM, DS, RIDER, AK et HARRISON, DC, 1975. Effect of digoxin on atrioventricular conduction. Studies in patients with and without cardiac autonomic innervation. *Circulation*. 1 février 1975. Vol. 51, n° 2, pp. 251-256.

GOODMAN, Gilman et GILMAN, A. A.; Rall, TW; Nies, AS; Taylor, P. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1990.

GOTTLIEB, S S, ROGOWSKI, A C, WEINBERG, M, KRICHTEN, C M, HAMILTON, B P et HAMLIN, J M, 1992. Elevated concentrations of endogenous ouabain in patients with congestive heart failure. *Circulation*. août 1992. Vol. 86, n° 2, pp. 420-425. DOI 10.1161/01.CIR.86.2.420.

GOTO, T., OZEKI, F., AOYAMA, F., ITO, Y., UENO, E., & IKAI, Y. (2015). The simultaneous analysis of vegetable natural poison (lycorine and convallatoxin) that causes food poisoning. Report of Aichi Prefectural Institute of Public Health, 65, 31–38.

GÖTZ, Rudolf, 2008. Inter-cellular adhesion disruption and the RAS/RAF and beta-catenin signalling in lung cancer progression. *Cancer Cell International*. 20 mai 2008. Vol. 8, pp. 7. DOI 10.1186/1475-2867-8-7.

GRAF, E. et BOEDDEKER, H., 1956. Zur Kenntnis der  $\beta$ -Dimethylamino-hydrozimtsäure (Taxus-Alkaloide, 1. Mitteilung). *Archiv der Pharmazie*. 1956. Vol. 289, n° 7, pp. 364-370. DOI 10.1002/ardp.19562890707.

GRAF, Engelbert, WEINANDY, Stephan, KOCH, Barbara et BREITMAIER, Eberhard, 1986. <sup>13</sup>C-NMR-Untersuchung von Taxin B aus *Taxus baccata* L. *Liebigs Annalen der Chemie*. 14 juillet 1986. Vol. 1986, n° 7, pp. 1147-1151. DOI 10.1002/jlac.198619860703.

GRANT, Rina.\*, Basson, P. A.\*\* , Booker, Helen H.\* , Hofherr, J. B.\*\*\* & Anthonissen M.\*, 1991. Cardiomyopathy caused by avocado (*Persea americana* Mill) leaves. *Journal of the South African Veterinary Association*. mars 1991. Vol. 62, n° 1, pp. 21-22. DOI 10.10520/AJA00382809\_1460.

- GREENE, L A et TISCHLER, A S, 1976. Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. juillet 1976. Vol. 73, n° 7, pp. 2424-2428. DOI 10.1073/pnas.73.7.2424.
- GREILHUBER, Johann et SPETA, Franz, 1985. Geographical Variation of Genome Size at Low Taxonomic Levels in the *Scilla bifolia* Alliance (*Hyacinthaceae*)<sup>1</sup>) This paper is dedicated to Professor Dr. H. Meusel on the occasion of his 75th birthday. *Flora*. 1 janvier 1985. Vol. 176, n° 5, pp. 431-438. DOI 10.1016/S0367-2530(17)30139-1.
- GRINDELAND, J. M., 2008. Inbreeding depression and outbreeding depression in *Digitalis purpurea*: optimal outcrossing distance in a tetraploid. *Journal of Evolutionary Biology*. 2008. Vol. 21, n° 3, pp. 716-726. DOI 10.1111/j.1420-9101.2008.01519.x.
- GROBOSCH, Thomas, SCHWARZE, Bernd, FELGENHAUER, Norbert, RIESELMANN, Benno, ROSCHER, Sonja et BINSCHHECK, Torsten, 2013. Eight cases of fatal and non-fatal poisoning with *Taxus baccata*. *Forensic Science International*. 10 avril 2013. Vol. 227, n° 1, pp. 118-126. DOI 10.1016/j.forsciint.2012.11.014.
- GUARRERA, Paolo Maria, 1999. Traditional antihelmintic, antiparasitic and repellent uses of plants in Central Italy. *Journal of Ethnopharmacology*. 15 décembre 1999. Vol. 68, n° 1, pp. 183-192. DOI 10.1016/S0378-8741(99)00089-6.
- GUO, Yan-Rong, CAO, Qing-Dong, HONG, Zhong-Si, TAN, Yuan-Yang, CHEN, Shou-Deng, JIN, Hong-Jun, TAN, Kai-Sen, WANG, De-Yun et YAN, Yan, 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. 13 mars 2020. Vol. 7, n° 1, pp. 11. DOI 10.1186/s40779-020-00240-0.
- GWATKIN, Ronald et PLUMMER, P. J. G., 1943. Toxicity of Red Squill for Swine and Rats. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science*. août 1943. Vol. 7, n° 8, pp. 244-249.
- HABERMEHL, Gerhard et ZIEMER, Petra, 2013. *Mitteleuropäische Giftpflanzen und ihre Wirkstoffe*. Springer-Verlag. ISBN 978-3-642-59961-3.
- HADIZADEH, I, PEIVASTEGAN, B et KOLAHI, M, 2009. Antifungal activity of nettle (*Urtica dioica* L.), colocynth (*Citrullus colocynthis* L. Schrad), oleander (*Nerium oleander* L.) and konar (*Ziziphus spinachristi* L.) extracts on plants pathogenic fungi. *Pakistan journal of biological sciences*. 1 janvier 2009. Vol. 12, n° 1, pp. 58-63. DOI 10.3923/pjbs.2009.58.63.
- HAFIAN, M. El, BENLANDINI, N., ELYACOUBI, H., ZIDANE, L. et ROCHDI, A., 2014. Étude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales utilisées au niveau de la préfecture d'Agadir-Ida-Outanane (Maroc). *Journal of Applied Biosciences*. 7 novembre 2014. Vol. 81, pp. 7198-7213. DOI 10.4314/jab.v81i1.8.
- HAMMICHE, Victoria, MERAD, Rachida et AZZOUZ, Mohamed, 2013. *Plantes toxiques à usage médicinaux du pourtour méditerranéen* [en ligne]. Paris : Springer. [Consulté le 25 juin 2023]. Collection Phytothérapie pratique. ISBN 978-2-8178-0374-6. Disponible à l'adresse : <http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0375-3>



- HARGIS, A. M., STAUBER, E., CASTEEL, S. et EITNER, D., 1989. Avocado (*Persea americana*) intoxication in caged birds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 1989. Vol. 194, n° 1, pp. 64-66.
- HARTZELL, Harold R., 1995. Yew and Us: A Brief History of the Yew Tree. In : *Taxol*. CRC Press. ISBN 978-0-13-873736-8.
- HARVEY, John H., 1996. Fritillary and Martagon: Wild or Garden? *Garden History*. 1996. Vol. 24, n° 1, pp. 30-38. DOI 10.2307/1587095.
- HASE, Goraksh J., DESHMUKH, Keshav K., POKHARKAR, Raghunath D., GAJE, Tukaram R. et PHATANAGRE, Narendra D., 2017. Phytochemical Studies on *Nerium oleander* L. Using GC-MS. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* [en ligne]. 25 juin 2017. Vol. 9, n° 6. [Consulté le 13 septembre 2023]. DOI 10.25258/phyto.v9i6.8195. Disponible à l'adresse : <http://www.myresearchjournals.com/index.php/Phyto/article/view/8195>
- HASSID, Esther, APPLEBAUM, S. W. et BIRK, Yehudith, 1976. Azetidine-2-carboxylic acid: A naturally occurring inhibitor of *Spodoptera littoralis* (boisd.) (Lepidoptera: *Noctuidae*). *Phytoparasitica*. 1 décembre 1976. Vol. 4, n° 3, pp. 173-183. DOI 10.1007/BF02981084.
- HAUPTMAN, Paul J. et KELLY, Ralph A., 1999. Digitalis. *Circulation*. 9 mars 1999. Vol. 99, n° 9, pp. 1265-1270. DOI 10.1161/01.CIR.99.9.1265.
- HAUX, J., 1999. Digitoxin is a potential anticancer agent for several types of cancer. *Medical Hypotheses*. décembre 1999. Vol. 53, n° 6, pp. 543-548. DOI 10.1054/mehy.1999.0985.
- HAYNES, Bruce E, BESEN, Howard A et WIGHTMAN, Wayne D, 1985. Oleander tea: Herbal draught of death. *Annals of Emergency Medicine*. 1 avril 1985. Vol. 14, n° 4, pp. 350-353. DOI 10.1016/S0196-0644(85)80103-7.
- HE, Yangyang, KHAN, Muhammad, YANG, Jingbo, YAO, Min, YU, Shili et GAO, Hongwen, 2018. Proscillaridin A induces apoptosis, inhibits STAT3 activation and augments doxorubicin toxicity in prostate cancer cells. *International Journal of Medical Sciences*. 22 mai 2018. Vol. 15, n° 8, pp. 832-839. DOI 10.7150/ijms.23270.
- HEARD, Kennon, 2007. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. *Annals of Emergency Medicine*. 1 mars 2007. Vol. 49, n° 3, pp. 387-388. DOI 10.1016/j.annemergmed.2006.08.047.
- HEROLD, D.A., WAHL, R., MAASCH, H.J., HAUSEN, B.M. & KUNKEL, G. (1991) Occupational wood-dust sensitivity from *Euonymus europaeus* (spindle tree) and investigation of cross reactivity between E.e. wood and *Artemisia vulgaris* pollen (mugwort). *Allergy*, 46, 186–190.
- HENNEH, Daniel, 2013. The Antimicrobial Activities of the Stem Extract of *Strophanthus Gratus*, *Apocynaceae*. [en ligne]. 9 octobre 2013. [Consulté le 7 mars 2024]. Disponible à l'adresse : <https://ir.knust.edu.gh/handle/123456789/5506>
- HERNÁNDEZ-CABALLERO, Marta Elena, SIERRA-RAMÍREZ, José Alfredo, VILLALOBOS-VALENCIA, Ricardo et SESEÑA-MÉNDEZ, Emmanuel, 2022. Potential of *Kalanchoe pinnata* as a Cancer Treatment Adjuvant and an Epigenetic Regulator. *Molecules*. janvier 2022. Vol. 27, n° 19, pp. 6425. DOI 10.3390/molecules27196425.

HERRANDO-MORAIRA, Sonia, VITALES, Daniel, NUALART, Neus, GÓMEZ-BELLVER, Carlos, IBÁÑEZ, Neus, MASSÓ, Sergi, CACHÓN-FERRERO, Pilar, GONZÁLEZ-GUTIÉRREZ, Pedro A., GUILLLOT, Daniel, HERRERA, Ileana, SHAW, Daniel, STINCA, Adriano, WANG, Zhiqiang et LÓPEZ-PUJOL, Jordi, 2020. Global distribution patterns and niche modelling of the invasive *Kalanchoe × houghtonii* (Crassulaceae). *Scientific Reports*. 21 février 2020. Vol. 10, n° 1, pp. 3143. DOI 10.1038/s41598-020-60079-2.

HICKEY, Anne R., WENGER, Thomas L., CARPENTER, Vincent P., TILSON, Hugh H., HLATKY, Mark A., FURBERG, Curt D., KIRKPATRICK, Charles H., STRAUSS, Harold C. et SMITH, Thomas W., 1991. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: Safety and efficacy results of an observational surveillance study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 mars 1991. Vol. 17, n° 3, pp. 590-598. DOI 10.1016/S0735-1097(10)80170-6.

HIGANO, Taro, KURODA, Minpei, JITSUNO, Maki et MIMAKI, Yoshihiro, 2007. Polyhydroxylated Steroidal Saponins from the Rhizomes of *Convallaria majalis*. *Natural product communication* [en ligne]. 1 mai 2007. Vol. 2, n° 5. [Consulté le 24 octobre 2023]. DOI 10.1177/1934578X0700200504. Disponible à l'adresse : <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/1934578X0700200504>

HIJAZI, Mohamad Ali, EL-MALLAH, Ahmed, ABOUL-ELA, Maha et ELLAKANY, Abdalla, 2017. Evaluation of Analgesic Activity of *Papaver libanoticum* Extract in Mice: Involvement of Opioids Receptors. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 8 février 2017. Vol. 2017, pp. e8935085. DOI 10.1155/2017/8935085.

HOBENAGHI R, JAVANBAKHT J, KAMRANI M, DEZFOULI A B, HASSAN M A and ZAMANI-AHMAD MAHMUDI, M. Histopathological study of acute toxicity of *Adonis aestivalis* (Summer Pheasant's Eye) in rabbits. *J Clin Exp Pathol*, 2, 2012, 124-12.

HOLLIMAN, A. et MILTON, D., 1990. *Helleborus foetidus* poisoning of cattle. *Veterinary Record*. 1990. Vol. 127, n° 13, pp. 339-340.

HOSSAIN, Mohammad Amzad, AL-RAQMI, Khulood Ahmed Salim, AL-MIJIZY, Zawan Hamood, WELI, Afaf Mohammed et AL-RIYAMI, Qasim, 2013. Study of total phenol, flavonoids contents and phytochemical screening of various leaves crude extracts of locally grown *Thymus vulgaris*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 1 septembre 2013. Vol. 3, n° 9, pp. 705-710. DOI 10.1016/S2221-1691(13)60142-2.

HOSSAIN, A. M., MAKKAR, A. W., SOKKAR, A. L., et al. The bioactivity of certain benzoylphenylureas on the cotton leafworm, *Spodoptera littoralis*, Boisd moths survival, longevity and fecundity. *Annals of Agricultural Science, Moshtohor* (Egypt), 1996.

HOUGHTON, Peter J. et SKARI, Karl P., 1994. The effect on blood clotting of some west African plants used against snakebite. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 octobre 1994. Vol. 44, n° 2, pp. 99-108. DOI 10.1016/0378-8741(94)90075-2.

HOWARD, A. S., ANDREWS, K. L., CABALLERO, R., et al. Use of botanical extracts to prevent damage by the slug, *Sarasinula pillebeia* (Fischer) on common bean, *Phaseolus vulgaris*. *CEIBA*, 1991, vol. 32, p. 187-200.

- HSEINI, S. et KAHOUADJI, A. Ethnobotanical study of medicinal flora in Rabat (Western Morocco). Lazaroa (España), 2007.
- HUQ, M. Mostaqul, JABBAR, Abdul, RASHID, Mohammad A., HASAN, Choudhury M., ITO, Chihiro et FURUKAWA, Hiroshi, 1999. Steroids from the Roots of *Nerium oleander*. *Journal of Natural Products*. 1 juillet 1999. Vol. 62, n° 7, pp. 1065-1067. DOI 10.1021/np990031b.
- HURT, L. M. (1943). Avocado poisoning. LA. County Livestock Dep. Ann. Rep., pp. 43-44.
- HUSSAIN, M. A. et GORSI, M. S. Antimicrobial activity of *Nerium oleander* Linn. *Asian Journal of Plant Sciences*, 2004.
- IDOLO, Marisa, MOTTI, Riccardo et MAZZOLENI, Stefano, 2010. Ethnobotanical and phytomedicinal knowledge in a long-history protected area, the Abruzzo, Lazio and Molise National Park (Italian Apennines). *Journal of Ethnopharmacology*. 3 février 2010. Vol. 127, n° 2, pp. 379-395. DOI 10.1016/j.jep.2009.10.027.
- IIZUKA, Masaru, WARASHINA, Tsutomu et NORO, Tadataka, 2001. Bufadienolides and a New Lignan from the Bulbs of *Urginea maritima*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2001. Vol. 49, n° 3, pp. 282-286. DOI 10.1248/cpb.49.282.
- IRVINE, Frederick Robert, et al. Woody plants of Ghana. *Woody plants of Ghana.*, 1961.
- JACOBSON, Gert M. et FREY, Michael J., 1968. Sterol content and metabolism during early growth of *Digitalis purpurea*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1 janvier 1968. Vol. 127, pp. 655-660. DOI 10.1016/0003-9861(68)90274-9.
- JÄGER, Horst H., SCHINDLER, O., WEISS, Ek. et REICHSTEIN, T., 1965. Die Cardenolide von *Strophanthus gratus* (WALL. et HOOK.) FRANCH. Glykoside und Aglykone, 265. Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta*. 1965. Vol. 48, n° 1, pp. 202-219. DOI 10.1002/hlca.19650480122.
- JAHAN, Afroz, MEKAPOGU, Alpha Raj, KHATOON, Sanweer, TIWARI, Vijeyta, HUSSAIN, Nizam et MUZEER, Shaik, 2014. Management of indian squill toxicity in sheep. *PHARMA SCIENCE MONITOR AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*. 10 septembre 2014. Vol. 5, pp. 183-186.
- JENNISKENS, Louis H. D., VAN ROZENDAAL, Erik L. M., VAN BEEK, Teris A., WIEGERINCK, Peter H. G. et SCHEEREN, Hans W., 1996. Identification of Six Taxine Alkaloids from *Taxus baccata* Needles. *Journal of Natural Products*. 1 janvier 1996. Vol. 59, n° 2, pp. 117-123. DOI 10.1021/np960033I.
- JESSE, Patrick, MOTTKE, Gritt, EBERLE, Jürgen, SEIFERT, Georg, HENZE, Günter et PROKOP, Aram, 2009. Apoptosis-inducing activity of *Helleborus niger* in ALL and AML. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009. Vol. 52, n° 4, pp. 464-469. DOI 10.1002/pbc.21905.
- JHA, Sumita et SEN, Sumitra, 1981. Bufadienolides in different chromosomal races of *Indian squill*. *Phytochemistry*. 13 mars 1981. Vol. 20, n° 3, pp. 524-526. DOI 10.1016/S0031-9422(00)84185-0.
- JOHNSON, Tim, 2019. *CRC Ethnobotany Desk Reference*. CRC Press. ISBN 978-1-351-07939-6.
- JORGENSEN, Peter L., HÅKANSSON, Kjell O. et KARLISH, Steven J. D., 2003. Structure and Mechanism of Na,K-ATPase: Functional Sites and Their Interactions. *Annual Review of Physiology*. 2003. Vol. 65, n° 1, pp. 817-849. DOI 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142558.

JOWETT, Nigel I, 2002. Foxglove poisoning. *Hospital Medicine*. décembre 2002. Vol. 63, n° 12, pp. 758-759. DOI 10.12968/hosp.2002.63.12.1902.

KAMANO, Yoshiaki, KOTAKE, Ayano, HASHIMA, Hirofumi, INOUE, Masuo, MORITA, Hiroshi, TAKEYA, Koichi, ITOKAWA, Hideji, NANDACHI, Nobuyo, SEGAWA, Toshiaki, YUKITA, Ayako, SAITOU, Kyoko, KATSUYAMA, Mariko et PETTIT, George R, 1998. Structure–cytotoxic activity relationship for the toad poison bufadienolides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 1 juillet 1998. Vol. 6, n° 7, pp. 1103-1115. DOI 10.1016/S0968-0896(98)00067-4.

KAMBOJ, Anjoo et SALUJA, Ajay Kumar, 2009. *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Kurz.: Phytochemical and Pharmacological Profile : A Review. . 2009.

KANJI, Salmaan et MACLEAN, Robert D., 2012. Cardiac Glycoside Toxicity: More Than 200 Years and Counting. *Critical Care Clinics*. 1 octobre 2012. Vol. 28, n° 4, pp. 527-535. DOI 10.1016/j.ccc.2012.07.005.

KAPLAN, Jack H., 2002. Biochemistry of Na,K-ATPase. *Annual Review of Biochemistry*. 2002. Vol. 71, pp. 511-535. DOI 10.1146/annurev.biochem.71.102201.141218.

KARAHAN, Faruk, AVŞAR, Cumhur, TURKMEN, Musa, GEZICI, Sevgi et ILCIM, Ahmet, 2022. Comparative Study on Phytochemical Profiles, Antiproliferative, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Adonis Species from Turkey. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1 août 2022. Vol. 56, n° 5, pp. 667-678. DOI 10.1007/s11094-022-02693-0.

KARAWYA, M. S., BALBAA, S. I. et KHAYYAL, S. E., 1973. Estimation of cardenolides in *Nerium oleander*. *Planta Medica*. février 1973. Vol. 23, n° 1, pp. 70-73. DOI 10.1055/s-0028-1099414.

KARRER, Walter, 1943. Über Hellebrin, ein krystallisiertes Glykosid aus Radix *Hellebori nigri*. *Helvetica Chimica Acta*. 1943. Vol. 26, n° 5, pp. 1353-1367. DOI 10.1002/hlca.19430260509.

KEREK, Francisc. Boicil, a new and very efficient antialgic, spasmolytic, and blood vessel regulating drug obtained from the plant *Helleborus*. In : *Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Nat. Prod.* 1981. p. 22-37.

KERHARO, Joseph et BOUQUET, Armand. *Plantes médicinales et toxiques de la Côte-d'Ivoire*, Haute-Volta. Vigot, 1950.

KETCHUM, Raymond E. B., RITHNER, Christopher D., QIU, Deyou, KIM, You Sun, WILLIAMS, Robert M. et CROTEAU, Rodney B., 2003. *Taxus* metabolomics: methyl jasmonate preferentially induces production of taxoids oxygenated at C-13 in *Taxus x media* cell cultures. *Phytochemistry*. 1 mars 2003. Vol. 62, n° 6, pp. 901-909. DOI 10.1016/S0031-9422(02)00711-2.

KHAN, Mahmood, PATIL, Paragouda et SHOBHA, J, 2004. Influence of *Bryophyllum pinnatum* (Lim.) Leaf Extract on Wound Healing in Albino Rats. *Journal of Natural Remedies*. 1 janvier 2004. Vol. 4. DOI 10.18311/jnr/2004/380.

KHANIN, V. A., MOISEEV, O. O., BABKINA, A. Ye, KOTENKO, O. M. et KOTOV, A. G., 2016. Development of the new approach to quality control of extracts of the plant raw material on the example of *Convallaria majalis*. *News of Pharmacy*. 13 juin 2016. N° 2(86), pp. 24-27. DOI 10.24959/nphj.16.2126.

- KIMURA, Michiya, TOHMA, Masahiko et YOSHIZAWA, Itsuo, 1968. Constituents of *Convallaria*. XI. On the Structure of Convallasaponin-D. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 25 juillet 1968. Vol. 16, n° 7, pp. 1228-1234. DOI 10.1248/cpb.16.1228.
- KIMURA, Michiya, TOHMA, Masahiko, YOSHIZAWA, Itsuo et FUJINO, Akiharu, 1968. Constituents of *Convallaria*. XII. Convallasaponin-E : Diosgenin Triarabinoside. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 25 novembre 1968. Vol. 16, n° 11, pp. 2191-2194. DOI 10.1248/cpb.16.2191.
- KINGSBURY, John M., 1964. Poisonous Plants of the United States and Canada. *Soil Science*. novembre 1964. Vol. 98, n° 5, pp. 349.
- KINGSTON, David G I et NEWMAN, David J, 2007. Taxoids: cancer-fighting compounds from nature. *Current opinion in drug discovery & development*. 1 mars 2007. Vol. 10, n° 2, pp. 130-144.
- KIRAN, Chaudhary et PRASAD, D. N. A review on: *Nerium oleander* Linn.(Kaner). *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 2014, vol. 6, no 3, p. 593-597.
- KNIGHT, AP et WALTER, RG, 2002. Plants affecting the cardiovascular system. *A Guide to Plant Poisoning of Animals in North America*. 17 septembre 2002.
- KO, Meehyun, CHANG, Soo Young, BYUN, Soo Young, IANEVSKI, Aleksandr, CHOI, Inhee, PHAM HUNG D'ALEXANDRY D'ORENGIANI, Anne-Laure, RAVLO, Erlend, WANG, Wei, BJORAS, Magnar, KAINOV, Denis, SHUM, David, MIN, Jin-Young et WINDISH, Marc, 2021. Screening of FDA-Approved Drugs Using a MERS-CoV Clinical Isolate from South Korea Identifies Potential Therapeutic Options for COVID-19. *Viruses*. 2021. Vol. 13, n° 4, pp. 651.
- KOLLMANN, J., COOMES, D. A. et WHITE, S. M., 1998. Consistencies in post-dispersal seed predation of temperate fleshy-fruited species among seasons, years and sites. *Functional Ecology*. 1998. Vol. 12, n° 4, pp. 683-690. DOI 10.1046/j.1365-2435.1998.00239.x.
- KOMETIANI, Peter, LIU, Lijun et ASKARI, Amir, 2005. *Digitalis*-induced signaling by Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in human breast cancer cells. *Molecular Pharmacology*. mars 2005. Vol. 67, n° 3, pp. 929-936. DOI 10.1124/mol.104.007302.
- KOPP, Bridgitte, KRENN, Liselotte, DRAXLER, Margit, HOYER, Andreas, TERKOLA, Robert, VALLASTER, Petra et ROBIEN, Wolfgang, 1996. Bufadienolides from *Urginea maritima* from Egypt. *Phytochemistry*. 1 mai 1996. Vol. 42, n° 2, pp. 513-522. DOI 10.1016/0031-9422(95)00876-4.
- KOPP, Brigitte, KRENN, Liselotte, KUBELKAQA, Erika et KUBELKA, Wolfgang, 1992. Cardenolides from *Adonis aestivalis*. *Phytochemistry*. 1 septembre 1992. Vol. 31, n° 9, pp. 3195-3198. DOI 10.1016/0031-9422(92)83473-C.
- KOSINKI I., GALERA H., CHWEDORZEWSKA K.J., 2009. The morphological variability of *Convallaria majalis* L. in natural and cultivated populations in three regions of Poland. *Polish journal of ecology*. 2009. Vol. 57, n°3, pp. 473-482.
- KOVALKOVIČOVÁ, Natália, ŠUTIÁKOVÁ, Irena, PISTL, Juraj et ŠUTIÁK, Václav, 2009. Some food toxic for pets. *Interdisciplinary Toxicology*. 1 septembre 2009. Vol. 2, n° 3, pp. 169-176.
- KRAUZE-BARANOWSKA, Mirosława, 2004. Flavonoids from the Genus *Taxus*. *Zeitschrift für Naturforschung*. 1 février 2004. Vol. 59, n° 1-2, pp. 43-47. DOI 10.1515/znc-2004-1-210.

KRENN, L., KOPP, B. et KUBELKA, W., 1989. Content and Composition of Bufadienolides in Species of the *Urginea maritima* Aggregate. *Planta Medica*. décembre 1989. Vol. 55, n° 7, pp. 624-624. DOI 10.1055/s-2006-962186.

KRENN, L., SCHLIFERNER, L., STIMPFL, T. et KOPP, B., 1996. A new HPLC method for the quantification of cardenolides in *Convallaria majalis* L. A new HPLC method for the quantification of cardenolides in *Convallaria majalis* L. 1996. Vol. 51, n° 11, pp. 906-909.

KUBO, Satoshi, KURODA, Minpei, MATSUO, Yukiko, MASATANI, Daichi, SAKAGAMI, Hiroshi et MIMAKI, Yoshihiro, 2012. New Cardenolides from the Seeds of *Adonis aestivalis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2012. Vol. 60, n° 10, pp. 1275-1282. DOI 10.1248/cpb.c12-00489.

KUCHARZ, Eugeniusz Józef, 2003. Application of avocado/soybean unsaponifiable mixtures (piasclédine) in treatment of patients with osteoarthritis. *Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja*. 1 avril 2003. Vol. 5, n° 2, pp. 248-251.

KUMAR, Sanjeev, MAHDI, Haider, BRYANT, Christopher, SHAH, Jay P, GARG, Gunjal et MUNKARAH, Adnan, 2010. Clinical trials and progress with paclitaxel in ovarian cancer. *International Journal of Women's Health*. 19 novembre 2010. Vol. 2, pp. 411-427. DOI 10.2147/IJWH.S7012.

KUMARASAMY, Y., COX, P. J., JASPARS, M., NAHAR, L., WILCOCK, C. C. et SARKER, S. D., 2003. Biological activity of *Euonymus europaeus*. *Fitoterapia*. 1 avril 2003. Vol. 74, n° 3, pp. 305-307. DOI 10.1016/S0367-326X(03)00022-4.

KUMMER DH. Vergiftungen bei pferden durch *Adonis* in luzerneheu (poisonings in horses with *Adonis*-contaminated alfalfa hay). *Tierarztl Umsch*, 7, 1952, 430–431.

LACAILLE-DUBOIS, M. A. et WAGNER, H., 2000. Bioactive saponins from plants: An update. In : ATTA-UR-RAHMAN (éd.), *Studies in Natural Products Chemistry* [en ligne]. Elsevier. pp. 633-687. Bioactive Natural Products (Part B). [Consulté le 11 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572599500800150>

LACAILLE-DUBOIS, M.A. et WAGNER, H., 1996. A review of the biological and pharmacological activities of saponins. *Phytomedicine*. mars 1996. Vol. 2, n° 4, pp. 363-386.

LACAILLE-DUBOIS, Marie-Aleth, 2005. Bioactive saponins with cancer related and immunomodulatory activity: Recent developments. In : ATTA-UR-RAHMAN (éd.), *Studies in Natural Products Chemistry* [en ligne]. Elsevier. pp. 209-246. Bioactive Natural Products (Part L). [Consulté le 11 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572599505800572>

LACASSIE, E., MARQUET, P., GAULIER, J.-M., LACHÂTRE, G. et MARTIN-DUPONT, S., 2000. A Non-fatal Case of Intoxication with Foxglove, Documented by Means of Liquid Chromatography-Electrospray-Mass Spectrometry. *Journal of Forensic Sciences*. 1 septembre 2000. Vol. 45, n° 5, pp. 1154-1158. DOI 10.1520/JFS14845J.

LAHSISSENE, H., KAHOUADJI, A., TIJANE, M. et HSEINI, S., 2009. Catalogue of medicinal plants used in the region Zaer (Western Morocco). *Lejeunia* [en ligne]. 2009. N° No.186. [Consulté le 10 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20103040931>

- LALONDE, Richard L, DESHPANDE, Ravi, HAMILTON, Philip P, MCLEAN, William M et GREENWAY, Donald C, 1985. Acceleration of digoxin clearance by activated charcoal. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1985. Vol. 37, n° 4, pp. 367-371. DOI 10.1038/clpt.1985.55.
- LAMMINPÄÄ, A. et KINOS, M., 1996. Plant poisonings in children. *Human & Experimental Toxicology*. mars 1996. Vol. 15, n° 3, pp. 245-249. DOI 10.1177/096032719601500310.
- LAPOSTOLLE, F., 2013. Intoxications digitales. In : BAUD, Frédéric, HANTSON, Philippe et THABET, Hafedh (éd.), *Intoxications aiguës* [en ligne]. Paris : Springer. pp. 149-159. Références en réanimation. Collection de la SRLF. [Consulté le 31 octobre 2023]. ISBN 978-2-8178-0301-2. Disponible à l'adresse : [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0301-2\\_10](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0301-2_10)
- LARRE, Isabel, LAZARO, Amparo, CONTRERAS, Ruben G., BALDA, Maria S., MATTER, Karl, FLORES-MALDONADO, Catalina, PONCE, Arturo, FLORES-BENITEZ, David, RINCON-HEREDIA, Ruth, PADILLA-BENAVIDES, Teresita, CASTILLO, Aída, SHOSHANI, Liora et CEREJIDO, Marcelino, 2010. Ouabain modulates epithelial cell tight junction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 22 juin 2010. Vol. 107, n° 25, pp. 11387-11392. DOI 10.1073/pnas.1000500107.
- LATEEF, Tooba, RUKASH, Hafsa, BIBI, Faiza, AZMI, Muhammad Bilal et QURESHI, Shamim Akhtar, 2010. Effect of *Convallaria majalis* on Kidney Function. *Journal of the Dow University of Health Sciences (JDUHS)*. 12 décembre 2010. Vol. 4, n° 3, pp. 94-97.
- LECLERCQ, Gilbert, 2005. Défibrillation et entraînement électrosystolique externe. *La revue des SAMU*, pp. 371-373.
- LE COUTEUR, David G et FISHER, Alex A, 2002. Chronic and criminal administration of *Nerium oleander*. *Journal of toxicology Clinical toxicology*. 1 janvier 2002. Vol. 40, n° 4, pp. 523-524.
- LEE, J. Y., WOO, E. et KANG, K. W., 2006. Screening of new chemopreventive compounds from *Digitalis purpurea*. *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 avril 2006. Vol. 61, n° 4, pp. 356-358.
- LERI, Manuela, SCUTO, Maria, ONTARIO, Maria Laura, CALABRESE, Vittorio, CALABRESE, Edward J., BUCCIANINI, Monica et STEFANI, Massimo, 2020. Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. janvier 2020. Vol. 21, n° 4, pp. 1250. DOI 10.3390/ijms21041250.
- LIANG, Man, CAI, Ting, TIAN, Jiang, QU, Weikai et XIE, Zi-Jian, 2006. Functional characterization of Src-interacting Na/K-ATPase using RNA interference assay. *The Journal of Biological Chemistry*. 14 juillet 2006. Vol. 281, n° 28, pp. 19709-19719. DOI 10.1074/jbc.M512240200.
- LIEDTKE, S, LORCH, E., GOEDINGS, P. et WICHTL, M., 1997. Isolierung von  $\beta$ -Ecdyson und Macranthosid I aus Wurzeln und Rhizomen von *Helleborus niger* subsp. *niger* (Ranunculaceae). *Isolierung von  $\beta$ -Ecdyson und Macranthosid I aus Wurzeln und Rhizomen von Helleborus niger subsp. niger (Ranunculaceae)*. 1997. Vol. 52, n° 12, pp. 964-965.
- LIMA, C. R., VASCONCELOS, C. F. B., COSTA-SILVA, J. H., MARANHÃO, C. A., COSTA, J., BATISTA, T. M., CARNEIRO, E. M., SOARES, L. A. L., FERREIRA, F. et WANDERLEY, A. G., 2012. Anti-diabetic activity of extract from *Persea americana* Mill. leaf via the activation of protein kinase B (PKB/Akt) in

streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 7 mai 2012. Vol. 141, n° 1, pp. 517-525. DOI 10.1016/j.jep.2012.03.026.

LIN, Chun-chi, YANG, Chen-chang, PHUA, Dong-haur, DENG, Jou-fang et LU, Li-Hua, 2010. An Outbreak of Foxglove Leaf Poisoning - ScienceDirect. [en ligne]. 2010. [Consulté le 28 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1726490110700095>

LINDHOLM, Petra, GULLBO, Joachim, CLAESON, Per, GORANSSON, Ulf, JOHANSSON, Senia, BACKLUND, Anders, LARSSON, Rolf et BOHLIN, Lars, 2002. Selective Cytotoxicity Evaluation in Anticancer Drug Screening of Fractionated Plant Extracts. *Journal of Biomolecular Screening*. 1 août 2002. Vol. 7, n° 4, pp. 333-340. DOI 10.1177/108705710200700405.

LIP, G. Y., METCALFE, M. J. et DUNN, F. G., 1993. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. *Postgraduate Medical Journal*. mai 1993. Vol. 69, n° 811, pp. 337-339. DOI 10.1136/pgmj.69.811.337.

LIST, Paul Heinz, 1979. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. (No Title) [en ligne]. 1979. [Consulté le 14 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130007889660236948>

LICHTI, H., VON WARTBURG, A., et RENZ, J. Altoside, a cardioactive glycoside from *Urginea altissima*. *Planta Med*, 1959, vol. 7, p. 451-455.

LIU, Lijun, ABRAMOWITZ, Joel, ASKARI, Amir et ALLEN, Julius C., 2004. Role of caveolae in ouabain-induced proliferation of cultured vascular smooth muscle cells of the synthetic phenotype. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. novembre 2004. Vol. 287, n° 5, pp. H2173-2182. DOI 10.1152/ajpheart.00352.2004.

LÖFFELHARDT, Wolfgang, KOPP, Brigitte et KUBELKA, Wolfgang, 1979. Intracellular distribution of cardiac glycosides in leaves of *Convallaria majalis*. *Phytochemistry*. 1 janvier 1979. Vol. 18, n° 8, pp. 1289-1291. DOI 10.1016/0031-9422(79)83009-5.

LÓPEZ-LÁZARO, Miguel, PEÑA, Nieves Palma de la, PASTOR, Nuria, MARTÍN-CORDERO, Carmen, NAVARRO, Eduardo, CORTÉS, Felipe, AYUSO, María Jesús et TORO, María Victoria, 2003. Anti-Tumour Activity of *Digitalis purpurea* L. subsp. *heywoodii*. *Planta Medica*. août 2003. Vol. 69, n° 8, pp. 701-704. DOI 10.1055/s-2003-42789.

LU, Qing-Yi, ARTEAGA, James R., ZHANG, Qifeng, HUERTA, Sergio, GO, Vay Liang W. et HEBER, David, 2005. Inhibition of prostate cancer cell growth by an avocado extract: role of lipid-soluble bioactive substances. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1 janvier 2005. Vol. 16, n° 1, pp. 23-30. DOI 10.1016/j.jnutbio.2004.08.003.

MAGALDI, S., MATA-ESSAYAG, S., HARTUNG DE CAPRILES, C., PEREZ, C., COLELLA, M. T., OLAIZOLA, Carolina et ONTIVEROS, Yudith, 2004. Well diffusion for antifungal susceptibility testing. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. janvier 2004. Vol. 8, n° 1, pp. 39-45. DOI 10.1016/j.ijid.2003.03.002.

MAHAM, Masoud et SARRAFZADEH-REZAEI, Farshid, 2014. Cardiovascular effects of *Adonis aestivalis* in anesthetized sheep. *Veterinary Research Forum: An International Quarterly Journal*. 2014. Vol. 5, n° 3, pp. 193-199.



- MAHMOED, Mohamed Y et REZQ, Amr A, 2013. Hepatoprotective Effect of Avocado Fruits Against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Damage in Male Rats. *World Applied Sciences Journal*. 2013. Vol. 21, n° 10, pp. 1445-1452. DOI 10.5829/idosi.wasj.2013.21.10.72160.
- MAIOR, Maria Cornelia et DOBROTĂ, Cristina, 2013. Natural compounds with important medical potential found in *Helleborus* sp. *Central European Journal of Biology*. 1 mars 2013. Vol. 8, n° 3, pp. 272-285. DOI 10.2478/s11535-013-0129-x.
- MAJINDA, Runner R. T., WAIGH, Roger D. et WATERMAN, Peter G., 1997. Bufadienolides and Other Constituents of *Urginea sanguinea*. *Planta Medica*. avril 1997. Vol. 63, n° 2, pp. 188-190. DOI 10.1055/s-2006-957644.
- MAKHLOUF, M. Quelques monocotylédones et dicotylédones toxiques en Tunisie. 1978. Thèse de doctorat. These Doct Vet, Toulouse, France.
- MALEŠ, Željko et MEDIĆ-ŠARIĆ, Marica, 2001. Optimization of TLC analysis of flavonoids and phenolic acids of *Helleborus atrorubens* Waldst. et Kit. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1 janvier 2001. Vol. 24, n° 3, pp. 353-359. DOI 10.1016/S0731-7085(00)00455-6.
- MAMMADOV, Ramazan, MAKASCI, AFACAN AYSE, UYSAL, DEMIR DERYA, et al. Determination of antioxidant activities of different *Urginea maritima* (L.) Baker plant extracts. 2010.
- MAOKA, Takashi, ETOH, Tetsuji, KISHIMOTO, Sanae et SAKATA, Syusaku, 2011. Carotenoids and Their Fatty Acid Esters in the Petals of *Adonis aestivalis*. *Journal of Oleo Science*. 2011. Vol. 60, n° 2, pp. 47-52. DOI 10.5650/jos.60.47.
- MARES, Donatella, 1987. Antimicrobial activity of protoanemonin, a lactone from ranunculaceous plants. *Mycopathologia*. 1 juin 1987. Vol. 98, n° 3, pp. 133-140. DOI 10.1007/BF00437648.
- MARTINY, Sabrena Saluk, PHELPS, Stephanie J. et MASSEY, Kenneth L., 1988. Treatment of severe digitalis intoxication with digoxin-specific antibody fragments: A clinical review. *Critical Care Medicine*. juin 1988. Vol. 16, n° 6, pp. 629.
- MARYAM, Amara, MEHMOOD, Tahir, ZHANG, He, LI, Yongming, KHAN, Muhammad et MA, Tonghui, 2017. Alantolactone induces apoptosis, promotes STAT3 glutathionylation and enhances chemosensitivity of A549 lung adenocarcinoma cells to doxorubicin via oxidative stress. *Scientific Reports*. 24 juillet 2017. Vol. 7, n° 1, pp. 6242. DOI 10.1038/s41598-017-06535-y.
- MATELOT, David, 2015. *Limits of cardiovascular adaptations in endurance athletes*.
- MATSUO, Yukiko, SHINODA, Daisuke, NAKAMARU, Aina, KAMOHARA, Kuni, SAKAGAMI, Hiroshi et MIMAKI, Yoshihiro, 2017. Steroidal Glycosides from *Convallaria majalis* Whole Plants and Their Cytotoxic Activity. *International Journal of Molecular Sciences*. novembre 2017. Vol. 18, n° 11, pp. 2358. DOI 10.3390/ijms18112358.
- MCCONKEY, David J., LIN, Yun, NUTT, Leta K., OZEL, Huseyin Z. et NEWMAN, Robert A., 2000. Cardiac Glycosides Stimulate Ca<sup>2+</sup> Increases and Apoptosis in Androgen-independent, Metastatic Human Prostate Adenocarcinoma Cells. *Cancer Research*. 15 juillet 2000. Vol. 60, n° 14, pp. 3807-3812.

- MCKENZIE, R A et DUNSTER, P J, 1986. Hearts and flowers: *Bryophyllum* poisoning of cattle. *Australian Veterinary Journal*. 1986. Vol. 63, n° 7, pp. 222-227. DOI 10.1111/j.1751-0813.1986.tb03000.x.
- MCKENZIE, Ra et BROWN, Op, 1991. Avocado (*Persea americana*) poisoning of horses. *Australian Veterinary Journal*. 1991. Vol. 68, n° 2, pp. 77-78. DOI 10.1111/j.1751-0813.1991.tb03147.x.
- MCVANN, A, HAVLIK, I, JOUBERT, Pieter et MONTEAGUDO, F.S.E., 1992. Cardiac glycoside poisoning involving deaths from traditional medicines. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1 mars 1992. Vol. 81, pp. 139-41.
- MEENA, S. S. et MARIAPPAN, V. Effect of plant products on seed borne mycoflora of sorghum. *Madras Journal of Agriculture*, 1993, vol. 80, p. 383-387.
- MÉGARBANE, B, BENYAMINA, M et BAUD, F, 2002. Immunothérapie spécifique antidigitalique. *Réanimation*. 1 novembre 2002. Vol. 11, n° 7, pp. 540-547. DOI 10.1016/S1624-0693(02)00291-8.
- MÉGARBANE, B., DONETTI, L., BLANC, T., CHÉRON, G. et JACOBS, F., 2006. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Reanimation*. 2006. Vol. 5, n° 15, pp. 332-342. DOI 10.1016/j.reaurg.2006.07.006.
- MENDONÇA, Fábio S., NASCIMENTO, Naiara C. F., ALMEIDA, Valdir M., BRAGA, Thaiza C., RIBEIRO, Daniele P., CHAVES, Hisadora A. S., SILVA FILHO, Givaldo B. et RIET-CORREA, Franklin, 2018. An outbreak of poisoning by *Kalanchoe blossfeldiana* in cattle in northeastern Brazil. *Tropical Animal Health and Production*. mars 2018. Vol. 50, n° 3, pp. 693-696. DOI 10.1007/s11250-017-1465-7.
- MENG, Yanhui, WHITING, Pensri, SIK, Vladimir, REES, Huw et DINAN, Laurence, 2001. Ecdysteroids and bufadienolides from *Helleborus torquatus* (*Ranunculaceae*). *Phytochemistry*. juin 2001. Vol. 57, n° 3, pp. 401-407.
- MENKOVIĆ, N., ŠAVIKIN, K., TASIĆ, S., ZDUNIĆ, G., STEŠEVIĆ, D., MILOSAVLJEVIĆ, S. et VINCEK, D., 2011. Ethnobotanical study on traditional uses of wild medicinal plants in Prokletije Mountains (Montenegro). *Journal of Ethnopharmacology*. 7 janvier 2011. Vol. 133, n° 1, pp. 97-107. DOI 10.1016/j.jep.2010.09.008.
- MERZEK, Jaklin L., MAHMOUD, Shereen M., ABDEL-HAMID, Ayman K., ALHADY, Kawther A. et ABDYOU, Rania H., 2022. Toxicological Studies on the Sinai Plant *Urginea maritima* (Scilla) in Wistar Albino Rats. *Suez Canal Veterinary Medical Journal. SCVMJ*. 31 décembre 2022. Vol. 27, n° 2, pp. 333-351. DOI 10.21608/scvmj.2022.281483.
- MIDDLETON, William S. et CHEN, K.K., 1936. Clinical results from oral administration of thevetin, a cardiac glucoside. *American Heart Journal*. 1936. Vol. 11, n° 1, pp. 75-88.
- MILLER, Paul H., 1969. Efficacy of Atropine in the Treatment of Digitalis Induced A-V Block. *Diseases of the Chest*. 1 septembre 1969. Vol. 56, n° 3, pp. 229-230. DOI 10.1378/chest.56.3.229.
- MIMAKI, Yoshihiro, WATANABE, Kazuki, SAKUMA, Chiseko, SAKAGAMI, Hiroshi et SASHIDA, Yutaka, 2003. Novel Polyoxygenated Spirostanol Glycosides from the Rhizomes of *Helleborus orientalis*. *Helvetica Chimica Acta*. 2003. Vol. 86, n° 2, pp. 398-407. DOI 10.1002/hlca.200390040.

- MINAKATA, Hiroyuki, KOMURA, Hajime, NAKANISHI, Koji et KADA, Tsuneo, 1983. Protoanemonin, an antimutagen isolated from plants. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1 mars 1983. Vol. 116, n° 3, pp. 317-322. DOI 10.1016/0165-1218(83)90069-1.
- MISRA, S. B. et DIXIT, S. N., 1980. Antifungal Principle of *Ranunculus sceleratus*. *Economic Botany*. 1980. Vol. 34, n° 4, pp. 362-367.
- MITROKOTSA, D., MITAKU, S., DEMETZOS, C., HARVALA, C., MENTIS, A., PEREZ, S. et KOKKINOPOULOS, D., 1993. Bioactive Compounds from the Buds of *Platanus orientalis* and Isolation of a New Kaempferol Glycoside. *Planta Medica*. décembre 1993. Vol. 59, n° 6, pp. 517-520. DOI 10.1055/s-2006-959751.
- MOHADJERANI, Maryam, TAVAKOLI, Rahmatollah et HOSSEINZADEH, Rahman, 2014. Fatty acid composition, antioxidant and antibacterial activities of *Adonis wolgensis* L. extract. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2014. Vol. 4, n° 1, pp. 24-30.
- MOÏSE, N.S., 1999. Pacemaker therapy. *Textbook of canine and feline cardiology*. 1999. pp. 400-425.
- MONSARRAT, B, ALVINERIE, P, WRIGHT, M, DUBOIS, J, GUÉRITTE-VOEGELEIN, F, GUÉNARD, D, DONEHOWER, R C et ROWINSKY, E K, 1993. Hepatic metabolism and biliary excretion of *Taxol* in rats and humans. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 1 janvier 1993. N° 15, pp. 39-46.
- MONZANI, Valter, ROVELLINI, Angelo, SCHINCO, Giuseppina et RAMPOLDI, Erica, 1997. Acute Oleander Poisoning After a Self-Prepared Tisane (Letter). *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1 janvier 1997. Vol. 35, n° 6, pp. 667-668. DOI 10.3109/15563659709001252.
- MORIARTY, Robert M., ROMAIN, C. R., KARLE, I. L. et KARLE, J., 2002. The Structure of Anemonin. *ACS Publications*. 1 mai 2002. Vol. 87, n° 14, pp. 3251-3252. DOI 10.1021/ja01092a047. world
- MOXLEY, R. A., SCHNEIDER, N. R., STEINEGGER, D. H. et CARLSON, M. P., 1989. Apparent toxicosis associated with lily-of-the-valley (*Convallaria majalis*) ingestion in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 1989. Vol. 195, n° 4, pp. 485-487.
- MUHR, Petra, KEREK, Franz, DREVENY, Dieter, LIKUSSAR, Werner et SCHUBERT-ZSILAVECZ, Manfred, 1995. The structure of hellebrin. *Liebigs Annalen*. 1995. Vol. 1995, n° 2, pp. 443-444. DOI 10.1002/jlac.199519950257.
- MULABAGAL, Vanisree et TSAY, Hsin-Sheng, 2004. Plant Cell Cultures - An Alternative and Efficient Source for the Production of Biologically Important Secondary Metabolites. *International Journal of Applied Science and Engineering*. 2004. Vol. 2, n° 1, pp. 29-48. DOI 10.6703/IJASE.2004.2(1).29.
- MULAS, Maurizio, PERINU, Barbara et FRANCESCONI, Ana Helena Dias, 2002. Evaluation of Spontaneous Oleander ( *Nerium oleander* L.) as a Medicinal Plant. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*. 25 septembre 2002. Vol. 9, n° 2-3, pp. 121-125. DOI 10.1300/J044v09n02\_17.
- MURRAY L, DALEY F, LITTLE M, CADOGAN M., *Toxicology handbook*. 2nd ed. Sydney: Elsevier; 2011.
- MUZASHVILI, T. S., BENIDZE, M. M., SKHIRTADZE, A. V. et SULAKVELIDZE, Ts. P., 2006. Steroidal sapogenins from subterranean organs of *Helleborus caucasicus*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1 septembre 2006. Vol. 42, n° 5, pp. 613-613. DOI 10.1007/s10600-006-0230-3.

MUZASHVILI, Tamar, PERRONE, Angela, NAPOLITANO, Assunta, KEMERTELIDZE, Ether, PIZZA, Cosimo et PIACENTE, Sonia, 2011. Caucasicosides E–M, furostanol glycosides from *Helleborus caucasicus*. *Phytochemistry*. 1 décembre 2011. Vol. 72, n° 17, pp. 2180-2188. DOI 10.1016/j.phytochem.2011.08.008.

MUZITANO, Michelle F., TINOCO, Luzineide W., GUETTE, Catherine, KAISER, Carlos R., ROSSI-BERGMANN, Bartira et COSTA, Sônia S., 2006. The antileishmanial activity assessment of unusual flavonoids from *Kalanchoe pinnata*. *Phytochemistry*. 1 septembre 2006. Vol. 67, n° 18, pp. 2071-2077. DOI 10.1016/j.phytochem.2006.06.027.

MWAFY, Saleh et YASSIN, Maged, 2011. Antidiabetic activity evaluation of glimepiride and *Nerium oleander* extract on insulin, glucose levels and some liver enzymes activities in experimental diabetic rat model. [en ligne]. 2011. [Consulté le 13 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <http://dspace.alazhar.edu.ps/xmlui/handle/123456789/496>

NASSIS, C Z, HAEBISCH, E M et GIESBRECHT, A M, 1992. Antihistamine activity of *Bryophyllum calycinum*. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1 janvier 1992. Vol. 25, n° 9, pp. 929-936.

NAVARRO, E, ALONSO, P, ALONSO, S, TRUJILLO, J, PÉREZ, C, TORO, MV et AYUSO, MJ, 2000. Cardiovascular activity of a methanolic extract of *Digitalis purpurea* spp. heywoodii. [en ligne]. 2000. [Consulté le 25 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874100001756>

NAVEL, E.; NERMAN, M.J.; SABO, E.; NEEMAN, E. Defatted Avocado pulp reduced body weight and total hepatic fat but increased plasma cholesterol in male rats fed diets with cholesterol. *J. Nutr.* **2002**, *131*, 2015–2018.

NAWAZ, Zahid, KHALID, Hafiza Naila, SAJID, Anam, ARSHED, Faiza, AHMED, Ejaz, SHARIF, Ahsan, KHAN, Iqra Haider, JAVAID, Arshad et SAJID, Arfaa, 2023. A new bioactive steroid isolated from *Nerium oleander* L. *INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY*. 2023.

NEAMTU, G., TAMAS, V., et BODEA, C. Die Carotinoide aus einigen Adonis-arten. *REVUE ROUMAINE DE BIOCHIMIE*, 1966, vol. 3, no 3, p. 305-&.

NEDELICHEVA, Anely, DOGAN, Yunus, OBRATOV-PETKOVIC, Dragica et PADURE, Ioana M., 2011. The Traditional Use of Plants for Handicrafts in Southeastern Europe. *Human Ecology*. 1 décembre 2011. Vol. 39, n° 6, pp. 813-828. DOI 10.1007/s10745-011-9432-9.

NEGI, J. S., BISHT, V. K., BHANDARI, A. K. et SUNDRIYAL, R. C., 2012. Determination of mineral contents of *Digitalis purpurea* L. and *Digitalis lanata* Ehrh. *Journal of soil science and plant nutrition*. septembre 2012. Vol. 12, n° 3, pp. 463-470. DOI 10.4067/S0718-95162012005000008.

NEJATBAKSH, Fatemeh, KAREGAR-BORZI, Hossein, AMIN, Gholamreza, ESLAMINEJAD, Alireza, HOSSEINI, Mostafa, BOZORGI, Mahbubeh et GHARABAGHI, Mehrnaz Asadi, 2017. Squill Oxymel, a traditional formulation from *Drimia Maritima* (L.) Stearn, as an add-on treatment in patients with moderate to severe persistent asthma: A pilot, triple-blind, randomized clinical trial. *Journal of Ethnopharmacology*. janvier 2017. Vol. 196, pp. 186-192. DOI 10.1016/j.jep.2016.12.032.

- NEWMAN, Robert A., YANG, Peiying, PAWLUS, Alison D. et BLOCK, Keith I., 2008. Cardiac glycosides as novel cancer therapeutic agents. *Molecular Interventions*. février 2008. Vol. 8, n° 1, pp. 36-49. DOI 10.1124/mi.8.1.8.
- NICOLESCU, Florica, IONESCU, Cristian, MILU, Gabriela, NI, Mihai et GÎRD, Cerasela Elena, 2014. Extraction of Hellebrigenin 3-acetate from Hellebori rhizomes (*Helleborus niger* L. ssp. Niger). . 2014. Vol. 62.
- NIELSEN, Allan Holm, OLSEN, Carl Erik et MØLLER, Birger Lindberg, 2005. Flavonoids in flowers of 16 *Kalanchoë blossfeldiana* varieties. *Phytochemistry*. 1 décembre 2005. Vol. 66, n° 24, pp. 2829-2835. DOI 10.1016/j.phytochem.2005.09.041.
- NIMRI, Laila F., MEQDAM, M.M. et ALKOFABI, A., 1999. Antibacterial Activity of Jordanian Medicinal Plants. *Pharmaceutical Biology*. 1 janvier 1999. Vol. 37, n° 3, pp. 196-201. DOI 10.1076/phbi.37.3.196.6308.
- NOBLE, H. M., SIDEBOTTOM, P. J., LANE, S. J. et O'NEILL, M. J., 1990. GR95647X: A Novel Euglobal with Antibacterial Properties. *Planta Medica*. décembre 1990. Vol. 56, n° 6, pp. 647-647. DOI 10.1055/s-2006-961297.
- NORA, Matthew, ELSNER, Gregory, PURDY, Caryn et ZIPES, Douglas P., 1993. Wide QRS Rhythm Due to Taxine Toxicity. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1993. Vol. 4, n° 1, pp. 59-61. DOI 10.1111/j.1540-8167.1993.tb01212.x.
- NUELEANU, Veturia-Ileana. The effect of the unspecific therapy with hellebore (*Helleborus purpurascens*) on young sheep. In : *Proceedings. Animal Husbandry*. 43rd Croatian and 3rd International Symposium on Agriculture, (18-21 February 2008, Opatija, Croatia). 2008. p. 791-794.
- OELRICHS, Peter B., NG, Jack C., SEAWRIGHT, Alan A., WARD, Annemarie, SCHÄFFELER, Lothar et MACLEOD, John K., 1995. Isolation and identification of a compound from avocado (*Persea americana*) leaves which causes necrosis of the acinar epithelium of the lactating mammary gland and the myocardium. *Natural Toxins*. 1995. Vol. 3, n° 5, pp. 344-349. DOI 10.1002/nt.2620030504.
- OFOKANSI, K. C., ESIMONE, C. O. et ANELE, C. R., 2005. Evaluation of the in vitro combined antibacterial effect of the leaf extracts of *Bryophyllum pinnatum* (Fam: *crassulaceae*) and *Ocimum gratissimum* (Fam: *labiatae*). *Plant Products Research Journal*. 2005. Vol. 9, pp. 23-27. DOI 10.4314/pprj.v9i1.35242.
- OJEWOLE, John A. O. et AMABEOKU, George J., 2006. Anticonvulsant effect of *Persea americana* Mill (*Lauraceae*) (Avocado) leaf aqueous extract in mice. *Phytotherapy Research*. 2006. Vol. 20, n° 8, pp. 696-700. DOI 10.1002/ptr.1940.
- OKWU, D. E. et JOSIAH, C., 2006. Evaluation of the chemical composition of two Nigerian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology*. 2006. Vol. 5, n° 4, pp. 357-361. DOI 10.4314/ajb.v5i4.
- ORTIZ, Daniel GUILLOT, LUMBRERAS, Emilio LAGUNA, LÓPEZ-PUJOL, Jordi, SÁEZ, Llorenç et PUCHE, Carles, 1988. *Kalanchoe × houghtonii* 'Garbí'. . ISSN. 1988.
- ORYAN, A., MAHAM, M., REZAKHANI, A. et MALEKI, M., 1996. Morphological Studies on Experimental Oleander Poisoning in Cattle. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 1996. Vol. 43, n° 1-10, pp. 625-634. DOI 10.1111/j.1439-0442.1996.tb00496.x.

- OSIBEMHE, M., IBRAHIM, M. et ONOAGBE, I. O., 2019. Anti-diabetic potential assessment of aqueous and ethanol extracts of arrow poison (*Strophanthus hispidus*) plant stem bark in Wistar male rats. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*. 13 mai 2019. Vol. 23, n° 4, pp. 603-609. DOI 10.4314/jasem.v23i4.4.
- OSTERLOH, John, HEROLD, Scott et POND, Susan, 1982. Oleander Interference in the Digoxin Radioimmunoassay in a Fatal Ingestion. *JAMA*. 1982. Vol. 247, n° 11, pp. 1596-1597.
- OWOLABI, Mbang A., JAJA, Smith I. et COKER, Herbert A. B., 2005. Vasorelaxant action of aqueous extract of the leaves of *Persea americana* on isolated thoracic rat aorta. *Fitoterapia*. 1 septembre 2005. Vol. 76, n° 6, pp. 567-573. DOI 10.1016/j.fitote.2005.04.020.
- OZEL, Huseyin Z., 1992. Extracts of nerium species, methods of preparation, and use therefore [en ligne]. US5135745A. 4 août 1992. [Consulté le 13 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://patents.google.com/patent/US5135745A/enUS07572848>
- PAEK, K. Y., CHAKRABARTY, Debasis et HAHN, E. J., 2005. Application of bioreactor systems for large scale production of horticultural and medicinal plants. In : HVOSLEF-EIDE, Anne Kathrine et PREIL, Walter (éd.), *Liquid Culture Systems for in vitro Plant Propagation* [en ligne]. Dordrecht : Springer Netherlands. pp. 95-116. [Consulté le 26 septembre 2023]. ISBN 978-1-4020-3200-4. Disponible à l'adresse : [https://doi.org/10.1007/1-4020-3200-5\\_6](https://doi.org/10.1007/1-4020-3200-5_6)
- PAL, Siddhartha et CHANDHURI, A. K. N., 1990. Anti-inflammatory action of *Bryophyllum pinnatum* leaf extract. *Fitoterapia*. 1990. Vol. 41, n° 6, pp. 527-533.
- PAMPLONA-ROGER, George, 2004. *Foods That Heal*. Review and Herald Pub Assoc. ISBN 978-0-8280-1864-7.
- PANTER, K E, MOLYNEUX, R J, SMART, R A, MITCHELL, L et HANSEN, S, 1993. English yew poisoning in 43 cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mai 1993. Vol. 202, n° 9, pp. 1476-1477.
- PANZERI, Claudia, BACIS, Giuseppe, FERRI, Francesco, RINALDI, Gabriele, PERSICO, Andrea, UBERTI, Francesca et RESTANI, Patrizia, 2010. Extracorporeal life support in a severe *Taxus baccata* poisoning. *Clinical Toxicology*. 1 juin 2010. Vol. 48, n° 5, pp. 463-465. DOI 10.3109/15563650.2010.487487.
- PARAMESHWAR, Pabba, RAO, Y. N., NAIK, V. V. et REDDY, S. H., 2011. Evaluation of antilithiatic activity of *Adonis aestivalis* Linn. in male Wister rats. *Der Pharmacia Lettre*. 2011. Vol. 3, n° 2, pp. 104-107.
- PASCUAL-VILLALOBOS, M. J. et FERNÁNDEZ, M., 1999. Insecticidal activity of ethanolic extracts of *Urginea maritima* (L.) Baker bulbs. *Industrial Crops and Products*. 1 septembre 1999. Vol. 10, n° 2, pp. 115-120. DOI 10.1016/S0926-6690(99)00015-1.
- PAUTAS, Éric, LOPEZ, Clara, GOURONNEC, Adeline, GRAVELAINE, Sophie, PEYRON, Isabelle et LAPOSTOLLE, Frédéric, 2012. Mise au point sur la prise en charge des intoxications digitales chez le sujet âgé À propos d'un cas traité par anticorps antidigitaliques. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 1 décembre 2012. Vol. 10, n° 4, pp. 355-363. DOI 10.1684/pnv.2012.0382.
- PERSICO, Andrea, BACIS, Giuseppe, UBERTI, Francesca, PANZERI, Claudia, DI LORENZO, Chiara, MORO, Enzo et RESTANI, Patrizia, 2011. Identification of Taxine Derivatives in Biological Fluids from a Patient

after Attempted Suicide by Ingestion of Yew (*Taxus baccata*) Leaves. *Journal of Analytical Toxicology*. 1 mai 2011. Vol. 35, n° 4, pp. 238-241. DOI 10.1093/anatox/35.4.238.

PIEKOS-MIRKOWA H., MIREK Z. 2003 – Atlas roślin chronionych [Atlas of protected plants] – Multico, Warszawa, 584 pp. (in Polish).

PIETSCH, J., OERTEL, R., TRAUTMANN, S., SCHULZ, K., KOPP, B. et DRESSLER, J., 2005. A non-fatal oleander poisoning. *International Journal of Legal Medicine*. 1 juillet 2005. Vol. 119, n° 4, pp. 236-240. DOI 10.1007/s00414-005-0548-6.

PIETSCH, J., SCHULZ, K., SCHMIDT, U., ANDRESEN, H., SCHWARZE, B. et DREBLER, J., 2007. A comparative study of five fatal cases of *Taxus* poisoning. *International Journal of Legal Medicine*. 1 septembre 2007. Vol. 121, n° 5, pp. 417-422. DOI 10.1007/s00414-006-0099-5.

PIGGOT, C.D., 1977. The scientific basis of practical conservation: aims and methods of conservation. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences* [en ligne]. 1 avril 1977. Vol. 197, n° 1126. [Consulté le 23 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspb.1977.0056>

PINCUS, Matthew, 2016. Management of digoxin toxicity. *Australian Prescriber*. février 2016. Vol. 39, n° 1, pp. 18-20. DOI 10.18773/austprescr.2016.006.

PLUMLEE, Konnie H., 2002. Plant hazards. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 1 mars 2002. Vol. 32, n° 2, pp. 383-395. DOI 10.1016/S0195-5616(01)00006-7.

POHL, Tracy, KOORBANALLY, Chantal, CROUCH, Neil R et MULHOLLAND, Dulcie A, 2001. Bufadienolides from *Drimys robusta* and *Urginea altissima* (Hyacinthaceae). *Phytochemistry*. 1 octobre 2001. Vol. 58, n° 4, pp. 557-561. DOI 10.1016/S0031-9422(01)00225-4.

POLLARD, Bette S., BLANCOI, Jorge C. et POLLARD, John R., 2020. Classical Drug Digitoxin Inhibits Influenza Cytokine Storm, With Implications for Covid-19 Therapy. *In Vivo*. 1 novembre 2020. Vol. 34, n° 6, pp. 3723-3730. DOI 10.21873/invivo.12221.

POPESCU, I, CAUDULLO, G et DE RIGO, D, 2016. *Euonymus europaeus* in Europe: distribution, habitat, usage and threats. *European Atlas of Forest Tree Species*. 2016.

POUJOL, Hélène, AHOND, Alain, AL MOURABIT, Ali, CHIARONI, Angèle, POUPAT, Christiane, RICHE, Claude et POTIER, Pierre, 1997. Taxoïdes: Nouveaux analogues du 7-déshydroxydocétaxel préparés à partir des alcaloïdes de l'If. *Tetrahedron*. 7 avril 1997. Vol. 53, n° 14, pp. 5169-5184. DOI 10.1016/S0040-4020(97)00180-4.

POUPAT, Christiane, AHOND, Alain et POTIER, Pierre, 1994. Nouveau Taxoïde Basique Isolé des Feuilles d'If, *Taxus baccata*: La 2-Désacétyltaxine A. *Journal of Natural Products*. octobre 1994. Vol. 57, n° 10, pp. 1468-1469. DOI 10.1021/np50112a023.

PRASSAS, Ioannis et DIAMANDIS, Eleftherios P., 2008. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides. *Nature Reviews. Drug Discovery*. novembre 2008. Vol. 7, n° 11, pp. 926-935. DOI 10.1038/nrd2682.

- PRIETO, Jose M., SICILIANO, Tiziana et BRACA, Alessandra, 2006. A new acylated quercetin glycoside and other secondary metabolites from *Helleborus foetidus*. *Fitoterapia*. 1 avril 2006. Vol. 77, n° 3, pp. 203-207. DOI 10.1016/j.fitote.2006.01.012.
- PUCHER, George W., ABRAHAMS, Marjorie D. et VICKERY, Hubert Bradford, 1948. The preparation of optically active isocitric acid from *Bryophyllum* leaf tissue. *Journal of Biological Chemistry*. 1 février 1948. Vol. 172, n° 2, pp. 579-588. DOI 10.1016/S0021-9258(19)52744-2.
- PUGLISI, S., SPECIALE, A., ACQUAVIVA, R., FERLITO, G., RAGUSA, S., DE PASQUALE, R. et IAUK, L., 2009. Antibacterial activity of *Helleborus bocconeii* Ten. subsp. siculus root extracts. *Journal of Ethnopharmacology*. 17 août 2009. Vol. 125, n° 1, pp. 175-177. DOI 10.1016/j.jep.2009.06.011.
- QUALTROCCHI, Umberto. CRC World Dictionary of Plant Names, Scientific Names, Eponyms, and Entomology. IV RZ. 2000.
- RABADIA, Jay, HIRANI, Umang, KARDANI, Divyash, et al. Hepatoprotective activity of aqueous extract of *digitalis purpurea* in carbon tetra chloride induced hepatotoxicity in albino rats. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol. 4, no 34, p. 64.
- RADENKOVA-SAEVA, J. et ATANASOV, P., 2014. Cardiac Glycoside Plants Self-Poisoning. *Acta Medica Bulgarica*. 1 juin 2014. Vol. 41, n° 1, pp. 99-104. DOI 10.2478/amb-2014-0013.
- RADFORD, Dorothy J., GILLIES, Andrew D., HINDS, John A. et DUFFY, Patrick, 1986. Naturally occurring cardiac glycosides. *Medical Journal of Australia*. 1986. Vol. 144, n° 10, pp. 540-544. DOI 10.5694/j.1326-5377.1986.tb112283.x.
- RADOSTITS, O.M., BLOODS, D.C. et GAY, C.C, 1993. Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses. [en ligne]. 1993. [Consulté le 4 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19942214281>
- RAHIMTOOLA, S. H. et TAK, T., 1996. The use of digitalis in heart failure. *Current Problems in Cardiology*. décembre 1996. Vol. 21, n° 12, pp. 781-853. DOI 10.1016/s0146-2806(96)80001-6.
- RAJAPAKSE, Senaka, 2009. Management of yellow oleander poisoning. *Clinical Toxicology*. 1 mars 2009. Vol. 47, n° 3, pp. 206-212. DOI 10.1080/15563650902824001.
- RAMOUTSAKI, Ioanna A, ASKITOPOULOU, Helen et KONSOLAKI, Eleni, 2002. Pain relief and sedation in Roman Byzantine texts: *Mandragoras officinarum*, *Hyoscyamos niger* and *Atropa belladonna*. *International Congress Series*. 1 décembre 2002. Vol. 1242, pp. 43-50. DOI 10.1016/S0531-5131(02)00699-4.
- RANA, Sonali, SINGH, Suneeta et BISHT, Anand, 2022. *Digitalis purpurea* L. : an overview on important medicinal plant. In : . pp. 190-194. ISBN 978-93-5509-366-0.
- RANADE, Shruti et THIAGARAJAN, P., 2015. A review on *Persea Americana* Mill. (Avocado)- Its fruit and oil. *International Journal of PharmTech Research*. 1 janvier 2015. Vol. 8, pp. 72-77.
- RAPHAËL, Maurice, RAPHAËL, Valérie et SAFRANO, Geoffroy, 2005. Y a-t-il une place pour le sulfate de magnésium en médecine d'urgence ? *Médecine thérapeutique*. 31 mai 2005. Vol. 11, n° 3, pp. 207-211.



RASHAN, Juay Jamil, FIEBIG, Heinz-Herbert et RASHAN, Farid Jamil, 2007. Method of preparing and using a cold extract from the leaves of *nerium oleander* [en ligne]. US20070154573A1. 5 juillet 2007. [Consulté le 13 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://patents.google.com/patent/US20070154573A1/enUS11533376>

RASHAN, Luay J., FRANKE, Katrin, KHINE, Myint Myint, KELTER, Gerhard, FIEBIG, Heinz H., NEUMANN, Joachim et WESSJOHANN, Ludger A., 2011. Characterization of the anticancer properties of monoglycosidic cardenolides isolated from *Nerium oleander* and *Streptocaulon tomentosum*. *Journal of Ethnopharmacology*. 12 avril 2011. Vol. 134, n° 3, pp. 781-788. DOI 10.1016/j.jep.2011.01.038.

REHMAN NENGROO, Zubair et RAUF, Abdul, 2020. *Inula racemosa* and *Digitalis purpurea* from Kashmir: Fatty acid composition, antioxidant, antibacterial activities, and functional group evaluation. *Flavour and Fragrance Journal*. 2020. Vol. 35, n° 6, pp. 653-665. DOI 10.1002/ffj.3604.

REISELL, P. et MANNINEN, V., 1982. Effect of Administration of Activated Charcoal and Fibre on Absorption, Excretion and Steady State Blood Levels of Digoxin and Digitoxin. Evidence for Intestinal Secretion of the Glycosides. *Acta Medica Scandinavica*. 1982. Vol. 212, n° S668, pp. 88-90. DOI 10.1111/j.0954-6820.1982.tb08527.x.

REPPAS, Gp, 1995. Bryophyllum pinnatum poisoning of cattle. *Australian Veterinary Journal*. 1995. Vol. 72, n° 11, pp. 425-427. DOI 10.1111/j.1751-0813.1995.tb06194.x.

RICH, Steven A, LIBERA, Joyce M et LOCKE, Robert J, 1993. Treatment of foxglove extract poisoning with digoxin-specific fab fragments. *Annals of Emergency Medicine*. 1 décembre 1993. Vol. 22, n° 12, pp. 1904-1907. DOI 10.1016/S0196-0644(05)80420-2.

ROBERTS, Darren, GALLAPATTHY, Gamini, DUNUWILLE, Asunga et CHAN, Betty S., 2015. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 27 octobre 2015. Vol. 81, n° 3, pp. 488-495.

ROBERTS, Darren M., GALLAPATTHY, Gamini, DUNUWILLE, Asunga et CHAN, Betty S., 2016. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016. Vol. 81, n° 3, pp. 488-495. DOI 10.1111/bcp.12814.

ROBERTS, Darren M, SOUTHCOTT, Emma, POTTER, Julia M, ROBERTS, Michael S, EDDLESTON, Michael et BUCKLEY, Nick A, 2006. Pharmacokinetics of digoxin cross-reacting substances in patients with acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning, including the effect of activated charcoal. *Therapeutic drug monitoring*. décembre 2006. Vol. 28, n° 6, pp. 784-792. DOI 10.1097/FTD.0b013e31802bfd69.

ROCA-PÉREZ, Luis, BOLUDA, Rafael, GAVIDIA, Isabel et PÉREZ-BERMÚDEZ, Pedro, 2004. Seasonal cardenolide production and Dop5 $\beta$ r gene expression in natural populations of *Digitalis obscura*. *Phytochemistry*. 1 juillet 2004. Vol. 65, n° 13, pp. 1869-1878. DOI 10.1016/j.phytochem.2004.05.004.

ROSSELLI, Sergio, MAGGIO, Antonella, BRUNO, Maurizio, SPADARO, Vivienne, FORMISANO, Carmen, IRACE, Carlo, MAFFETTONE, Carmen et MASCOLO, Nicola, 2009. Furostanol saponins and ecdysones with cytotoxic activity from *Helleborus bocconeii* ssp. *intermedius*. *Phytotherapy Research*. 2009. Vol. 23, n° 9, pp. 1243-1249. DOI 10.1002/ptr.2569.

- ROSSELLI, S., MAGGIO, A., FORMISANO, C., NAPOLITANO, F., SENATORE, F., SPADARO, V., BRUNO, M., 2007. Chemical composition and antibacterial activity of extracts of *Helleborus bocconei* Ten. Subsp. *Intermedius*. *Nat. Prod. Commun.* 2, 675- 679.
- ROSSI-BERGMANN, B., COSTA, S. S., BORGES, M. B. S., DA SILVA, S. A., NOLETO, G. R., SOUZA, M. L. M. et MORAES, V. L. G., 1994. Immunosuppressive effect of the aqueous extract of *Kalanchoe pinnata* in mice. *Phytotherapy Research*. 1994. Vol. 8, n° 7, pp. 399-402. DOI 10.1002/ptr.2650080704.
- ROUGIER, G et BENELLI, C, 1953. Diuretic effect of potable extract of *Nerium oleander*. *Therapie*. 1 janvier 1953. Vol. 8, n° 4, pp. 629-631.
- SAADANE, Fatma Zohra, HABBACHI, Wafa et HABBACHI, Sara, 2021. Toxic effects of *Drimia maritima* (Asparagaceae) ethanolic extracts on the mortality, development, sexual behaviour and oviposition behaviour of *Drosophila melanogaster* (Diptera: *Drosophilidae*). *Periodikos* [en ligne]. 2021. [Consulté le 25 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <http://jabbnnet.com/article/doi/10.31893/jabb.21002>
- SANI, Y, ATWELL, R B et SEAWRIGHT, A A, 1991. The cardiotoxicity of avocado leaves. *Australian veterinary journal*. 1 avril 1991. Vol. 68, n° 4, pp. 150-151. DOI 10.1111/j.1751-0813.1991.tb03161.x.
- SANI, Y, SEAWRIGHT, A A, O'BRIEN, G et O'ELRICHS, P B, 1994. The toxicity of avocado leaves (*Persia-Americana*) for the heart and lactating mammary gland of the mouse. *Plant-Association Toxins*. 1994. pp. 552-556.
- SARAVANAPAVANANTHAN, N. et GANESHAMOORTHY, J., 1988. Yellow oleander poisoning — A study of 170 cases. *Forensic Science International*. 1 février 1988. Vol. 36, n° 3, pp. 247-250. DOI 10.1016/0379-0738(88)90150-8.
- SARPATAKI, Orsolya, STAN, Roxana L., HANGAN, Adriana C., OLAH, Neli K., SEVASTRE-BERGHIAN, Alexandra C., BENEDEC, Daniela, HANGANU, Daniela, SEVASTRE, Bogdan et MARCUS, Ioan, 2016. Anticancer Activity of *Euonymus europaeus* Fruit Extract on Transplantable Mouse Tumor Model. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*. 18 mai 2016. Vol. 73, n° 1, pp. 161-168. DOI 10.15835/buasvmcn-vm:11946.
- SATPATHI, C. R., GHATAK, S. S., et BHUSAN, T. K. Insecticidal properties of some plant extracts against rice weevil, *Sitophilus oryzae* L.(Curculionidae: Coleoptera). *Environ. Ecol*, 1992, vol. 10, p. 79-100.
- SAWIDIS, T., MARNASIDIS, A., ZACHARIADIS, G. et STRATIS, J., 1995. A study of air pollution with heavy metals in Thessaloniki city (Greece) using trees as biological indicators. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 1 janvier 1995. Vol. 28, n° 1, pp. 118-124. DOI 10.1007/BF00213976.
- SCHATZMANN, H. J. et RÄSS, B., 1965. Inhibition of the active Na-K-transport and Na-K-activated membrane ATP-ase of erythrocyte stroma by ouabain. *Helvetica Physiologica Et Pharmacologica Acta*. mai 1965. Vol. 65, n° 1, pp. C47-49.
- SCHERRER, Ayalla, MOTTI, Riccardo et WECKERLE, Caroline, 2005. Traditional plant use in the areas of Monte Vesole and Ascea, Cilento National Park (Campania, Southern Italy). *Science Direct*. 10 février 2005. Vol. 97, n° 1, pp. 129-143.

- SCHIFF, Peter B., FANT, Jane et HORWITZ, Susan B., 1979. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature*. février 1979. Vol. 277, n° 5698, pp. 665-667. DOI 10.1038/277665a0.
- SCHMIDT G. The bactericidal action of anemonin. *Zeitschrift Immunitaetsforschung und Experimentelle Therapie*, 1: Originale. 1942 ; 102:233-237.
- SCHMUTZ, J., 1949. Die Konstitution des Hellebrigenins. *Glykoside und Aglykone*, 48. Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta*. 1949. Vol. 32, n° 5, pp. 1442-1452. DOI 10.1002/hlca.19490320512.
- SCHOLZ, E., HEINRICH, M. et HUNKLER, D., 1990. New Caffeic Acid Esters from *Pluchea symphytifolia* and their Antimicrobial Activity. *Planta Medica*. décembre 1990. Vol. 56, n° 6, pp. 648-648. DOI 10.1055/s-2006-961299.
- SCHONER, Wilhelm, 2002. Endogenous cardiac glycosides, a new class of steroid hormones. *European Journal of Biochemistry*. 2002. Vol. 269, n° 10, pp. 2440-2448. DOI 10.1046/j.1432-1033.2002.02911.x.
- SCHULTE, T, 1975. Toedliche vergiftung mit eibennadeln (*Taxus baccata*). *TOEDLICHE VERGIFTUNG MIT EIBENNADELN (TAXUS BACCATA)*. 1975.
- SCHULTZ, R. A., KELLERMAN, T. S. et VAN DEN BERG, H., 2005. The role of fluorescence polarization immuno-assay in the diagnosis of plant-induced cardiac glycoside poisoning livestock in South Africa. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research*. septembre 2005. Vol. 72, n° 3, pp. 189-201. DOI 10.4102/ojvr.v72i3.195.
- SCORA, Rainer W. et BERGH, B., 1990. The origins and taxonomy of avocado (*Persea americana*) Mill. Lauraceae. *Acta Horticulturae*. juillet 1990. N° 275, pp. 387-394. DOI 10.17660/ActaHortic.1990.275.47.
- SEMIZ, Gürkan, 2017. Larvicidal activity of *Nerium oleander* L. leaf extract against Pine Processionary Moth (*Thaumetopoea wilkinsoni* Tams.). *Journal of Entomology and Zoology Studies*. 2017. Vol. 5, n° 6, pp. 79-81.
- SENIOR, David F., FEIST, Evan H., STUART, Lee B. et LOMBARD, Christophe W., 1991. Treatment of Acute Digoxin Toxicosis with Digoxin Immune Fab (Ovine). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1991. Vol. 5, n° 5, pp. 302-303. DOI 10.1111/j.1939-1676.1991.tb03138.x.
- SHANG, Xiaofei, MIAO, Xiaolou, YANG, Feng, WANG, Chunmei, LI, Bing, WANG, Weiwei, PAN, Hu, GUO, Xiao, ZHANG, Yu et ZHANG, Jiyu, 2019. The Genus *Adonis* as an Important Cardiac Folk Medicine: A Review of the Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*. 4 février 2019. Vol. 10, pp. 25. DOI 10.3389/fphar.2019.00025.
- SHAPIRO, V W et PODRAZIK, P, 1993. Undiagnosed hypothyroidism: a risk factor for digoxin toxicity. *The American journal of emergency medicine*. 1 novembre 1993. Vol. 11, n° 6, pp. 670-671. DOI 10.1016/0735-6757(93)90031-6.
- SHARMA, Pallavi, CHOUDHARY, Amit Singh, PARASHAR, Pradeep, SHARMA, Mahesh Chandra et DOBHALL, Mahabeer Prasad, 2010. Chemical Constituents of Plants from the Genus *Nerium*. *Chemistry & Biodiversity*. 2010. Vol. 7, n° 5, pp. 1198-1207. DOI 10.1002/cbdv.200900172.

SHAW, Douglas et PEARN, John, 1979. Oleander Poisoning. *Medical Journal of Australia*. 1979. Vol. 2, n° 5, pp. 267-269. DOI 10.5694/j.1326-5377.1979.tb127135.x.

SHEPHERD, R. C. H., 2004. *Pretty but poisonous: plants poisonous to people: an illustrated guide for Australia*. [en ligne]. R.G. and F.J. Richardson. [Consulté le 5 septembre 2023]. ISBN 0-9587439-9-1. Disponible à l'adresse : <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20043206792>

SHIBATA, Shoji, 1994. Antitumor-Promoting and Anti-inflammatory Activities of Licorice Principles and Their Modified Compounds. *Food Phytochemicals for cancer prevention*. 5 mai 1994. Vol. 31, pp. 308-321.

SHIRATORI, O, 1967. Growth Inhibitory Effect of Cardiac Glycosides and Aglycones on Neoplastic Cells. *GANN Japanese Journal of Cancer Research*. 1967. Vol. 58, n° 6, pp. 521-528. DOI 10.20772/cancersci1959.58.6\_521.

SHUMAIK, George, WU, Albert et PING, Andrew, 1988. Oleander poisoning: Treatment with digoxin-specific fab antibody fragments. [en ligne]. 1988. [Consulté le 23 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196064488806255>

SIDDIQUI, Bina, SULTANA, Razia, BEGUM, Sabira, ZIA, Atiya et SURIA, Amin, 1997. Cardenolides from the Methanolic Extract of *Nerium oleander* Leaves Possessing Central Nervous System Depressant Activity in Mice. *Journal of Natural Products*. 23 juin 1997. Vol. 60, n° 6, pp. 540-544.

SIDDIQUI, Salimuzzaman, SIDDIQUI, Bina S., BEGUM, Sabira et HAFEEZ, Farrukh, 1989. Kanerocin: A New Triterpene from the Leaves of *Nerium oleander*. *Planta Medica*. juin 1989. Vol. 55, n° 3, pp. 292-293. DOI 10.1055/s-2006-962009.

SILVA, HA de, FONSEKA, M. M. D., PATHMESWARAN, A., ALAHAKONE, D. G. S., RATNATILAKE, G. A., GUNATILAKE, S. B., RANASINHA, C. D., LALLOO, D. G., ARONSON, J. K. et SILVA, HJ de, 2003. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 7 juin 2003. Vol. 361, n° 9373, pp. 1935-1938. DOI 10.1016/S0140-6736(03)13581-7.

SINGH, W. R., SINGH, L. A. et DEVI, I. K., 2012. Nutritional, medicinal and toxic substances of avocado (*Persia americana*). *North-East Veterinarian*. 2012. Vol. 12, n° 2, pp. 9-10.

SINGHAL, K. G. et GUPTA, G. D., 2011. Some Central Nervous System Activities of *Nerium Oleander* Linn (Kaner) Flower Extract. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2011. Vol. 10, n° 4, pp. 455-461. DOI 10.4314/tjpr.v10i4.11.

SMITH, Geof, 2004. *Kalanchoe* species poisoning in pets. . 2004.

SMITH, Gideon F., FIGUEIREDO, Estrela et WYK, Abraham E. Van, 2019. *Kalanchoe (Crassulaceae) in Southern Africa: Classification, Biology, and Cultivation*. Academic Press. ISBN 978-0-12-814008-6.

SMITH, T. W., 1975. Digitalis toxicity: epidemiology and clinical use of serum concentration measurements. *The American Journal of Medicine*. avril 1975. Vol. 58, n° 4, pp. 470-476. DOI 10.1016/0002-9343(75)90118-7.

- SMITH, Thomas W., 1985. Pharmacokinetics, bioavailability and serum levels of cardiac glycosides. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 mai 1985. Vol. 5, n° 5, Supplement 1, pp. 43A-50A. DOI 10.1016/S0735-1097(85)80462-9.
- SMITH, Thomas W., BUTLER, Vincent P. et HABER, Edgar, 1969. Determination of Therapeutic and Toxic Serum Digoxin Concentrations by Radioimmunoassay. *New England Journal of Medicine*. 27 novembre 1969. Vol. 281, n° 22, pp. 1212-1216. DOI 10.1056/NEJM196911272812203.
- SMITH, Thomas W., BUTLER, Vincent P., HABER, Edgar, FOZZARD, Harry, MARCUS, Frank I., BREMNER, W. Fraser, SCHULMAN, Ira C. et PHILLIPS, Anthony, 1982. Treatment of Life-Threatening *Digitalis* Intoxication with Digoxin-Specific Fab Antibody Fragments. *New England Journal of Medicine*. 25 novembre 1982. Vol. 307, n° 22, pp. 1357-1362. DOI 10.1056/NEJM198211253072201.
- SMYTHIES, J. R., BENINGTON, F., MORIN, R. D., AL-ZAHID, G. et SCHOEPFLE, G., 1975. The action of the alkaloids from yew (*Taxus baccata*) on the action potential in the *Xenopus* medullated axon. *Experientia*. 1 mars 1975. Vol. 31, n° 3, pp. 337-338. DOI 10.1007/BF01922572.
- SOMERS, T. C., 1966. Wine Tannins—Isolation of Condensed Flavonoid Pigments by Gel-Filtration. *Nature*. janvier 1966. Vol. 209, n° 5021, pp. 368-370. DOI 10.1038/209368a0.
- SOTO-BLANCO, B., FONTENELE-NETO, J. D., SILVA, D. M., REIS, P. F. C. C. et NÓBREGA, J. E., 2006. Acute cattle intoxication from *Nerium oleander* pods. *Tropical Animal Health and Production*. 1 août 2006. Vol. 38, n° 6, pp. 451-454. DOI 10.1007/s11250-006-4400-x.
- SPIES, T, PRAZNIK, W, HOFINGER, A, ALTMANN, F, NITSCH, E et WUTKA, R, 1992. The structure of the fructan sinistrin from *Urginea maritima*. *Carbohydrate research*. 1 novembre 1992. Vol. 235, pp. 221-230. DOI 10.1016/0008-6215(92)80090-n.
- STADLER, P.\*, Van Rensburg, I. B. J.\*\* & Naude T. W.\*\*\*, 1991. Suspected avocado (*Persea americana*): poisoning in goats. *Journal of the South African Veterinary Association*. décembre 1991. Vol. 62, n° 4, pp. 186-188. DOI 10.10520/AJA00382809\_1427.
- STAFFORD, G. I., JÄGER, A. K. et VAN STADEN, J., 2005. Effect of storage on the chemical composition and biological activity of several popular South African medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 10 février 2005. Vol. 97, n° 1, pp. 107-115. DOI 10.1016/j.jep.2004.10.021.
- STEFANOWICZ-HAJDUK, Justyna, ASZTEMBORSKA, Monika, KRAUZE-BARANOWSKA, Mirosława, GODLEWSKA, Sylwia, GUCWA, Magdalena, MONIUSZKO-SZAJWAJ, Barbara, STOCHMAL, Anna et OCHOCKA, J. Renata, 2020. Identification of Flavonoids and Bufadienolides and Cytotoxic Effects of *Kalanchoe daigremontiana* Extracts on Human Cancer Cell Lines. *Planta Medica*. mars 2020. Vol. 86, n° 4, pp. 239-246. DOI 10.1055/a-1099-9786.
- STEFANOWICZ-HAJDUK, Justyna, GUCWA, Magdalena, MONIUSZKO-SZAJWAJ, Barbara, STOCHMAL, Anna, KAWIAK, Anna et OCHOCKA, J. Renata, 2021. Bersaldegenin-1,3,5-orthoacetate induces caspase-independent cell death, DNA damage and cell cycle arrest in human cervical cancer HeLa cells. *Pharmaceutical Biology*. 1 janvier 2021. Vol. 59, n° 1, pp. 54-65. DOI 10.1080/13880209.2020.1866025.

- STEGELMEIER, B. L., HALL, J. O., LEE, S. T., JAMES, L. F., GARDNER, D. R., PANTER, K. E., RALPHS, M. H. et PFISTER, J. A., 2007. Pheasant's eye (*Adonis aestivalis*) toxicity in livestock and rodents. *Poisonous plants: global research and solutions*. 2007. pp. 463-467.
- STEGELMEIER, Bryan L., DAVIS, T. Zane, CLAYTON, Michael J. et GARDNER, Dale R., 2020. Identifying Plant Poisoning in Livestock in North America. *Veterinary clinics of north America -Food Animal Practice*. novembre 2020. Vol. 36, n° 3, pp. 661-+. DOI 10.1016/j.cvfa.2020.08.001.
- STENKVIST, B., 1999. Is digitalis a therapy for breast carcinoma? *Oncology Reports*. 1999. Vol. 6, n° 3, pp. 493-496.
- STENKVIST, B., BENGTSSON, E., DAHLQVIST, B., ERIKSSON, O., JARKRANS, T. et NORDIN, B., 1982. Cardiac glycosides and breast cancer, revisited. *The New England Journal of Medicine*. 25 février 1982. Vol. 306, n° 8, pp. 484.
- STENKVIST, B., BENGTSSON, E., EKLUND, G., ERIKSSON, O., HOLMQUIST, J., NORDIN, B. et WESTMAN-NAESER, S., 1980. Evidence of a modifying influence of heart glucosides on the development of breast cancer. *Analytical and Quantitative Cytology*. 1980. Vol. 2, n° 1, pp. 49-54.
- STENKVIST, B., BENGTSSON, E., ERIKSSON, O., HOLMQUIST, J., NORDIN, B. et WESTMAN-NAESER, S., 1979. Cardiac glycosides and breast cancer. *Lancet (London, England)*. 10 mars 1979. Vol. 1, n° 8115, pp. 563. DOI 10.1016/s0140-6736(79)90996-6.
- STEYN, D. G. et VAN DER WALT, S. J., 1941. Recent investigations into the toxicity of known and unknown poisonous plants in the Union of South Africa. XI. [en ligne]. 1941. [Consulté le 27 avril 2023]. Disponible à l'adresse : <https://repository.up.ac.za/handle/2263/59490>
- STEYN, Pieter S. et HEERDEN, Fanie R. van, 1998. Bufadienolides of plant and animal origin. *Natural Product Reports*. 1998. Vol. 15, n° 4, pp. 397-413. DOI 10.1039/A815397Y.
- STOCHMAL, Anna, PERRONE, Angela, PIACENTE, Sonia et OLESZEK, Wieslaw, 2010. Saponins in aerial parts of *Helleborus viridis* L. *Phytochemistry Letters*. 20 septembre 2010. Vol. 3, n° 3, pp. 129-132. DOI 10.1016/j.phytol.2010.04.005.
- STOLL, Arthur et KREIS, Walter, 1935. Genuine Glucoside der *Digitalis purpurea*, die Purpureaglycoside A und B. (9. Mitteilung über Herzglycoside). *Helvetica Chimica Acta*. 1935. Vol. 18, n° 1, pp. 120-141. DOI 10.1002/hlca.19350180117.
- SU, Chun-Ting, HSU, John T. -A., HSIEH, Hsing-Pang, LIN, Pi-Han, CHEN, Ting-Chi, KAO, Chuan-Liang, LEE, Chun-Nan et CHANG, Sui-Yuan, 2008. Anti-HSV activity of digitoxin and its possible mechanisms. *Antiviral Research*. 1 juillet 2008. Vol. 79, n° 1, pp. 62-70. DOI 10.1016/j.antiviral.2008.01.156.
- SUFFNESS, Matthew et WALL, Monroe E., 1995. Discovery and Development of Taxol. In : *Taxol*. CRC Press. ISBN 978-0-13-873736-8.
- SUPRATMAN, Unang, FUJITA, Tomoyuki, AKIYAMA, Kohki, HAYASHI, Hideo, MURAKAMI, Akira, SAKAI, Hirofumi, KOSHIMIZU, Koichi et OHIGASHI, Hajime, 2001. Anti-tumor Promoting Activity of Bufadienolides from *Kalanchoe pinnata* and *K. daigremontiana* × *butiflora*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1 janvier 2001. Vol. 65, n° 4, pp. 947-949. DOI 10.1271/bbb.65.947.

SUTTON, B. G. et OSMOND, C. B., 1972. Dark Fixation of CO<sub>2</sub> by Crassulacean Plants: Evidence for a Single Carboxylation Step. *Plant Physiology*. 1 septembre 1972. Vol. 50, n° 3, pp. 360-365. DOI 10.1104/pp.50.3.360.

SWIETEN, Gerard van, 1764. *Commentaria in Hermanni Boerhaave Aphorismos de cognoscendis et curandis morbis*. Pasquali.

TAVASSOLI, M., MAHAM, M., IMANI, A., ROSTAMI, Zh, KHEZRI, A. R. et POURSEYED, S. H., 2012. Evaluation of *Consolida orientalis* and *Adonis vernalis* Extracts on Eggs and Larval of *Hyalomma anatolicum anatolicum* and *Rhipicephalus bursa*. *Journal of Medicinal Plants*. 10 février 2012. Vol. 11, n° 41, pp. 141-148.

TAYOUB, Ghaleb, SULAIMAN, Huda et ALORFI, Malik, 2014. *Journal of Natural Products*. 2014. Vol. 7.

TEKOL, Y et KAMEYAMA, M., 1987. Elektrophysiologische Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Eibentoxins Taxin auf das Herz. *Elektrophysiologische Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Eibentoxins Taxin auf das Herz*. 1987. Vol. 37, n° 4, pp. 428-431.

TERNESSE, Peter, NAVOLAN, Dan, DUFTER, Christoph, KOPP, Brigitte et OPELZ, Gerhard, 2001. The T-cell suppressive effect of bufadienolides: structural requirements for their immunoregulatory activity. *International Immunopharmacology*. 1 janvier 2001. Vol. 1, n° 1, pp. 119-134. DOI 10.1016/S0162-3109(00)00264-2.

TESSEMA, Zenaw et MOLLA, Yalew, 2021. Evaluation of the wound healing activity of the crude extract of root bark of *Brucea antidysenterica*, the leaves of *Dodonaea angustifolia* and *Rhamnus prinoides* in mice. *Heliyon*. janvier 2021. Vol. 7, n° 1, pp. e05901. DOI 10.1016/j.heliyon.2021.e05901.

THOMAS, Peter A., EL-BARGHATHI, M. et POLWART, A., 2011. Biological Flora of the British Isles\*: *Euonymus europaeus* L. *Journal of Ecology*. 2011. Vol. 99, n° 1, pp. 345-365. DOI 10.1111/j.1365-2745.2010.01760.x.

TISONCIK, Jennifer, KORTH, Marcus, SIMMONS, Cameron, FARRAR, Jeremy, MARTIN, Thomas et KATZE, Michael, 2012. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [en ligne]. 5 mars 2012. [Consulté le 18 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mubr.05015-11>

TIWARY, Asheesh K., PUSCHNER, Birgit, KINDE, Hailu et TOR, Elizabeth R., 2005. Diagnosis of *Taxus* (Yew) Poisoning in a Horse. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1 mai 2005. Vol. 17, n° 3, pp. 252-255. DOI 10.1177/104063870501700307.

TOR, Elizabeth, FILIGENZI, Michael S. et PUSCHNER, Birgit, 2005. Determination of Oleandrin in Tissues and Biological Fluids by Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005. Vol. 53, n° 11, pp. 4322-4325.

TOSEVSKI, J., STOJKOVSKI, V., ULCAR, I., 1999. Odreduvanje na temperature koeficient na svinjite so upotreba na ekstrakt od bilkata *Helleborus odoratus*. Zbornik na trudovi, XXIV sredba "Fakultet – stopanstvo" '99, Skopje 7, 177- 189.

TRACQUI, A., KINTZ, P., BRANCHE, F. et LUDS, B., 1997. Confirmation of oleander poisoning by HPLC/MS. *International Journal of Legal Medicine*. 1 décembre 1997. Vol. 111, n° 1, pp. 32-34. DOI 10.1007/s004140050107.

- TRENIN, Dmitry S. et VOLODIN, Vladimir V., 1999. 20-hydroxyecdysone as a human lymphocyte and neutrophil modulator: In vitro evaluation. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*. 1999. Vol. 41, n° 3, pp. 156-161. DOI 10.1002/(SICI)1520-6327(1999)41:3<156::AID-ARCH7>3.0.CO;2-Q.
- TUNCOK, Yesim, KOZAN, Omer, CAVDAR, Caner, GUVEN, Hulya et FOWLER, John, 1995. *Urginea Maritima* (Squill) Toxicity. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1 janvier 1995. Vol. 33, n° 1, pp. 83-86. DOI 10.3109/15563659509020221.
- TURAN, Nevruz, AKGÜN-DAR, Kadriye, ERDEM, Serap, KILIÇASLAN-AYNA, Tülay, SEYHAN, Vildan, ATASEVER ARSLAN, Belkis, MERICLI, Filiz et CARIN, Mahmut, 2006. Cytotoxic effects of leaf, stem and root extracts of *Nerium oleander* on leukemia cell lines and role of the p-glycoprotein in this effect. *Journal of experimental therapeutics & oncology*. 1 février 2006. Vol. 6, pp. 31-8.
- UJHELYI, Michael R. et ROBERT, Sylvie, 1995. Pharmacokinetic Aspects of Digoxin-Specific Fab Therapy in the Management of *Digitalis* Toxicity. *Clinical Pharmacokinetics*. 1 juin 1995. Vol. 28, n° 6, pp. 483-493. DOI 10.2165/00003088-199528060-00006.
- UMBUZEIRO-VALENT, Gisela, ROUBICEK, Deborah A. et HAEBISCH, Eva Maria A.B., 1999. Mutagenic and antimutagenic evaluation of the juice of the leaves of *Bryophyllum calycinum* (*Kalanchoe pinnata*), a plant with antihistamine activity. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 1999. Vol. 33, n° 4, pp. 325-327. DOI 10.1002/(SICI)1098-2280(1999)33:4<325::AID-EM10>3.0.CO;2-E.
- USDA (U.S. Department of Agriculture). Avocado, almond, pistachio and walnut Composition. Nutrient Data Laboratory. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. U.S. Department of Agriculture. (2011). Washington, DC.
- VAN DER WEERDEN, Nicole L., BLEACKLEY, Mark R. et ANDERSON, Marilyn A., 2013. Properties and mechanisms of action of naturally occurring antifungal peptides. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 1 octobre 2013. Vol. 70, n° 19, pp. 3545-3570. DOI 10.1007/s00018-013-1260-1.
- VAN ROZENDAAL, Erik L. M, LELYVELD, Gerrit P et VAN BEEK, Teris A, 2000. Screening of the needles of different yew species and cultivars for paclitaxel and related taxoids. *Phytochemistry*. 2 février 2000. Vol. 53, n° 3, pp. 383-389. DOI 10.1016/S0031-9422(99)00094-1.
- VAN TELLINGEN, C., 2007. Pliny's pharmacopoeia or the Roman treat. *Netherlands Heart Journal*. 1 mars 2007. Vol. 15, n° 3, pp. 118-120. DOI 10.1007/BF03085966.
- VEGA, F. A., GARCIA-JALON, I., FERNANDEZ, M. et RENEDO, J., 1972. Anthocyanins of red squill, *Urginea maritima*. *Phytochemistry*. 1 septembre 1972. Vol. 11, pp. 2896. DOI 10.1016/S0031-9422(00)86545-0.
- VERMEULEN N. The complete encyclopedia of herbs. 1st ed. Lisse, The Netherlands, Rebo International, 1998, 25.
- VITALINI, Sara, BRACA, Alessandra et FICO, Gelsomina, 2011. Study on secondary metabolite content of *Helleborus niger* L. leaves. *Fitoterapia*. 1 mars 2011. Vol. 82, n° 2, pp. 152-154. DOI 10.1016/j.fitote.2010.08.012.
- VONČINA, Mateja, BARIČEVIČ, Dea et BRVAR, Miran, 2014. Adverse effects and intoxications related to medicinal/harmful plants. *Acta agriculturae Slovenica*. 2014. Vol. 103, n° 2, pp. 263-270. DOI 10.14720/aas.2014.103.2.10.



- VRUBEL, O. R., ZIN, A. R. et ANTONYUK, V. O., 2019. Investigation of lipophilic substances of the leaves and flowers of spindle tree (*Euonymus Europaea* L.). *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 10 mai 2019. N° 2, pp. 73-80. DOI 10.32352/3057.2.19.08.
- VRUBEL, Olha, NEKTEGAEV, Igor et ANTONYUK, Volodymyr, 2018. Investigation of the chemical composition and efficiency of seed oil of spindle tree (*Euonymus europaea* L.) on the model of non-allergic dermatitis. *EUREKA: Health Sciences*. 31 mai 2018. N° 3, pp. 45-54. DOI 10.21303/2504-5679.2018.00649.
- WANG, Xue Qing, XIAO, Ai Ying, SHELIN, Christian, HYRC, Krzysztof, YANG, Aizhen, GOLDBERG, Mark P., CHOI, Dennis W. et YU, Shan Ping, 2003. Apoptotic insults impair Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity as a mechanism of neuronal death mediated by concurrent ATP deficiency and oxidant stress. *Journal of Cell Science*. 15 mai 2003. Vol. 116, n° Pt 10, pp. 2099-2110. DOI 10.1242/jcs.00420.
- WANNER, Juergen, TABANCA, Nurhayat, ZEHL, Martin, JIROVETZ, Leopold, SCHMIDT, Erich, PATSCHKA, Andreas, ALI, Abbas, S. ESTEP, Alden, J. BECNEL, James, Y. LI, Andrew et A. KHAN, Ikhlas, 2015. Investigations into the Chemistry and Insecticidal Activity of *Euonymus europaeus* Seed Oil and Methanol Extract. *Current Bioactive Compounds*. 1 mars 2015. Vol. 11, n° 1, pp. 13-22.
- WASFI, Ibrahim A., ZOROB, Omar, AL KATHEERI, Nawal A. et AL AWADHI, Anwar M., 2008. A fatal case of oleandrin poisoning. *Forensic Science International*. 6 août 2008. Vol. 179, n° 2, pp. e31-e36. DOI 10.1016/j.forsciint.2008.05.002.
- WATANABE, Kazuki, MIMAKI, Yoshihiro, SAKAGAMI, Hiroshi et SASHIDA, Yutaka, 2003. Bufadienolide and Spirostanol Glycosides from the Rhizomes of *Helleborus orientalis*. *Journal of Natural Products*. 21 janvier 2003. Vol. 66, n° 2, pp. 236-241.
- WEBB, D. A. et SCANNELL, Mary J. P., 1983. *Flora of Connemara and the Burren*. CUP Archive. ISBN 978-0-521-23395-8.
- WEBB, C. J., SYKES, W. R., et GARNOCK-JONES, P. J. *Flora of New Zealand Volume IV. Naturalised pteridophytes, gymnosperms, dicotyledons*. Christchurch, Botany Division, DSIR, 1988.
- WELSH, Kerry J., HUANG, Richard Sheng Poe, ACTOR, Jeffrey K. et DASGUPTA, Amitava, 2014. Rapid detection of the active cardiac glycoside convallatoxin of lily of the valley using LOCI digoxin assay. *American Journal of Clinical Pathology*. septembre 2014. Vol. 142, n° 3, pp. 307-312. DOI 10.1309/AJPCOXF005XXTKD.
- WILKINS, H. F., 1985. *Convallaria Majalis*. In : *Handbook of Flowering*. CRC Press. ISBN 978-1-351-07254-0.
- WILLIAMS, J. F., POTTER, R. D. et MATHEW, B., 1983. Effects of arrhythmia-producing concentrations of digitoxin on mechanical performance of cat myocardium. *American Heart Journal*. janvier 1983. Vol. 105, n° 1, pp. 21-25. DOI 10.1016/0002-8703(83)90273-9.
- WILLIS, A.j., MEMMOTT, J. et FORRESTER, R.i., 2000. Is there evidence for the post-invasion evolution of increased size among invasive plant species? *Ecology Letters*. 2000. Vol. 3, n° 4, pp. 275-283. DOI 10.1046/j.1461-0248.2000.00149.x.
- WILSON, Christina R. et HOOSER, Stephen B., 2018. Toxicity of Yew (*Taxus* spp.) Alkaloids. In : GUPTA, Ramesh C. (éd.), *Veterinary Toxicology (Third Edition)* [en ligne]. Academic Press. pp. 947-954.

[Consulté le 9 avril 2024]. ISBN 978-0-12-811410-0. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128114100000660>

WILSON, Christina R., SAUER, John-Michael et HOOSER, Stephen B., 2001. Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus spp.*) alkaloids. *Toxicon*. 1 février 2001. Vol. 39, n° 2, pp. 175-185. DOI 10.1016/S0041-0101(00)00146-X.

WISSNER, W. et KATING, H., 1974. Botanical and phytochemical investigations of species of the genus *Helleborus* growing in Europe and Asia Minor. I. Distribution, morphology and cultivation of *Helleborus* species. *Planta Medica*. septembre 1974. Vol. 26, n° 2, pp. 128-143. DOI 10.1055/s-0028-1097980.

WOODS, L. W., FILIGENZI, M. S., BOOTH, M. C., RODGER, L. D., ARNOLD, J. S. et PUSCHNER, B., 2004. Summer pheasant's eye (*Adonis aestivalis*) poisoning in three horses. *Veterinary Pathology*. mai 2004. Vol. 41, n° 3, pp. 215-220. DOI 10.1354/vp.41-3-215.

WOODS, L. W., PUSCHNER, B., FILIGENZI, M. S., WOODS, D. M. et GEORGE, L. W., 2011. Evaluation of the toxicity of *Adonis aestivalis* in sheep. *Veterinary Record*. 2011. Vol. 168, n° 2, pp. 49-49. DOI 10.1136/vr.c6231.

WOODS, Leslie W., GEORGE, Lisle W., ANDERSON, Mark L., WOODS, Dale M., FILIGENZI, Mike S. et PUSCHNER, Birgit, 2007. Evaluation of the toxicity of *Adonis aestivalis* in calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.* septembre 2007. Vol. 19, n° 5, pp. 581-585. DOI 10.1177/104063870701900523.

WU, Pei-Lin, HSU, Yu-Lin, WU, Tian-Shung, BASTOW, K. F. et LEE, Kuo-Hsiung, 2006. Kalanchosides A-C, New Cytotoxic Bufadienolides from the Aerial Parts of *Kalanchoe gracilis*. *Organic Letters*. 9 novembre 2006. Vol. 8, n° 23, pp. 5207-5210. DOI 10.1021/ol061873m.

XIE, Zijian et ASKARI, Amir, 2002. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase as a signal transducer. *European Journal of Biochemistry*. 2002. Vol. 269, n° 10, pp. 2434-2439. DOI 10.1046/j.1432-1033.2002.02910.x.

YADAV, N. P et DIXIT, V. K, 2003. Hepatoprotective activity of leaves of *Kalanchoe pinnata* Pers. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 juin 2003. Vol. 86, n° 2, pp. 197-202. DOI 10.1016/S0378-8741(03)00074-6.

YAMAGISHI, Takashi, HARUNA, Mitsumasa, YAN, Xiu-Zhen, CHANG, Jer-Jang et LEE, Kuo-Hsiung, 2004. Antitumor Agents, 110, Bryophyllin B, a Novel Potent Cytotoxic Bufadienolide from *Bryophyllum pinnatum*. *ACS Publications* [en ligne]. 1 juillet 2004. [Consulté le 21 avril 2023]. Disponible à l'adresse : <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/np50065a025world>

YAMAMOTO, Mitsutaka, YANG, Guiping, HONG, Chull, LIU, Jing, HOLLE, Eric, YU, Xianzhong, WAGNER, Thomas, VATNER, Stephen F. et SADOSHIMA, Junichi, 2003. Inhibition of endogenous thioredoxin in the heart increases oxidative stress and cardiac hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation*. 1 novembre 2003. Vol. 112, n° 9, pp. 1395-1406. DOI 10.1172/JCI17700.

YANG, Eric H., SHAH, Sonia et CRILEY, John M., 2012. Digitalis Toxicity: A Fading but Crucial Complication to Recognize. *The American Journal of Medicine*. 1 avril 2012. Vol. 125, n° 4, pp. 337-343. DOI 10.1016/j.amjmed.2011.09.019.

YANG, Jian, ZHANG, Yan-hong, MIAO, Fang, ZHOU, Le et SUN, Wei, 2010. Two new bufadienolides from the rhizomes of *Helleborus thibetanus* Franch. *Fitoterapia*. 1 septembre 2010. Vol. 81, n° 6, pp. 636-639. DOI 10.1016/j.fitote.2010.03.009.

YEŞİLADA, Erdem, 2002. Biodiversity in Turkish Folk Medicine. In : ŞENER, Bilge (éd.), *Biodiversity: Biomolecular Aspects of Biodiversity and Innovative Utilization* [en ligne]. Boston, MA : Springer US. pp. 119-135. [Consulté le 12 septembre 2023]. ISBN 978-1-4419-9242-0. Disponible à l'adresse : [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9242-0\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9242-0_14)

YOKOSUKA, Akihito, INOMATA, Mina, YOSHIZAWA, Yuka, IGUCHI, Tomoki et MIMAKI, Yoshihiro, 2021. Bufadienolides and ecdysteroids from the whole plants of *Helleborus niger* and their cytotoxicity. *Journal of Natural Medicines*. 1 mars 2021. Vol. 75, n° 2, pp. 393-402. DOI 10.1007/s11418-021-01481-6.

YU, Man-Shan, WONG, Anita Yuk-Yee, SO, Kwok-Fai, FANG, Ji-Nian, YUEN, Wai-Hung et CHANG, Raymond Chuen-Chung, 2007. New polysaccharide from *Nerium indicum* protects neurons via stress kinase signaling pathway. *Brain Research*. 11 juin 2007. Vol. 1153, pp. 221-230. DOI 10.1016/j.brainres.2007.03.074.

ZAHID, Hina et RIZWANI, Ghazala, 2016. *Digitalis purpurea* L.: A Concise Drug Review with Probable Clinical Uses. *Hamdard medicus*. 1 janvier 2016. Vol. 59, pp. 5-12.

ZAID, Ratiba, CANELA-GARAYOA, Ramon, ORTEGA-CHACÓN, Nancy Milena et MOUHOUCHE, Fazia, 2022. Phytochemical analyses and toxicity of *Nerium oleander* (Apocynaceae) leaf extracts against *Chaitophorus leucomelas* Koch, 1854 (Homoptera: Aphididae). *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*. 1 juillet 2022. Vol. 21, n° 5, pp. 310-317. DOI 10.1016/j.jssas.2021.10.011.

ŽDYCHOVÁ, J et KOMERS, R, 2005. Emerging role of Akt kinase/protein kinase B signaling in pathophysiology of diabetes and its complications. *Physiological Research*. 2005. Vol. 54, pp. 1-16. DOI 10.33549/physiolres.930582.

ZEITLIN, Pamela, DIENER-WEST, Marie, CALLAHAN, Karen, LEE, Seakwoo, POLLARD, Bette, BOYLE, Michael et LECHTZIN, Noah, 2016. Digitoxin for Airway Inflammation in Cystic Fibrosis: Preliminary Assessment of Safety, Pharmacokinetics, and Dose Finding. *Annals of the American Thoracic Society* [en ligne]. 29 août 2016. [Consulté le 18 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/AnnalsATS.201608-649OC>

ZHANG, Zhi Hong, LI, Ming Yue, WANG, Zhe, ZUO, Hong Xiang, WANG, Jing Ying, XING, Yue, JIN, Chenghua, XU, Guanghua, PIAO, Lianxun, PIAO, Hongxin, MA, Juan et JIN, Xuejun, 2020. Convallatoxin promotes apoptosis and inhibits proliferation and angiogenesis through crosstalk between JAK2/STAT3 (T705) and mTOR/STAT3 (S727) signaling pathways in colorectal cancer. *Phytomedicine*. 1 mars 2020. Vol. 68, pp. 153172. DOI 10.1016/j.phymed.2020.153172.

ZUREEN, S. et KHAN, M. I. Nematicidal activity in some plant latices. *Pakistan Journal of Nematology*, 1984, vol. 2, no 2, p. 69-78.

Sites internet :

Base de données publique des médicaments, disponible à l'adresse <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, consulté le 09 septembre 2023.

Curtis Botanical Magazine, disponible à l'adresse <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/14678748>, consulté le 16 juillet 2024.

Global biodiversity information facility, disponible à l'adresse <https://www.gbif.org/>, consulté le 24 mai 2024.

Jardin du pic vert, disponible à l'adresse <https://www.jardindupicvert.com/vivaces/741-rose-de-noel-hellebore.html>, consulté le 05 novembre 2023.

Peternyssen, disponible à l'adresse <https://www.peternyssen.com/fr>, consulté le 19 novembre 2023.

Plantes-botanique, disponible à l'adresse <https://www.plantes-botanique.org/>, consulté le 21 novembre 2023.

PubChem, disponible à l'adresse <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, consulté le 14 novembre 2023.

Respe, disponible à l'adresse <https://respe.net/appel-a-vigilance-adonis-gard/>, consulté le 15 décembre 2023.

TelaBotanica, disponible à l'adresse <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-885-synthese>, consulté le 15 décembre 2023.

Vegetox, disponible à l'adresse <https://vegetox.envt.fr/Menus-html/nomsfrancaisfinal.htm>, consulté le 20 novembre 2023.

## Résumé

Cette thèse a pour but de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur la toxicité des plantes cardiotoxiques, c'est-à-dire toxiques pour le cœur, chez l'Homme et les animaux. Ces plantes appartiennent à plusieurs genres botaniques, aussi leur répartition géographique est ubiquiste et certaines sont même des plantes d'appartement. Les risques d'intoxications concernent à la fois les animaux de compagnie que les animaux d'élevage. Le plus souvent, ces intoxications sont mortelles chez l'animal, alors qu'un traitement spécifique serait possible. Dans ce travail de thèse vétérinaire, onze des plantes cardiotoxiques les plus fréquemment rencontrées lors d'intoxication sont présentées. Chaque plante est décrite morphologiquement, puis les parties toxiques ont été décrites, ainsi que les glycosides cardiotoxiques responsables de la toxicité. Il s'agit de cardénolides ou de bufadiénolides. Les utilisations médicales et en phytothérapie ont été décrites. Enfin, le diagnostic de l'intoxication ainsi que le traitement éventuel ont été détaillés.

Mots-clés : cardiotoxique, glycosides, plantes, intoxication, animaux, cardénolides, bufadiénolides.

## Resume

The aim of this thesis is to review current knowledge of the toxicity of cardiotoxic plants, *i.e.* those toxic to the heart, in humans and animals. These plants belong to several botanical genera, so their geographical distribution is ubiquitous, and some are even houseplants. The risks of intoxication concern both pets and livestock. Often, these intoxications are lethal for the animal, although a specific treatment would be possible. In this veterinary thesis, eleven of the most frequently encountered cardiotoxic plants are presented. Each plant is described morphologically, then the toxic parts are described, along with the cardiotoxic glycosides responsible for the toxicity. These are cardenolides or bufadienolides. Medical and phytotherapeutic uses were described. Finally, the diagnosis of intoxication and possible treatment are detailed.

Key words: cardiotoxic, glycosides, plants, intoxication, animals, cardenolides, bufadienolides.