

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Sébastien JEANTET

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2004

**INTOXICATION ET PHOTSENSIBILISATION AUX
APIACEES**

Président : M. Yves-François **POUCHUS**, Professeur de Cryptogamie et Botanique

Membres du jury : Mme Christine **BOBIN-DUBIGEON**, Maître de Conférences de Pharmacologie
M. Olivier **GROVEL**, Maître de Conférences de Pharmacognosie
Mme Isabelle **LEROY**, Pharmacien

Je remercie

Madame Christine BOBIN-DUBIGEON

Je vous suis reconnaissant d'avoir bien voulu me confier ce travail.
Vous m'avez aidée avec beaucoup de gentillesse et de confiance dans l'élaboration de cette thèse.
Vos conseils, votre bonne humeur ont été pour moi une aide précieuse et d'un grand réconfort.
Veuillez trouver ici l'expression de tous mes remerciements et de mon profond respect.

Monsieur Yves-François POUCHUS

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Je vous suis reconnaissant pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail malgré votre participation précipitée.
Veuillez croire à l'expression de toute ma reconnaissance et de mon estime.

Monsieur Olivier GROVEL

Madame Isabelle LEROY

Je dédie cette thèse

A mes parents,

Pour m’ avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles.
Pour votre patience, votre confiance et votre soutien dont vous avez fait preuve au cours de toutes ces années.

Recevez ici tout mon amour et toute ma reconnaissance.

Merci.

A ma sœur Laetitia,

Pour m’ avoir montré le chemin.

Pour notre complicité et notre entente.

A Florence,

Pour ta présence a mes cotés.

Pour tous les bons moments que nous avons partagés, et pour ceux à venir.

Avec tout mon amour.

A tous mes amis,

Pour les moments magiques passés à vos cotés.

Luçon, Rennes, Nantes, Biarritz, Valence, Marseille, Paris.

Le temps nous éloigne mais l’ aventure continue.

Pour toutes les conneries passées et celles à venir.

A la pharmacie Leroy-Baudry,

Pour votre accueil, votre bonne humeur, votre complicité.

Je n’ oublierai pas ce début dans le monde du travail.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	8
<u>CHAPITRE 1-La famille des Apiacées</u>	11
<u>1.1. Place des Apiacées dans la classification des Angiospermes</u>	12
<u>1.2. Caractères botaniques</u>	12
1.2.1. L'appareil végétatif	12
1.2.2. L'appareil reproducteur.....	13
1.2.3. Le fruit	14
<u>CHAPITRE 2-Les Apiacées toxiques par ingestion.....</u>	18
<u>2.1. Intoxications par les ALCALOIDES :</u>	19
<u>La grande ciguë, <i>Conium maculatum</i> L.</u>	19
▪ <u>Introduction – Généralités</u>	19
<u>2.1.1. Etude botanique</u>	19
▪ Noms vernaculaires.....	19
▪ Origine du nom	20
▪ Habitat.....	20
▪ Description et étude botanique de la plante	20
<u>2.1.2. Etude toxicologique</u>	24
2.1.2.1 Les substances toxiques	24
2.1.2.2 L'intoxication.....	28
▪ Généralités.....	28
▪ Toxicité chez l'homme.....	28
▪ Toxicité chez l'animal	34
▪ Diagnose - Identification du toxique	37
▪ Traitement chez l'homme	37
<u>2.1.3 Emplois en thérapeutique</u>	38
<u>2.2. Intoxications par les POLYINES : la ciguë vireuse, l'oenanthe safranée, la petite ciguë.....</u>	39
▪ <u>Introduction - Généralités</u>	39
<u>2.2.1 Oenanthe safranée, <i>Oenanthus crocata</i> L., Apiaceae</u>	39
<u>2.2.1.1 Etude botanique.....</u>	39
▪ Noms vernaculaires	39
▪ Origine du nom	40
▪ Habitat	40
▪ Description et étude botanique de la plante.....	41
<u>2.2.1.2. Etude toxicologique</u>	45
2.2.1.2.1 Les substances toxiques	45
2.2.1.2.2 L'intoxication.....	46
▪ Toxicité chez l'homme.....	46
▪ Toxicité chez l'animal	47
▪ Diagnose.....	47
▪ Traitement	47
<u>2.2.2 Ciguë vireuse, <i>Cicuta virosa</i> L., Apiaceae</u>	48
<u>2.2.2.1 Etude botanique.....</u>	48
▪ Noms vernaculaires	48
▪ Origine du nom	48
▪ Habitat	48
▪ Description et étude botanique de la plante.....	48

<u>2.2.2.2 Etude toxicologique</u>	52
<u>2.2.2.2.1 Les substances toxiques</u>	52
<u>2.2.2.2.2 L'intoxication</u>	53
▪ <u>Toxicité chez l'homme</u>	53
▪ <u>Toxicité chez l'animal</u>	54
▪ <u>Diagnose</u>	54
▪ <u>Traitement</u>	54
<u>2.2.3 Petite cigue, <i>Aethusa cynapium</i> L., Apiaceae</u>	55
<u>2.2.3.1 Etude botanique</u>	55
▪ <u>Noms vernaculaires</u>	55
▪ <u>Habitat</u>	55
▪ <u>Description étude botanique</u>	55
<u>2.2.3.2 Etude toxicologique</u>	58
<u>2.2.3.3 L'intoxication</u>	58
<u>CHAPITRE 3-Les Apiacées toxiques par contact</u>	59
<u>Introduction</u>	60
<u>I Etude toxicologique</u>	60
<u>1.1 Les substances toxiques : les furocoumarines</u>	60
1.1.1 <u>Structure chimique de base</u>	60
1.1.2 <u>Principales furocoumarines</u>	62
<u>1.2 Propriétés physicochimiques des psoralènes</u>	65
1.2.1 <u>Solubilité</u>	65
1.2.2 <u>Spectre d'absorption</u>	65
1.2.3 <u>Spectre de fluorescence</u>	65
1.2.4 <u>Isolement des furocoumarines</u>	66
1.2.5 <u>Identification des furocoumarines</u>	66
<u>1.3 Mécanisme d'action de la phototoxicité cutanée des furocoumarines</u>	67
1.3.1 <u>Réaction de type 1</u>	67
1.3.1.1 <u>Mécanismes</u>	67
1.3.1.2 <u>conséquences biologiques</u>	69
1.3.2 <u>Réaction de type 2</u>	70
1.3.2.1. <u>Mécanismes</u>	70
1.3.2.2 <u>Conséquences biologiques</u>	72
<u>1.4 Evaluation de la phototoxicité par le test à <i>Candida albicans</i></u>	75
<u>1.5 Relation structure-activité</u>	75
<u>II Aspects cliniques des phytophotodermatoses initiées par les furocoumarines</u>	78
<u>2.1 définition</u>	78
<u>2.2 Phytophotodermatoses de contact (toxiques, d'irritation)</u>	78
2.2.1 <u>Dermite des prés</u>	79
2.2.2 <u>Dermatite en breloque</u>	81
<u>III Principales Apiacées photosensibilisantes</u>	84
<u>3.1 Le céleri sauvage : <i>Apium graveolens</i> L.</u>	84
▪ <u>Etude botanique</u>	84
▪ <u>Etude chimique</u>	85
▪ <u>Etude dermatologique</u>	85
<u>3.2 La berce de mantegazzie : <i>Heracleum mantegazzianum</i> .Sommier et Lev</u>	86

▪ Etude botanique	86
▪ Etude chimique	87
▪ Etude dermatologique	88
<u>3.3 La berce sphondyle : <i>Heracleum sphondylium</i> L.</u>	89
▪ Etude botanique	89
▪ Etude chimique	89
▪ Etude dermatologique	89
<u>3.4 Le panais urticant : <i>Pastinaca sativa</i> L.</u>	90
▪ Etude botanique	90
▪ Etude chimique	90
▪ Etude dermatologique	90
CONCLUSION.....	91
BIBLIOGRAPHIE	93

TABLE DES FIGURES

Figure 1-Ombelle avec involucre	13
Figure 2-Ombelle composée	11
Figure 3-Fleur en coupe longitudinale et diagramme florale d'une Apiacée	14
Figure 4-le diakène	15
Figure 5-structure schématique du diakène des Apiacées	16
Figure 6-Tige de <i>Conium maculatum</i>	20
Figure 7-Feuille de <i>Conium maculatum</i>	21
Figure 8-Fleurs de <i>Conium maculatum</i>	22
Figure 9- Fruits de <i>Conium maculatum</i>	23
Figure 10-Fruits de <i>Conium maculatum</i>	23
Figure 11-Activité fœtale après administration au 45^{ème} jours de gestation	35
Figure 12-<i>Oenanthe crocata</i>	40
Figure 13-<i>Oenanthe crocata</i>	41
Figure 14-Feuille d'<i>Oenanthe crocata</i>	42
Figure 15-Fleurs d' <i>Oenanthe crocata</i>	42
Figure 16-Fruits jeunes d'<i>Oenanthe crocata</i>	43
Figure 17-Racine d'<i>Oenanthe crocata</i>	44
Figure 18-oenanthotoxine	45
Figure 19-<i>Cicuta douglasii</i>	49
Figure 20-Feuille de <i>Cicuta virosa</i>	49
Figure 21-Fleurs de <i>Cicuta virosa</i>	50
Figure 22-Racine de <i>Cicuta virosa</i>	51
Figure 23-Racine de <i>Cicuta douglasii</i>	51
Figure 24-cicutoxine	52
Figure 25-cicutol	52
Figure 26-cicudiol	52
Figure 27-<i>Aethusa cynapium</i>	56
Figure 28-Feuille d' <i>Aethusa cynapium</i>	56
Figure 29-Fleurs d' <i>Aethusa cynapium</i>	57
Figure 30-Fleurs d' <i>Aethusa cynapium</i>	57
Figure 31-Formation du composé de monoaddition entre le psoralène et la thymine	67
Figure 32-formation du composé bi- additionel ou cross-link	68
Figure 33-Libération des médiateurs de l'inflammation à partir de l'acide arachidonique	73
Figure 34-Relation structure/phototoxicité des furocoumarines	77
Figure 35-Dermite des prés due à <i>Heracleum sphondylium</i> 24 heures après exposition	80
Figure 36-Dermite des prés due à <i>Heracleum sphondylium</i> 2 jours plus tard	80
Figure 37-Dermite des prés. Eruption vésiculo-bulleuse disposée en trainées linéaires	80
Figure 38-Dermite en breloque	82
Figure 39-Dermite en breloque	80
Figure 40-Dermite au parfum par une eau de cologne	80
Figure 41- <i>Heracleum mantegazzianum</i>	87

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I-Classification	11
Tableau II-Analyse biochimique le 07/01/98 à 01h31	30
Tableau III-Analyse biochimique le 07/01/98 à 01h47	31
Tableau IV-Données cliniques e 11 cas d'intoxication à la coniine	32
Tableau V-Traitement et sévérité des effets tératogènes	35
Tableau VI-Solubilité de 8MOP ET 5MOP	64
Tableau VII-Synthèses des mécanismes mis en jeu dans la réaction de type I.....	68

INTRODUCTION

Les Apiacées constituent une famille importante du règne végétal. Certaines espèces font partie de l'alimentation de l'homme comme la racine de carotte ou de céleri. Leur caractère aromatique agréable est également recherché en cuisine. On utilise comme condiment les fruits de carvi, de coriandre, de cumin et les feuilles de persil.

Par ailleurs d'autres Apiacées sont reconnues pour leur grande toxicité. La grande ciguë reste la plus connue d'entre toutes pour le rôle meurtrier qu'elle a joué dans la mort de Socrate.

Au sein de cette même famille regroupant d'excellent comestible et des espèces mortelles, nous nous sommes attachés à analyser la toxicité des ces Apiacées.

Après une présentation générale de la famille, nous traiterons ici les principales Apiacées toxiques par ingestion en insistant particulièrement sur la grande ciguë, l'oenanthe safranée, la ciguë vireuse et la petite ciguë. Puis nous étudierons les principales Apiacées toxiques par contact en développant les problèmes de phytophotodermatoses induites.

Notre travail comporte dans tous les cas une étude botanique des plantes concernées ainsi qu'une étude des principes actifs toxiques sous leurs aspects chimiques et pharmaco-toxicologiques.

CHAPITRE 1

La famille des Apiacées

1.1. Place des apiacées dans la classification des Angiospermes (15)

La famille des Apiacées appartient au sous-embranchement des Euangiospermes (plantes à fleurs), à la classe des Eudicotylédones (embryons à deux cotylédons), à la sous-classe des Astéridées et à l'ordre des Apiales (tableau I).

Règne	Eucaryote
Sous-règne	Cormophytes
Embranchement	Spermaphytes
Sous-embranchement	Euangiospermes
Classe	Eudicotylédones
Sous classe	Astéridées
Ordre	Apiales
Famille	Apiacées

Tableau I-Classification

Sa formule florale s'écrit: $5S + 5P + 5E + 2C$, c'est-à-dire 5 sépales, 5 pétales, 5 étamines et 2 carpelles. L'ovaire est infère.

Cette famille regroupe près de 2500 espèces, réparties dans toutes les régions tempérées et plus particulièrement dans l'hémisphère Nord. Elle est très homogène, facilement reconnaissable par ses inflorescences en ombelles. Cependant, il est parfois difficile de distinguer les espèces les unes des autres.

1.2. Caractères botaniques (15)

1.2.1. L'appareil végétatif

Les Apiacées sont généralement des herbes qui sont annuelles comme le cerfeuil, bisannuelles comme la carotte ou, le plus souvent, vivaces. L'appareil souterrain perrenant peut être une racine pivotante, un rhizome ou un tubercule.

La tige est fistuleuse, c'est-à-dire cannelée et creuse par manque de développement de la moelle au cours de la croissance. Les cannelures sont occupées par des amas de tissu de soutien, généralement du collenchyme.

Les feuilles sont isolées, alternes, munies à leur base d'une gaine très développée, et dépourvues de stipules. La nervation est presque toujours pennée, le limbe est profondément découpé presque toujours pennatiséqué à plusieurs degrés.

La racine, la tige et les feuilles sont parcourues par des canaux sécréteurs qui

contiennent un mélange d'essences, de résine et de mucilage. Ces canaux sont surtout abondants dans les tiges, où ils parcourent l'écorce primaire, le péricycle, la moelle et quelquefois le liber secondaire de la tige; on trouve en général un canal au niveau de chaque cannelure.

Ces canaux sécréteurs se continuent dans le pétiole et le limbe foliaire ainsi que dans la racine. Lorsque la plante est écrasée, les canaux libèrent des essences reconnaissables à leur odeur aromatique.

1.2.2. L'appareil reproducteur

▪ L'inflorescence ou ombelle

Les inflorescences sont des ombelles, terminales ou axillaires se combinant fréquemment sur un même pied; ces ombelles définissent la famille. L'ombelle est constituée par des rayons ou pédoncules floraux qui divergent sensiblement d'un même point et dont les fleurs s'épanouissent toutes à un même niveau.

Les ombelles peuvent être simples : les rayons portent directement les fleurs (Figure 1) ou le plus souvent elles sont composées: les rayons primaires soutiennent les ombelles secondaires appelées ombellules, qui elles sont florifères (Figure 2)

Les rayons des ombelles portent à leurs bases, des bractées dont l'ensemble constitue un involucre. De même, les ombellules peuvent être également entourées de bractées formant des involucelles.

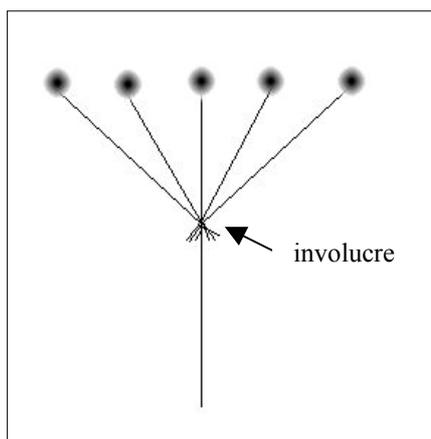


Figure 1-Ombelle avec involucre

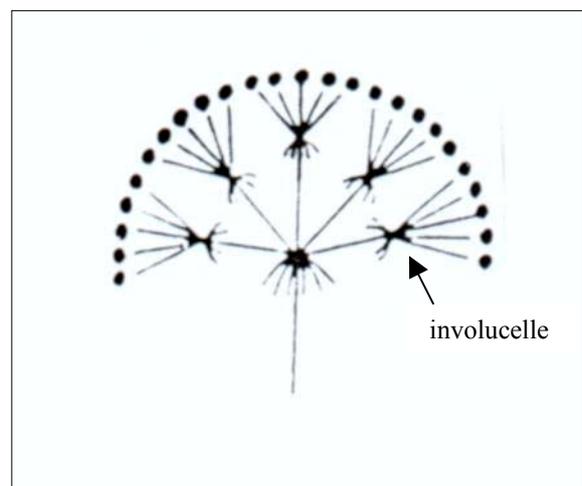


Figure 2-Ombelle composée (1)

▪ La fleur

Les fleurs sont toujours de dimensions réduites, en raison de leur disposition en inflorescence relativement condensée. Elles sont blanches, ou plus rarement jaunâtres, verdâtres ou rosées. Elles sont épigynes, c'est-à-dire que la coupe florale, profonde est soudée aux parois de l'ovaire.

Le type de la fleur est 5-5-5-2 (Figure 3).

Le calice est formé de 5 sépales souvent à peine visibles.

La corolle a 5 pétales libres qui ont un limbe entier et recourbé en dedans.

Les 5 étamines sont libres et alternent normalement avec les pétales.

Le gynécée est réduit à 2 carpelles antéro-postérieurs soudés à la coupe florale et formant un ovaire biloculaire, infère. Chacune des loges renferme un ovule bien développé et un second ovule qui s'atrophie. L'ovaire est surmonté de 2 styles divergents à stigmates globuleux. A la base des styles, se trouvent deux disques nectarifères appelés stylopodes, dont la position très superficielle permet la pollinisation par les diptères.

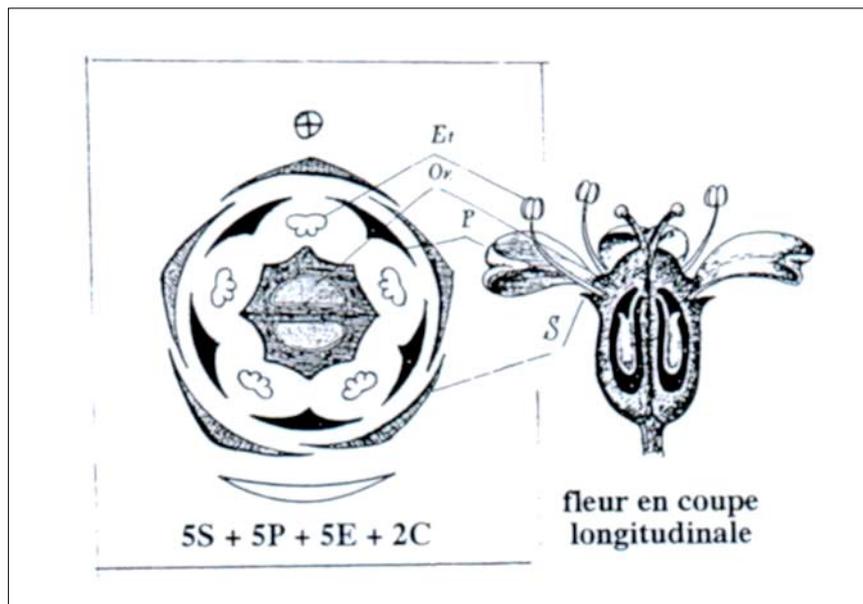


Figure 3-Fleur en coupe longitudinale et diagramme florale d'une Apiacée (33)

1.2.3. Le fruit

Après fécondation, l'ovaire infère devient un diakène (Figure 4). Les deux loges restent longtemps soudées puis se séparent en deux méricarpes indéhiscents ou akènes. La séparation des méricarpes peut être totale et se faire de haut en bas comme chez la sanicle par exemple. Le plus souvent, elle se fait en deux temps: d'abord, les akènes se détachent l'un de l'autre à partir de la base, et avant de tomber sur le sol, ils restent quelques temps suspendus à un support qui leur est commun : le carpophore. Selon les genres, le carpophore est bifurqué au sommet ou reste indivisé.

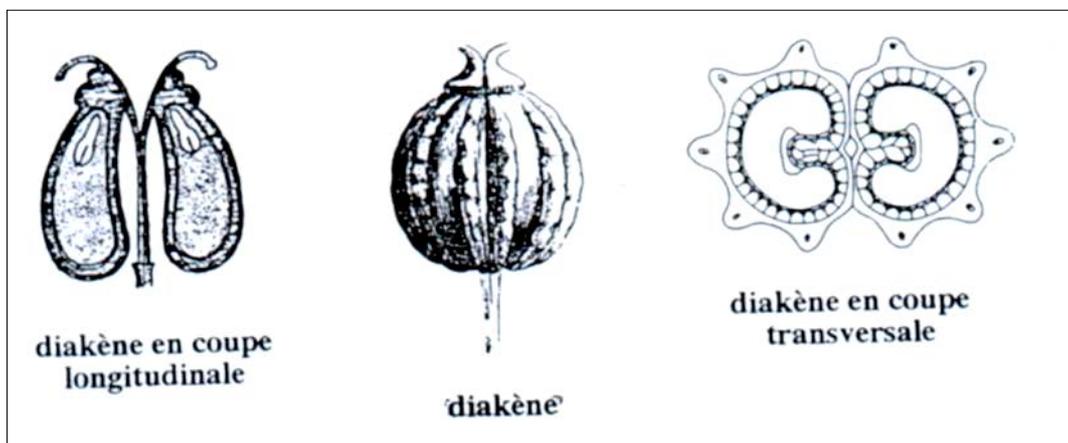


Figure 4-le diakène (33)

La structure du diakène est particulière. Chaque méricarpe (où chacun des akènes) comprend 5 côtes primaires longitudinales entre lesquelles peuvent se développer 4 autres côtes secondaires souvent plus volumineuses que les côtes primaires. Les dépressions qui séparent les côtes primaires sont les vallécules ; elles sont au nombre de 4 (Figure 5).

Les deux méricarpes peuvent être comprimés dorsalement (comme ceux de l'angélique) ou latéralement (comme ceux du persil, ciguë). Des canaux sécréteurs ou « bandelettes » se trouvent en plus ou moins grand nombre au niveau des fruits et expliquent leur emploi en tant que condiments: cumin, coriandre, anis.

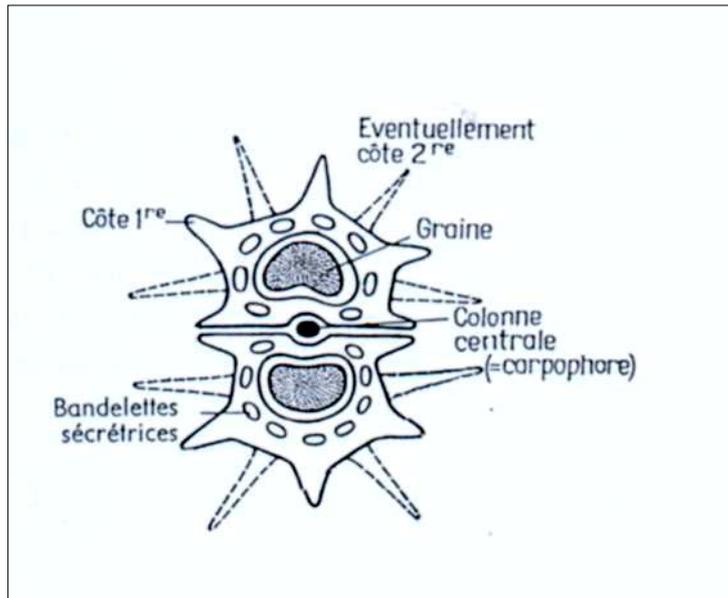


Figure 5-structure schématique du diakène des Apiacées (15)

La graine peut-être plane ou creusée d'un sillon. Elle présente un tégument très mince, un albumen à parois souvent épaisses, et un embryon de petites dimensions, à cotylédons inégaux. Les substances de réserve sont des mannanes et galactanes, des gouttelettes huileuses, des grains d'aleurone contenant des globoïdes ou des cristaux d'oxalate de calcium, généralement sous forme de mâcles.

Toutes ces précisions peuvent paraître secondaires, mais dans une famille très homogène où le motif de l'inflorescence en ombelle ne constitue pas un critère descriptif suffisant dans la distinction des espèces au sein de la famille, les systématiciens ont tiré parti des caractères les plus minimes afin d'établir la diagnose des genres et des espèces.

Après avoir présenté les généralités sur la famille des Apiacées, nous nous focaliserons dans un premier temps sur leur aspect toxique par ingestion. L'étude portera successivement sur la grande ciguë dont les substances toxiques sont des alcaloïdes, puis sur l'oenanthe safranée, la ciguë vireuse et la petite ciguë qui elles comportent des polyines comme substances toxiques.

CHAPITRE 2

Les Apiacées toxiques par ingestion

2.1. Intoxications par les ALCALOÏDES : La grande ciguë, *Conium maculatum* L.

▪ Introduction – Généralités (37)

La grande ciguë est devenue célèbre par les rôles meurtriers qu'elle a joué dans l'antiquité. Elle était utilisée pour l'exécution des condamnés ; Socrate mourut de cette façon en 399 avant Jésus-Christ. Sénèque écrivait: «*La ciguë a fait la grandeur de Socrate, la mort de Socrate a fait la réputation de la ciguë.*» Les faits sont cependant controversés de nos jours. Certains ont émis l'hypothèse que la coupe présentée au philosophe contenait un mélange de ciguë et d'opium.

Actuellement, les empoisonnements par la grande ciguë sont surtout accidentels, malheureusement confondu avec d'autres Apiacées comestibles. Il importe donc de bien distinguer la grande ciguë, des cerfeuils sauvages dont les tiges et les bords des feuilles sont poilus; du persil dont les fleurs sont verdâtres, et les feuilles d'odeur très caractéristique; de l'anis dont les fruits dégagent une forte odeur aromatique, facilement reconnaissable.

2.1.1. Etude botanique (31-37-30-16)

▪ Noms vernaculaires

Les nombreux noms vernaculaires nous rappellent sa ressemblance avec le persil ainsi qu'une caractéristique botanique importante qui est la présence de tache rougeâtre à la base de la tige.

Français : ciguë officinale
ciguë tachetée
faux persil
persil bâtard
ciguë de Socrate
mort aux oies

Allemand : Schierling
Gefleckterschierling
Teufels Peterlein

Anglais : hemlock

Espagnol: cicuto mayor

Italien : cicuta
 erba grande

▪ Origine du nom

Conium vient de « *Koneion* », nom grec de la plante venant du mot «*Konos*» (cône), allusion à la forme conique du fruit.
maculatum signifie taché; les tiges sont maculées de rouge.

▪ Habitat

La grande ciguë est une plante assez répandue dans toute l'Europe. Elle pousse dans les endroits humides et ombragés, les décombres, les jardins délaissés, à des altitudes comprises entre 0 et 1500 mètres. Elle préfère les sols riches en nitrates, argileux ou calcaires.

▪ Description et étude botanique de la plante

C'est une grande plante annuelle, glabre, de 50 cm à 2 mètres de haut. La tige est creuse, très robuste, cannelée et tachetée de pourpre dans sa partie inférieure. La racine est blanchâtre.

Toutes les parties de la plante, lorsqu'elles sont écrasées, dégagent une odeur désagréable, nauséabonde, souvent comparée à l'odeur d'urine de chat ou de souris.



Figure 6-Tige de *C.maculatum* (51)

Les feuilles

Les feuilles sont vert sombre, très découpées, luisantes, molles et très grandes.



Figure 7-
Feuille de
C. maculatum
(53)

Les feuilles adultes stériles sont grandes, 3 à 5 fois pennatiséquées, à segments ovales-lancéolés, pennatipartites à lobes courts.

Les feuilles adultes fertiles sont nettement plus petites, ternatiséquées à pennatiséquées.

Les fleurs

L'inflorescence est une grande ombelle de fleurs blanches, comprenant 10 à 20 rayons inégaux. L'involucre possède 3 à 5 bractées courtes. L'involucelle possède 3 bractées rejetées du côté extérieur de l'ombellule. Le calice est à limbe nul.



Figure 8-
Fleurs de *C.maculatum* (46)

Les fruits

Les fruits sont très petits, ovoïdes, presque globuleux à la maturité. Ils mesurent 2,5 à 3,5 mm de long. Les méricarpes sont contigus, les 5 côtes primaires sont proéminentes, ondulées. Les bandelettes ne sont pas visibles et les poches sécrétrices sont presque résorbées dans les fruits mûrs.



Figure 9-
Fruits de *C.maculatum*(45)



Figure 10-Fruits de *C.maculatum*
(45)

Epoque de floraison

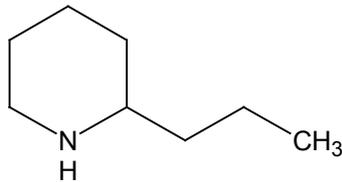
Elle s'étend du mois de juin au mois d'août.

2.1.2. Etude toxicologique

2.1.2.1 Les substances toxiques: LES ALCALOÏDES (3-8-9)

Les substances toxiques rencontrées chez la grande ciguë sont des alcaloïdes dérivés de la pipéridine ; les principaux sont au nombre de six. Nous étudierons donc successivement laconiine, la γ conicéine, la N méthylconiine, la conhydrine, la pseudoconhydrine et la conhydrone. Leur précurseur commun est un tétra-acétate. La transamination de l'alanine et du 5-céto-octanal conduit à la γ conicéine et aux autres alcaloïdes.

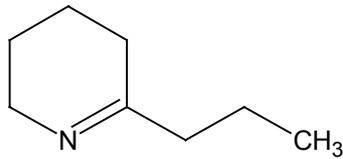
• Coniine



La coniine est un liquide incolore, de consistance huileuse, possédant une odeur forte et désagréable. Elle bout à 116,5°C et émet des vapeurs dès la température ordinaire.

Elle se dissout dans 90 parties d'eau à froid et est moins soluble à chaud. Elle est très soluble dans la plupart des solvants usuels, sauf le chloroforme. Elle est oxydable; elle s'altère assez facilement à l'air en prenant une teinte brune et en se résinifiant.

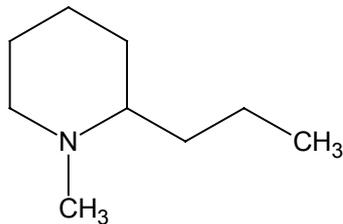
- **γ Conicéine**



La γ conicéine est un dérivé tétrahydropipéridine. C'est un liquide basique, six à huit fois plus toxique que la coniine.

A titre indicatif, la DL50 de la coniine est chez la souris et par voie orale, de 100mg/kg ; celle de la γ conicéine de 12 mg/kg (52).

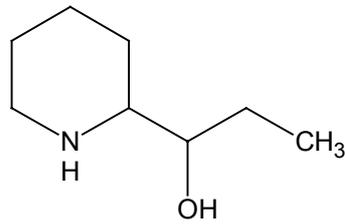
- **N méthylconiine**



C'est un dérivé méthylé de la coniine.

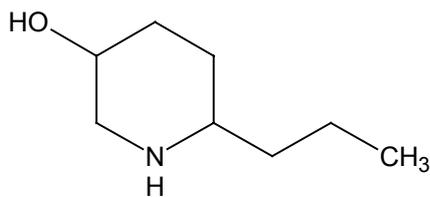
La DL50 chez la souris est de 204,5 mg/kg (52).

- **Conhydrine**



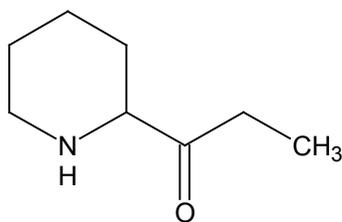
C'est une hydroxy-coniine possédant un alcool secondaire sur la chaîne latérale.

- **Pseudoconhydrine**



C'est un isomère de la conhydrine, dans lequel la fonction alcool est sur le noyau pipéridine en position 5.

- **Conhydrinone**



Elle provient de l'oxydation de la conhydrine.

- Répartition dans la plante (18-25)

Toute la plante renferme des alcaloïdes mais ce sont les fruits qui en sont les plus riches; leur teneur étant de l'ordre de 1,3 % à 3,5 % de plante fraîche. La teneur en alcaloïde dépend de la saison, de l'âge de la plante et de sa localisation géographique. Les deux alcaloïdes majeurs sont la coniine et la γ conicéine. Les autres subsistent à l'état de trace. La coniine prédomine dans la plante mature et dans le fruit, alors que la γ conicéine prédomine dans la pousse précoce de la plante. La plante desséchée perd la quasi totalité de sa toxicité, la coniine étant relativement volatile.

2.1.2.2 L'intoxication

▪ Généralités

Les intoxications par les alcaloïdes de la grande ciguë résultent d'ingestion de la plante.

Les alcaloïdes de la grande ciguë agissent en quelque sorte comme des curares. La coniine bloque la transmission nerveuse au niveau de la jonction neuromusculaire. Elle agit comme agoniste partiel des récepteurs nicotiques (4). Sa toxicité est, classiquement, illustrée par la mort de Socrate:

« Quant à lui, après avoir marché, il dit que ses jambes s'alourdissaient et il se coucha sur le dos [...]. Celui qui lui avait donné le poison, le tâtant de la main, examinait de temps à autre ses pieds et ses jambes; ensuite, lui ayant fortement pincé le pied, il lui demanda s'il sentait quelque chose. Socrate répondit que non. Il lui pinça ensuite le bas des jambes et, portant les mains plus haut, il nous faisait voir ainsi que le corps se glaçait et se raidissait. Et le touchant encore, il déclara que, quand le froid aurait gagné le coeur, Socrate s'en irait. [...] Quelques instants après il eut un sursaut. L'homme le découvrit: il avait les yeux fixes. » (30)

▪ Toxicité chez l'homme

L'ingestion de 6g à 8g de feuilles fraîches suffit à provoquer des accidents mortels, par paralysie du système respiratoire (43). La dose létale de coniine est estimée à 150-300 mg chez un adulte (52).

Les premiers symptômes apparaissent rapidement: salivation, nausées, vomissements, irritation pharyngée, douleurs intestinales. L'intoxiqué a soif, il avale et parle difficilement, ses pupilles sont dilatées. Ses membres inférieurs deviennent faibles, une paralysie musculaire progressive s'installe, affectant en dernier lieu les muscles respiratoires. L'empoisonnement évolue généralement en 3 à 6 heures, la mort survient par asphyxie. Si l'on peut noter des troubles de la vision et de l'audition, la conscience n'est à aucun moment altérée. Il peut y avoir des tremblements convulsifs, des mouvements désordonnés des membres (3).

Cette symptomatologie diffère légèrement de celle qui précède la mort de Socrate : réduite - dans la relation qu'en fait Platon - à la seule paralysie ascendante, qui conduit à une mort calme et digne. Pour expliquer ces divergences, certains ont émis l'hypothèse que la coupe présentée au philosophe contenait un mélange de ciguë et d'opium, ce dernier masquant une partie des effets pharmacologiques de la coniine (3).

En plus des effets neurotoxiques, on relève parfois également une rhabdomyolyse, une myoglobulinurie et des nécroses tubulaires (32).

Il est intéressant d'illustrer cette toxicité à *Conium maculatum* par un cas clinique, référencé au centre anti-poison d'Angers (référence 98010202), puis par une étude italienne (36) portant sur l'intoxication de 11 patients ayant consommée des oiseaux qui avaient consommés des jeunes pousses de ciguë.

▪ Description des cas cliniques

➤ Monsieur B, âgé de 31 ans, a été pris en charge par le SMUR 53 suite à une tentative d'autolyse par ingestion d'une infusion faite avec des graines de ciguë et la prise de ROHYPNOL® 1 mg (7 comprimés) pour masquer les désagréments de la ciguë d'après le patient.

A l'arrivée aux urgences, Monsieur B présentait un Glasgow côté à 5 (initialement côté à 8) et des pauses respiratoires.

Pour rappel le score de glasgow permet de déterminer la profondeur d'un coma.

Il est basé sur les éléments suivants :

- Ouverture des yeux : spontanée = 4, sur ordre = 3, à la stimulation douloureuse = 2, absente = 1.
- Réponse verbale : cohérente = 5, confuse = 4, mots inappropriés = 3, sons incompréhensibles = 2, absente = 1.
- Réponse motrice : sur ordre = 6, localisée vers la douleur = 5, flexion = 4, décortication = 3, décérébration = 2, absente = 1.
- Le coma profond correspond à un score de Glasgow inférieur à 7, les états de stupeur, d'obnubilation et de somnolence sont cotés de 8 à 13.

L'analyse des gaz du sang réalisée avant l'intubation est montrée dans le tableau II. Les pressions partielles en CO₂ et O₂ très élevées témoignent d'une ventilation insuffisante. Le pH est inférieur à la normale.

Il est donc intubé et mis sous ventilation assistée. Un deuxième prélèvement est effectué (tableau III). Les pCO₂ et pO₂ diminuent et le pH sanguin remonte vers une valeur normale. Un lavage d'estomac de 10 litres est effectué par sonde gastrique et ensuite 50 grammes de charbon activé sont administrés.

Il est transféré dans le service de Réanimation vers 3H00 du matin où les infirmières notent qu'une demi-heure après son arrivée, il est réveillé, calme mais avec une certaine difficulté pour lever sa tête du lit tout en réussissant à la décoller un peu. Il répond aux ordres simples. Elles remarquent également une mydriase et une hypersialorrhée.

Sur le plan biologique, on observe une légère augmentation des CPK, mais cliniquement le patient ne présente pas de signe de rhabdomyolyse.

Le patient est extubé sans problème dans le courant de l'après-midi.

CENTRE HOSPITALIER DE LAVAL
 B.P. 1525 - 53015 LAVAL CEDEX Laboratoire de BIOCHIMIE Y.PEGON
 Biologiste

URGENCES

Prélèvement 1 du 07/01/98 01h31 Dossier réf: 98010202
 En ventilation spontanée

GAZ DU SANG

PH.....	6,99		N=7,37-7,43
PCO2.....	132,0	mmHg	N=37-43
PO2.....	262,0	mmHg	N=86-96
HCO3.....	32,0	nmol/L	N=25-29
CO2T.....	36,1	nmol/L	N=24-26
Excès de base.....	-4,6	mmol/L	N=-2/+2
O2 SAT.....	99,1	%	N=92-98,5

BIOCHIMIE

Urée.....	2,9	mmol/L	N=2,5-7,5
Sodium.....	139	mmol/L	N=137-145
Potassium.....	3,5	mmol/L	N=3,8-5,2
Chlore.....	103	mmol/L	N=98-108
CO2 total.....	33	mmol/L	N=26-30
Glycémie.....	11,7	mmol/L	N=3,6-5,3
Protéines.....	72	g/L	N=68-76
Calcium.....	2,22	mmol/L	N=2,25-2,60
Créatinine plasmatique.....	67	µmol/L	N=62-120
CPK Totales.....	263	UI/L	N=26-190
LDH.....	296	UI/L	N=190-380
Amylasémie.....	89	UI/L	N<82
Bilirubine totale.....	10	UI/L	N<17
ASAT.....	25	UI/L	N=14-50
ALAT.....	27	UI/L	N=11-60
Phosphatase alcaline.....	84	UI/L	N=37-110
Gamma GT.....	16	UI/L	N=5-60

TOXICOLOGIE

Alcoolémie.....	< 0,10 g/L
Recherche de barbiturique	NEGATIVE
Recherche de benzodiazépine	POSITIVE
Recherche d'antidépresseurs	NEGATIVE

Tableau II

CENTRE HOSPITALIER DE LAVAL
B.P. 1525 - 53015 LAVAL CEDEX Laboratoire de BIOCHIMIE Y.PEGON
Biologiste

URGENCES

Prélèvement 2 du 07/01/98 01h47 Dossier réf: 98010202
Sous ventilation assistée

GAZ DU SANG

PH.....	7,16		N=7,37-7,43
PCO2.....	80,0	mmHg	N=37-43
PO2.....	221,0	mmHg	N=86-96
HCO3.....	28,4	nmol/L	N=25-29
CO2T.....	30,9	nmol/L	N=24-26
Excès de base.....	-3,0	mmol/L	N=-2/+2
O2 SAT.....	99,2	%	N=92-98,5

Tableau III

➤ Certains oiseaux comme l'alouette, le pinson et le rouge-gorge sont insensibles à l'ingestion de coniine. En revanche les humains peuvent s'intoxiquer par le fait de manger la chair de ces oiseaux.

De 1972 à 1989, des auteurs italiens (36) ont rapporté l'intoxication de 11 personnes par des oiseaux (alouette, pinson et rouge gorge) qui avaient consommé des jeunes pousses de ciguë. Une analyse toxicologique pratiquée le jour de leur admission à l'hôpital révèle de la coniine dans leur urine chez 8 patients, dans leur sérum pour 4 d'entre eux et dans les organes à l'autopsie pour un.

Comme le montre le tableau IV, la symptomatologie présente des douleurs musculaires, une élévation des enzymes musculaires (CPK, LDH, transaminase), une myoglobinurie avec coloration de l'urine en rouge-brun, une oligurie et une atteinte rénale avec dégénérescence de l'épithélium tubulaire.

Le tableau clinique évolue lentement en 3 à 4 semaines dans les cas favorables. 3 patients décédèrent.

Patient (age,sexe)	rbdomyolyse					Atteinte rénale	Evolution
	Myoglobine	CPK	LDH	AST	ALT		
1 (39,M)		4600	950	450	380	-	favorable
2 (50,M)	++	200	660	450	370	-	favorable
3 (85,M)	+++	635	628	160	120	oui	decés
4 (62,M)	+++	3750	550	500	350	-	favorable
5 (41,M)	++	2850	600	470	310	-	favorable
6 (65,M)	+++	30000	4965	498	252	oui	decés
7 (56,M)	+++	5000	417	180	67	-	favorable
8 (49,F)	+++	600	321	139	54	-	favorable
9 (45,M)	+++	3750	550	500	350	oui	favorable
10 (61,M)	+++	15620	1608	482	871	oui	decés
11 (55,F)	+++	9590	757	251	160	-	favorable

Tableau IV : donnée clinique de 11 cas d'intoxication à la coniine (13)

Les valeurs sont données en UI/L

Les valeurs normales sont : CPK (creatine phosphokinase) < 80 UI/L
 LDH (lactate deshydrogénase) < 240 UI/L
 AST (aspartate aminotransférase) < 18 UI/L
 ALT (alanine aminotransférase) < 22 UI/L

Ces cas d'intoxications sont à rapprocher du coturnisme, c'est à dire l'intoxication par les cailles (la caille appartient au genre Coturnix) sur le pourtour méditerranéen. La symptomatologie est relativement semblable. L'explication habituellement donnée au coturnisme est la consommation de fruit de grande ciguë par les cailles.

▪ Toxicité chez l'animal

➤ Des cas d'intoxications, souvent graves, ont été décrits chez la plupart des espèces: porcs, vaches, chevaux, moutons, chèvres et lapins. Les animaux intoxiqués salivent abondamment. Après une phase transitoire d'excitation, ils deviennent apathiques et ataxiques, leur pupille est dilatée, l'émission d'urine et la défécation sont fréquentes, le pouls est faible, la respiration difficile. La faiblesse musculaire est constante: le plus souvent couché sur le flanc, l'animal est incapable de se dresser. On note des tremblements, du larmolement. La mort, consécutive à la paralysie respiratoire, n'est pas précédée de convulsions.

La sensibilité des espèces à la coniine (*per os*) est très variable: une symptomatologie sévère est induite par 3,3 mg/kg de l'alcaloïde chez les vaches et par 15,5 mg/kg chez les juments alors que 44 mg/kg n'induisent qu'une intoxication modérée chez les brebis (3).

➤ Les alcaloïdes pipéridiniques sont également connus pour leur fœtotoxicité. Lorsque l'ingestion de ciguë concerne des femelles gestantes, elle peut induire des malformations congénitales. Cette fœtotoxicité de la ciguë et de la coniine a été étudiée expérimentalement chez les brebis, les truies, les vaches et les chèvres (25). Ces malformations consécutives à une réduction des mouvements fœtaux sont essentiellement articulaires (scoliose, arthrogrypose rendant impossible la station debout). Une administration répétée de coniine peut aussi induire des fissures palatines chez les porcelets et les chevreaux.

Nous allons nous intéresser en particulier à l'étude de Panter et Keeler (26) portant sur l'ingestion répétée de graine de *Conium maculatum* et de plante fraîche chez des chèvres gestantes.

Les chèvres dont le cycle de l'œstrus a été synchronisé en utilisant des sondes intravaginales à base d'acétate de flurogestone, puis fécondées par un bouc sont divisées en 3 groupes :

-Le groupe 1 comprend 3 chèvres nourries avec des graines de *Conium maculatum*.

-Le groupe 2 comprend 3 chèvres nourries avec la plante fraîche.

-Enfin le groupe 3 correspond aux chèvres témoins gavées avec de l'eau. Elles sont au nombre de 6.

Les chèvres traitées sont nourries avec une quantité connue de plante en suspension dans 1 à 3 litres d'eau 2 fois par jour pendant 30 jours (du 30 au 60^{ème} jour de gestation). Le reste du temps les chèvres gardent un libre accès à l'eau, au sel, et au foin. Les dosages moyens administrés sont consignés dans le tableau V.

Ces chèvres gestantes sont ensuite suivies par échographie au 45, 51,55 et 60^{ème} jours de gestation. L'examen se déroule avant, puis 1, 5, 9 et 12 heures après le traitement. Les mouvements fœtaux sont comptés et enregistrés. Quand plusieurs fœtus sont observés, il est effectué une moyenne.

La figure 11 montre les mouvements fœtaux des chèvres nourries avec la plante fraîche et les graines au 45^{ème} jour de gestation

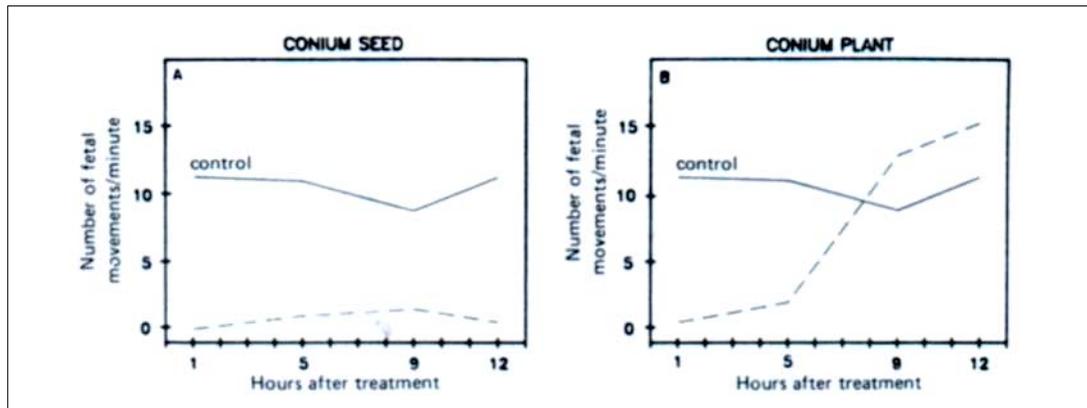


Figure 11 : Activité fœtale mesurée 1, 5, 9 et 12heures après administration au 45^{ème} jours de gestation (_____ : témoin ; ----- : traitées)

- En ce qui concerne les chèvres du groupe 1, on observe une réduction significative des mouvements fœtaux 1, 5, 9 et 12 heures après administration des graines. Cet effet reste significatif aux 45, 51, 55 et 60^{ème} jours de gestation bien que l'intensité des mouvements se réduit naturellement par la croissance des fœtus. On notera cependant que sur les 3 chèvres initiales, une seule termina l'expérience. La première est morte d'overdose et la seconde n'a pas été engrossée. Les chevreaux nés de l'unique portée étaient 2 mâles et un troisième de sexe indéterminé à cause de l'insuffisance de développement des parties génitales externes. Les triplets étaient tous morts à la naissance. Ils présentaient des déformations du squelette (arthrogrypose, lordose, déformation de la cage thoracique) et une fente palatine.

- Pour les chèvres du groupe 2 gavées par la plante fraîche, on observe une réduction des mouvements fœtaux 1 et 5 heures après administration, par contre à 9 et 12 heures les mouvements ne sont plus statistiquement différents du groupe témoin. Sur les 3 chèvres engagées, seuls 2 terminèrent l'expérience. Chacune eurent des jumeaux. 3 sur 4 présentaient une rigidité des articulations et des malformations modérées des os qui régressèrent spontanément en 6 à 8 semaines après la naissance.

- Les chevreaux du groupe témoin (dont seulement 5 étaient gestantes) sont tous nés vivants sans présenter de malformation, ni de fentes palatines. Les résultats sont synthétisés dans le tableau V.

Tableau V : traitement et sévérité des effets tératogènes des chèvres engagés dans l'étude (14)

Chèvres (Poids moyen en kg)	Traitement	Sévérité des signes cliniques des chevreaux	Dosage journalier moyen en g	Effets tératogènes	
				FP/nés	MMC/nés
3 (37)	Graine de <i>C.maculatum</i>	Modéré à sévère	130.3	3/3	3/3
3 (36)	Plante fraîche de <i>C.maculatum</i>	Modéré à sévère	387.3	0/4	3/4
6 (42)	Témoin		-----	0/11	0/11

FP = Fente palatine

MMC = Multiple malformation congénitale

En conclusion, l'expérience prouve effectivement la tératogénicité de *C.maculatum* chez les chèvres. La sévérité des signes cliniques (présence de fentes palatines) est plus importante avec la consommation de graines qu'avec la plante fraîche. Ceci prouve une plus grande concentration en alcaloïde dans la graine que dans la plante. Cependant on peut émettre quelques réserves quant à la méthodologie. Suite aux décès ou à défaut de gestation, le groupe 1 n'est composé finalement que d'une chèvre, le groupe 2 de deux et le groupe 3 de cinq, ce qui statistiquement ne représente pas un échantillon très large.

▪ Diagnose - Identification du toxique (3)

L'examen morphologique de la grande ciguë s'avère généralement concluant : taches violacées sur la tige cannelée, odeur (lorsqu'elle est froissée, la plante dégage une odeur peu agréable de souris ; cette odeur est d'ailleurs perceptible dans les urines et le fluide ruminal des animaux intoxiqués). Lorsque le fruit est disponible, on pourra en examiner la coupe. Chaque méricarpe montre 5 côtes primaires proéminentes. On remarque l'absence de bandelettes et un albumen en cercle. L'endocarpe est entouré d'une assise de cellules sclérifiées en fer à cheval.

La recherche et le dosage des alcaloïdes peuvent se faire par les procédés classiques, mais en tenant compte de la volatilité de ces pipéridines simples (la coniine est entraînable à la vapeur d'eau). La CPG et la CPG-SM sont couramment mises en œuvre pour déterminer ces molécules dans les plantes ou les milieux biologiques.

▪ Traitement chez l'homme (52)

Si le sujet est susceptible d'être intoxiqué, on procède à un lavage gastrique et l'administration de charbon activé. L'efficacité est optimale si elle s'effectue moins d'une heure après l'ingestion.

Généralement, on utilise 240 ml d'eau pour 25 à 100 grammes de charbon activé pour un adulte et 25 à 50 grammes chez un enfant de 1 à 12 ans. La dose optimale n'est pas établie.

Les convulsions éventuelles peuvent justifier l'emploi de benzodiazépines. On utilise du diazépam (5 à 10 mg en IV répétées toutes les 5 à 10 minutes si nécessaire) ou du lorazépam (2 à 8 mg en IV toutes les 10 à 15 minutes). Si les symptômes persistent, on utilise en seconde intention du phénobarbital. La dose de charge est comprise entre 600 et 1200 mg de phénobarbital IV dilués dans 60 ml d'une solution saline à 0,9 %. La dose d'entretien est de 120 à 240 mg toutes les 20 minutes.

Simultanément on effectue une surveillance des fonctions respiratoires. En cas d'insuffisance, le patient nécessite une intubation endotrachéale. On contrôle également l'hypotension, l'arythmie, le déséquilibre électrolytique et l'hypoglycémie.

2.1.3 Emplois en thérapeutique (3-43)

Autrefois, officinales, les feuilles et les graines de grande ciguë étaient utilisées en thérapeutique. Les extraits de fruits étaient employés sous forme d'emplâtres ou de pommade contre les névralgies et les douleurs cancéreuses. Ces extraits étaient analgésiques par leurs actions sur le nerf pneumogastrique et sur les terminaisons nerveuses.

On utilisait aussi la grande ciguë sous forme de pilules, teinture de feuilles ou de graines, extrait alcoolique, poudre de semence.

Aujourd'hui, elle n'est plus guère utilisée, en raison de sa grande toxicité.

On l'utilise en homéopathie (*Conium maculatum*) dans le traitement des faiblesses musculaires.

2.2. Intoxications par les POLYINES : la ciguë vireuse, l'oenanthe safranée, la petite ciguë

▪ Introduction - Généralités

Certainement moins connues du grand public que la grande ciguë, d'autres Apiacées sont toxiques par ingestion :

- La petite ciguë : comme son nom l'indique, est plus petite que la grande ciguë, elle est beaucoup moins vénéneuse ;

- La ciguë vireuse : une autre espèce de ciguë reconnue également pour sa toxicité

- L'oenanthe safranée: une espèce extrêmement dangereuse notamment beaucoup plus dangereuse que ses espèces voisines l'oenanthe phellandrie et l'oenanthe fistuleuse.

Ces trois Apiacées sont regroupées ici en fonction de leurs substances toxiques principales qui ne sont plus des alcaloïdes comme dans le cas de la grande ciguë, mais des polyines.

2.2.1 Oenanthe safranée, *Oenanthus crocata* L., Apiaceae

2.2.1.1 Etude botanique (18-3)

Parmi les oenantes, c'est l'espèce la plus dangereuse. C'est sans doute ce qui explique le nombre important de ses appellations vernaculaires

▪ Noms vernaculaires

Français : oenanthe à suc jaune (la tige coupée exsude un liquide jaunâtre)
pensacre en patois vendéen
persil laiteux
navet du diable (les racines à tubercules sessiles sont en fuseau allongé)
pemp biz (en langue bretonne signifiant 5 doigts car sa racine ressemble à 5 doigts)

Allemand : Gelbsaftige Rebendolde

Anglais : 28/03/2004 Dead men's finger's
Hemlock water dropwort
Five-fingered root

Italien : prezzemolo gruogato.

▪ Origine du nom

Oenanthe vient des mots grecs « *oinos* » (vin) et « *anthos* » (fleur) : plantes fleurissant avec la vigne ou ayant son odeur. *crocata* dérive de *crocus* qui signifie « safran », allusion à la couleur jaune du suc de la plante.

▪ Habitat

Comme la plupart des espèces européennes du genre *Oenanthus*, l'espèce *crocata* n'est rencontrée que dans les endroits humides; bords des ruisseaux et rivières, fossés, prairies humides. Subatlantique, elle est assez fréquente au Royaume-Uni et dans l'ouest de la France (Bretagne, Normandie, Vendée).



Figure 12-*O.crocata*
au bord de l'eau
(48)

▪ Description et étude botanique de la plante (16)

C'est une plante vivace, robuste, d'environ 1 mètre. Elle est glabre, son odeur rappelle celle du céleri. La plante renferme dans toutes ses parties, et particulièrement dans la racine, un suc jaune - orangé.

La tige est robuste, sillonnée, en général creuse. La racine est formée de gros tubercules allongés en fuseau, ayant l'aspect d'une botte de navets.



Figure 13-*Oenanthe crocata*
(47)

Les feuilles

Les feuilles sont grandes, vertes, luisantes, à folioles larges; elles rappellent celles du céleri.

Les feuilles sont bi-tripennatiséquées (feuilles radicales) ou bipennatiséquées (feuilles supérieures) ovales, en coin à la base, incisées-dentées.



Figure 14-Feuille d'*O.crocata* (53)

Les fleurs

L'ombelle est grande, composée de nombreux rayons portant des fleurs blanches ou rosées. C'est une ombelle ample composée de 10 à 30 rayons allongés assez grêles. L'involucre est nul. Le calice a des dents courtes, le style persistant est égal à la moitié de la longueur du fruit.



Figure 15-Fleurs de *O.crocata*
(51)

Les fruits

Le fruit est cylindrique, il mesure 4 à 6 mm de long. Il est légèrement comprimé sur le dos, un peu arrondi à la base. Les côtes commissurales sont plus développées que les autres.



Figure 16-Fruits jeunes d'*O. crocata* (53)

La racine

Elle possède 5 à 6 racines tubérisées renflées en fuseau dès leur base et renferme un suc jaunâtre



Figure 17-Racine d'*O.crocata* (12)

Epoque de floraison

Elle s'étend sur deux mois : juin – juillet

2.2.1.2. Etude toxicologique

2.2.1.2.1 Les substances toxiques

Les substances toxiques rencontrées dans l'oénanthe safranée sont des polyines. Les polyines sont des molécules aliphatiques de C₁₃ à C₁₇, non azotées, polyinsaturées à la fois polyéthyléniques et polyacétyléniques (3).

Les substances responsables de la toxicité chez l'oénanthe safranée sont : l'oéanthotoxine, l'oéanthéthol et l'oéanthenone

L'oéanthotoxine est un diol diacétylénique et triéthylénique

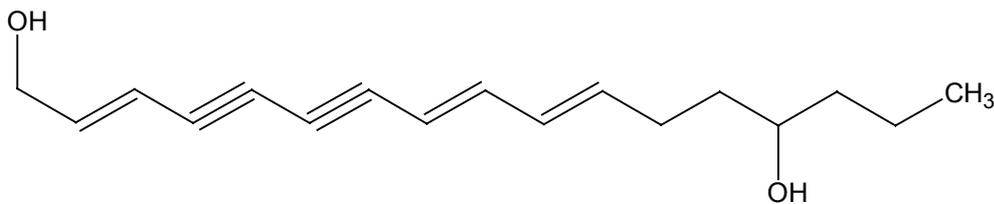


Figure 18-oéanthotoxine

Elle présente une forte toxicité.

L'oéanthéthol et l'oéanthenone ne participent que faiblement à la toxicité.

Concentrée dans les racines, il est possible d'isoler 20 mg d'oéanthoxine à partir de 200 grammes de tubercules. La teneur est cependant maximale en hiver et au début du printemps (52).

Les intoxications, bien que peu fréquentes, mais presque toujours mortelles sont surtout observées chez les adeptes d'une nourriture « naturelle ». Elles sont le plus souvent dues à une confusion avec les racines d'autres Apiacées, en particulier celles du céleri qui présente la même saveur agréable.

2.2.1.2.2 L'intoxication

▪ Toxicité chez l'homme (3)

Si la quantité ingérée est faible (moins de 3 fragments de racines de 2-3 cm), les signes sont essentiellement d'ordre digestif. L'intoxication se manifeste par une salivation abondante, des douleurs abdominales puis par des vomissements prolongés. Dans les cas plus graves, le tableau clinique présente des troubles neurologiques avec des crises épileptiformes tonico-cloniques généralisées et un trismus. L'état confusionnel régresse lentement mais certains patients se sont plaints de troubles mnésiques à J+3. On peut également noter une mydriase, une hypotension, une acidose métabolique et une rhabdomyolyse (CPK atteignant 22 200 UI/mL à J+4 alors que la normale reste inférieure à 200 UI/mL).

La mort peut intervenir rapidement dans les 3 heures suivant l'ingestion sous forme de crise de type tétanique à recrudescence paroxystique et insuffisance cardio-respiratoire.

Etudions un cas clinique rapporté par Pallares en 1985 (52)

Une femme de 54 ans a ingéré le bulbe d'une plante qu'elle croyait comestible. En moins de 15 minutes elle présente des sueurs, nausées, vomissements, douleurs épigastriques. Elle est également prise de malaises.

Peu de temps après et pendant 2 minutes, elle subit une crise épileptiforme tonico-clonique. Elle présente de l'écume au niveau de la bouche. Elle ne perd pas conscience, ni le contrôle des sphincters.

Elle est admise à l'hôpital après 6 attaques épileptiformes. A son entrée, elle est inconsciente, en arrêt cardio-respiratoire et nécessite une réanimation.

Le pH sanguin de 6,89 à l'admission est corrigé par une solution de bicarbonate de sodium. La pression revient à 90/50 mm de Hg avec une pulsation à 110 battements par minute. L'électrocardiogramme montre des fibrillations qui disparaissent en quelques heures. La patiente présente aussi une mydriase. Elle est placée sous ventilation artificielle pendant 16 heures.

8 heures après admission, elle retrouve la conscience. Le laboratoire note une élévation des CPK, LDH et aldolase qui se normalisent en 10 jours. L'analyse du sang, des urines et du liquide gastrique confirment la présence de l'oënanthotoxine.

Elle repart sans séquelles 6 jours après l'ingestion.

L'identification de la plante montre qu'il s'agissait d'*Oenanthe crocata*.

- Toxicité chez l'animal

Toutes les espèces animales domestiques sont sensibles à l'intoxication par l'œnanthe safranée, cependant les sensibilités diffèrent selon les espèces. La plupart des auteurs (3) la situent entre 1 et 1,25 g/kg chez les bovins (soit 500-600 g pour une vache de 500 kg) ; la sensibilité des chevaux est du même ordre de grandeur. Les moutons (2g/kg) et les lapins (20g/kg) résistent mieux.

Ce sont les bovins qui sont le plus généralement intoxiqués, lors du curage des fossés qui met les tubercules à nu.

La toxicité animale, étudiée chez plusieurs espèces (chat, lapin, rat, bovin) s'exprime toujours par la même symptomatologie : syndrome vagal, troubles nerveux, convulsions violentes et mort (18).

- Diagnose (3)

Si l'entourage de l'intoxiqué peut fournir un échantillon de la racine consommée, ce dernier est assez facilement identifié. Pour confirmation, l'œnanthotoxine peut-être extraite du matériel végétal (ou des débris recueillis dans le liquide de lavage gastrique) par du dioxyde d'éthyle. Elle est ensuite aisément caractérisée par son spectre d'absorption UV et par une analyse en CCM.

- Traitement (3-52)

Comme précédemment, plus la prise en charge est rapide, plus l'efficacité sera optimale. On procède au lavage gastrique et l'acidose est corrigée par du bicarbonate de sodium. Le patient, s'il le nécessite, est placé sous ventilation artificielle. Enfin le traitement des crises tonico-cloniques répondent bien au flunitrazépam IV, moins au diazépam IV.

2.2.2 Ciguë vireuse, *Cicuta virosa* L., Apiaceae

2.2.2.1 Etude botanique (3-18)

Le nom vernaculaire vient de son habitat. La ciguë vireuse nécessite un environnement humide. C'est une plante rencontrée dans les marais et les fossés vaseux.

▪ Noms vernaculaires

Français : Ciguë aquatique
Ciguë des marais
Persil des marais

Anglais : Water hemlock (littéralement ciguë d'eau)
Cowbane

▪ Origine du nom

Cicuta correspond à l'ancien nom latin de *Conium maculatum*. *virosa* signifie fétide allusion à l'odeur repoussante du tubercule.

▪ Habitat

La ciguë vireuse est une espèce qui croit dans les zones humides (marais, fossés, rivières) de l'Europe, au nord du 45^{ème} parallèle. En France c'est une plante assez rare sauf dans l'ouest. Elle est absente dans la zone méditerranéenne, dans les Alpes et dans les Pyrénées.

La flore nord-américaine compte pour sa part plusieurs espèces du genre *cicuta* : *C.maculata* dans l'est du continent, *C.douglasii* dans le nord-ouest, *C.occidentalis* dans la région des montagnes rocheuses.

▪ Description et étude botanique de la plante

C'est une plante herbacée vivace d'environ 1 mètre de hauteur. La tige est cylindrique robuste, creuse, striée rougeâtre à la base et au niveau des nœuds.



Figure 19-*Cicuta douglasii* (49)

Les feuilles

Les feuilles proches de l'inflorescence sont à long pétiole tubuleux et à limbe pennatiséqué. Les feuilles de la base de la tige sont bi-tripennatiséqué sur une gaine courte. Les segments foliaires, très aigus, sont bordés de dents de scie.



Figure 20-Feuille de *Cicuta virosa* (51)

Les fleurs

Les ombelles sont grandes composées de 10 à 25 rayons et dépourvues d'involucre. Les involucelles comptent 3 à 5 bractées linéaires en alène. Les fleurs sont petites et blanches.



Figure 21-Fleurs de *Cicutia virosa* (51)

Le fruit

Le fruit est un diakène, petit (1,5-2 mm x 1,5-2 mm), sub-globuleux et caractérisé par 5 côtes primaires arrondies peu proéminentes, les latérales plus développées. Chaque vallécule compte une seule bandelette.

La racine

La racine est volumineuse creuse, cloisonnée à odeur désagréable



Figure 22-Racine de *Cicuta virosa* (12)



Figure 23-Racine de *Cicuta Douglasii*(49)

Epoque de floraison

Elle s'étale de juin à juillet

2.2.2.2 Etude toxicologique

2.2.2.2.1 Les substances toxiques (3)

Le principe toxique de *C. virosa* est un polyène linéaire en C₁₇, issu de la désaturation progressive d'un acide gras, la cicutoxine. Elle est accompagnée de dérivés voisins : cicutol, cicudiol et de leurs isomères, mais ceux-ci présentent une moindre toxicité. Présente dans tous les organes de la plante, la cicutoxine est surtout concentrée dans les parties souterraines en automne.

L'origine géographique et la saison déterminent des variations d'ordre quantitatif.

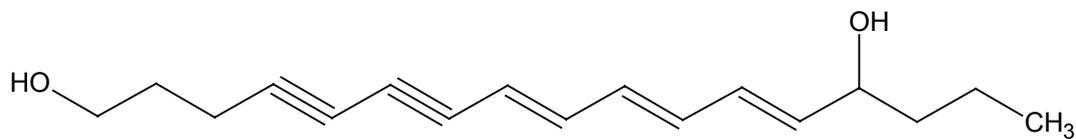


Figure 24-cicutoxine

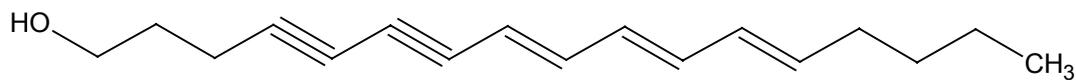


Figure 25-cicutol

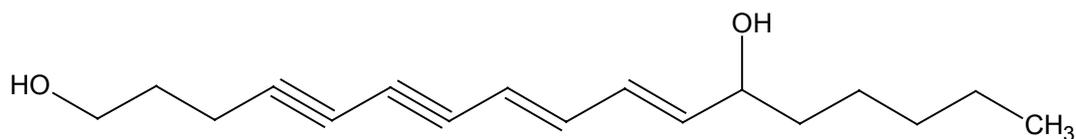


Figure 26-cicudiol

Toutes les parties de la plante sont toxiques, surtout à l'état frais. L'intoxication est rare, le plus souvent consécutive à l'ingestion des parties souterraines confondues avec des racines alimentaires (navet, panais, carotte). Elle est souvent mortelle.

2.2.2.2.2 L'intoxication

▪ Toxicité chez l'homme (3)

Les premiers signes de l'intoxication apparaissent rapidement: 30 à 45 minutes après l'ingestion, voire moins. L'intoxiqué se sent défaillant, il salive copieusement. Souvent, il est nauséux, tremblant et vertigineux ; il souffre de crampes abdominales; il peut aussi vomir, parfois abondamment, ce qui permet alors l'élimination spontanée d'une partie de la plante ingérée.

Presque simultanément - du moins lorsque la quantité consommée est suffisante -, des convulsions apparaissent: épisodes de mouvements toniques et cloniques de deux minutes se succédant à trente minutes d'intervalle, accès périodiques de grand mal épileptique. Les épisodes convulsifs sont éventuellement suivis de périodes d'apnée. À ce stade, l'intoxiqué est généralement inconscient (ou, au moins, léthargique mais répondant à un stimulus). La respiration est stertoreuse (bruyante et accompagnée de ronflements), les voies respiratoires sont partiellement encombrées par l'augmentation des sécrétions bronchiques: cette détresse respiratoire induit fréquemment une cyanose. L'individu est légèrement hyperthermique, il transpire.

Si la dose ingérée est suffisante, l'évolution est rapidement fatale: arrêt respiratoire suivant un épisode convulsif à T + 2 h ou T + 2 h 30, fibrillation ventriculaire 3 heures après l'ingestion.

Dans les autres cas, les épisodes convulsifs régressent et, le traitement aidant, l'intoxiqué retrouve un état quasi normal en 48 heures, sauf complications (acidose métabolique, atteinte rénale et rhabdomyolyse).

Quand ils sont pratiqués, les examens biologiques montrent une élévation des enzymes sériques, particulièrement celle de la créatine phosphokinase (CPK) : Des cas à 4000 UI/ml à J + 4 ou 6 150 UI/ml à J + 1 (normale inférieure à 200 UI/ml) ont été décrits. On peut noter une hématurie, une protéinurie et une glycosurie transitoires.

L'EEG montre que la fonction cérébrale est perturbée; les tracés demeurent anormaux 2 jours après l'incident, voire plus. On note d'ailleurs qu'un patient émet des sons inintelligibles entre ses crises convulsives. À sa sortie de l'hôpital, il ne se souvient pas de la phase convulsive et souffre, par courtes périodes, de difficultés mnésiques. Dans un autre cas, on a noté du délire. Bien que rares, des difficultés mentales plus prolongées ont été signalées.

Les quantités toxiques ne sont pas connues avec précision. Les cas décrits ci-dessus font état de l'ingestion de deux ou trois « morceaux » de racine, d'un fragment gros « comme le pouce » ou d'une racine (épisodes convulsifs graves).

▪ Toxicité chez l'animal (3)

Ce sont bien entendu les herbivores qui sont victimes de cette Apiacée; toutefois, la racine étant peu accessible en dehors des périodes au cours desquelles le sol est détrempe, la fréquence des accidents répertoriés est très faible. En France, de 1990 à 1992, le Centre National d'Intoxication et de Toxicologie Vétérinaire (CNITV) de Lyon a recensé le décès de 4 bovins (pour 10 bêtes atteintes et 27 exposées). Les doses toxiques d'organes souterrains sont de 0,1 % de la masse corporelle chez les bovins, de 0,5 % chez les chevaux et de 0,3 % chez les porcs. Comme chez l'Homme, l'intoxication est marquée par une hypersalivation, une faiblesse musculaire puis une succession de crises convulsives très violentes. La mort survient rapidement, par arrêt respiratoire. L'atteinte des muscles est confirmée par l'élévation du taux de CPK, de LDH et d'ASAT.

▪ Diagnose (3)

L'identification est souvent délicate : c'est particulièrement vrai en début de saison, lorsque les fleurs et les fruits ne sont pas formés. A l'analyse de l'échantillon (racines, feuilles), il est également utile de préciser les caractéristiques du lieu de récolte. La section verticale de la racine fait apparaître une succession assez caractéristique de cavités séparées par des cloisons blanches; l'odeur fétide est également un indice utile.

La caractérisation de la cicutoxine dans les fragments végétaux retirés de l'oesophage à l'autopsie peut être effectuée par CPG-SM sur un extrait méthanolique. Après réextraction de l'extrait méthanolique par l'éther de pétrole, l'analyse en CLHP du résidu permet l'identification de tous les polyines.

▪ Traitement (3)

Si l'intoxiqué n'est pas découvert trop tard, on procède généralement à une décontamination digestive: lavage gastrique - le vomissement ne peut être provoqué que si l'individu est conscient et non convulsif - et administration de charbon activé.

Si besoin et si possible, on assure la respiration par intubation trachéale et l'on met en place une perfusion pour compenser les pertes de fluides et l'hypotension. Les convulsions peuvent justifier l'administration de diazépam, peu efficace, celle de diphénylhydantoïne, de phénobarbital ou de thiobarbiturique (injection initiale IV puis perfusion continue).

2.2.3 Petite cigüe, *Aethusa cynapium* L., Apiaceae

2.2.3.1 Etude botanique (31-14)

La petite cigüe comme son nom l'indique est plus petite que *Conium maculatum*. Elle ressemble fortement au persil. Il existe un risque de confusion avec ce dernier, mais l'odeur caractéristique du persil qui se dégage lorsque l'on froisse les feuilles suffit à leur distinction.

- Noms vernaculaires

Français : Persil des chiens
Faux-persils

- Habitat

On la rencontre dans toute l'Europe sauf à l'extrême nord. Elle est commune dans les jardins, friches, cours de ferme, bord de chemin, le plus souvent à basse altitude.

- Description étude botanique

La petite cigüe est une plante herbacée (20 à 60 cm), annuelle, à tige dressée et creuse.



Figure 27-*Aethusa cynapium* (50)

Les feuilles

Les feuilles sont vertes sombres, globalement triangulaires, découpée 2-3 fois en segments allongés.



Figure 28-Feuille de *Aethusa cynapium* (51)

Les fleurs

Les fleurs blanches sont groupées en ombelles composées de 10-20 rayons inégaux. Il n'y a pas d'involucre à l'ombelle principale mais on retrouve des ombellules avec involucelles à bractéoles allongées dirigées vers le bas.



Figure 29-Fleurs d' *Aethusa cynapium* (50)



Figure 30-Fleurs d' *Aethusa cynapium* (51)

Le fruit

Le fruit est un diakène de 3-4 mm de long pourvu de 10 côtes.

Epoque de floraison

L'époque de floraison dure de juin à octobre.

2.2.3.2 Etude toxicologique

La petite ciguë contient principalement une substance appelée cynapine ou aethusine. C'est un hydrocarbure acétylénique (18). Elle renferme également en faible quantité de la coniine, comme la grande ciguë (31).

2.2.3.3 L'intoxication (18)

Les intoxications par la petite ciguë sont extrêmement rares du fait de son odeur qui rebute les hommes et les animaux. La plante est toxique, mais pas mortelle. Les symptômes observés chez l'homme sont à rapprocher de ceux observés pour la grande ciguë : salivation, nausée, douleurs intestinales, faiblesse musculaire. Chez les animaux le lapin et les petits ruminants semblent insensibles. Chez les bovins, 15 kg de plantes fraîches sont nécessaires pour en voir apparaître les symptômes.

CHAPITRE 3

Les Apiacées toxiques par contact

Introduction

Evoquer les propriétés photosensibilisantes de certaines Apiacées nous fait remonter à plus de 4000 ans en arrière. Les livres sacrés anciens d’Egypte mentionnent l’utilisation dans la vallée du Nil de l’Ammi élevé (*Ammi majus* L.) dans le but de repigmenter le vitiligo, affection caractérisée par la perte du pouvoir pigmentogène de la peau. Les riches et vitiligineux thébains en train de se prélasser au soleil tout en sirotant une décoction d’*Ammi majus* pratiquaient sans le savoir les premières PUVAthérapie (34).

De nos jours, la phototoxicité des Apiacées reste toujours présente puisqu’un certain nombre d’activités professionnelles sont favorables aux phytophotodermatoses de contact. Les travaux de plein air (agriculteur, horticulteur, forestiers, jardinier), les ventes de légumes sur les marchés et les activités de loisirs (promenade, baignade) favorisent les contacts avec la plante.

Les molécules responsables de phytophotodermatoses sont des furanocoumarines.

L’étude suivante essaie de regrouper les plantes les plus souvent incriminées parmi la famille des Apiacées et d’évoquer les symptômes observés. Cette liste n’est pas limitative, et il est très possible que de nombreuses autres espèces soient susceptibles de provoquer de telles réactions cutanées.

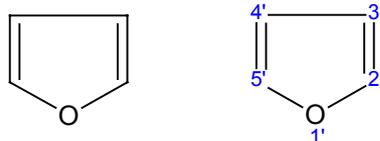
I Etude toxicologique

1.1 Les substances toxiques : les furanocoumarines

1.1.1 Structure chimique de base (27)

Les furanocoumarines, résultent de la condensation d’un noyau furane avec un noyau coumarine

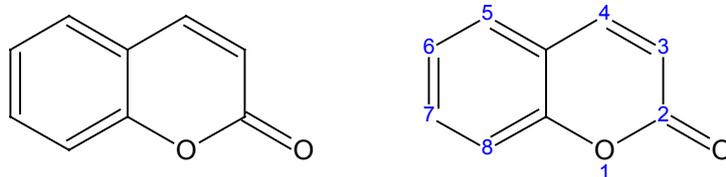
Le noyau furane est un hétérocycle insaturé penta-atomique dont l’hétéroatome est un oxygène.



noyau furane

Les coumarines sont des dérivés de la benzo- α -pyrone.

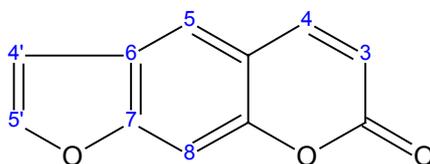
La coumarine proprement dite, a été isolée pour la première fois de la fève Tonka, cultivée au Venezuela, dont elle tire le nom (*Coumarou odorata* L. Fabaceae)



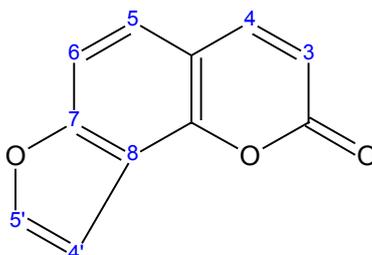
noyau Coumarine

Selon la position du noyau furane par rapport à l'hétérocycle benzopyrone, on peut définir 2 grandes catégories de produits :

⇒ Le noyau furane est lié sur sa liaison 2', 3' à la liaison 6, 7 de la coumarine : cela définit la série des furanocoumarines linéaires.



⇒ Le noyau furane est inversé avec condensation avec la liaison 7, 8 de la coumarine : cela définit la série des furanocoumarines angulaires ou isopsoralènes, comme l'angélicine (isolée de *Angelica archangelica* L.)

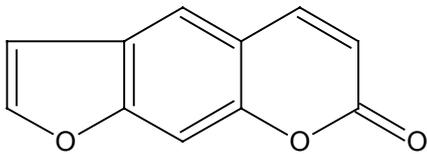


1.1.2 Principales furanocoumarines

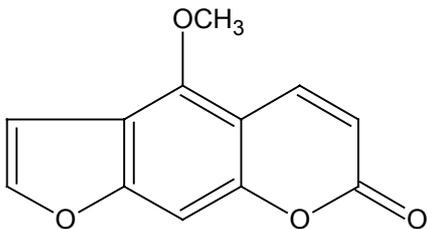
Ces composés peuvent être substitués en position 5, 8 ou 5, 6 ou encore 4', 5' donnant naissance à de très nombreux dérivés, naturels ou synthétiques. Nous ne mentionnerons ici que les plus fréquents chez les Apiacées.

⇒ Dans la série linéaire

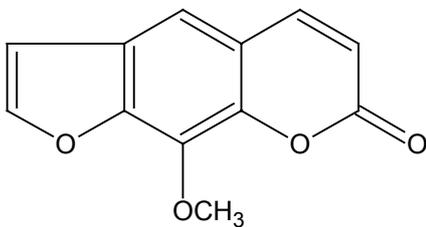
- Psoralène ou 6-7-furocoumarine



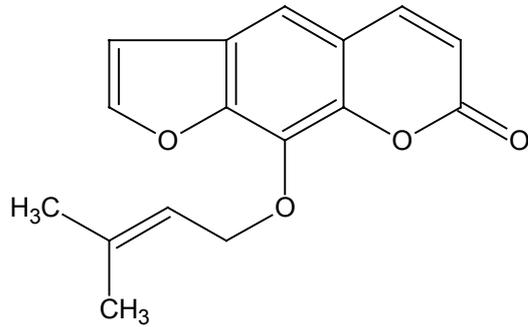
- Bergaptène ou 5-méthoxy-psoralène ou 5MOP



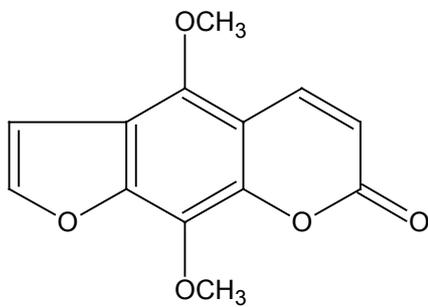
- Xanthoxine ou Ammoïdine ou 8-méthoxy-psoralène ou 8MOP



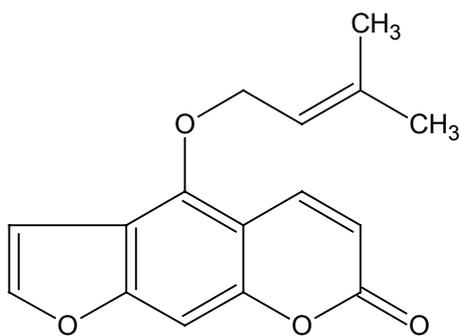
- Impératorine ou Ammidine ou 8-isopentényloxypsoralène



- Isopimpinelline ou 5,8-diméthoxypsoralène ou 5-8MOP

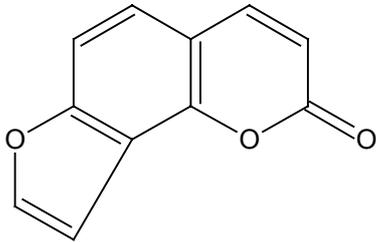


- Isoimpératorine ou 5-isopentényloxypsoralène

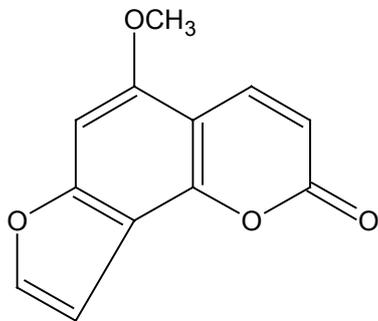


⇒ Dans la série angulaire

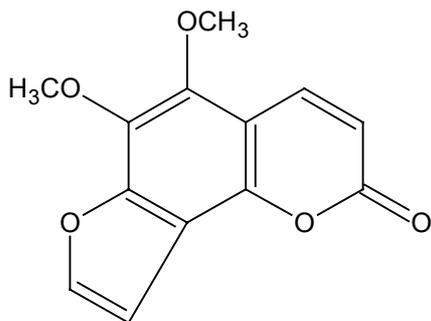
- Angélicine ou isopsoralène



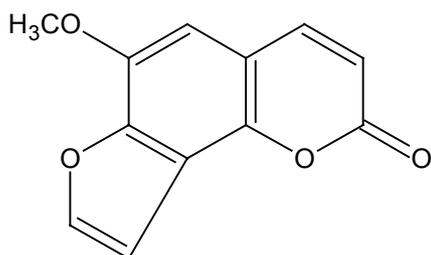
- Isobergaptène ou 5-méthoxyisopsoralène



- 5,6-diméthoxyisopsoralène ou pimpinelline



- 6 méthoxyisopsoralène ou sphondine



1.2 Propriétés physicochimiques des psoralènes

1.2.1 Solubilité

Les psoralènes sont très peu solubles dans l'eau. Brickl et ses collaborateurs (9), ont quantifié la solubilité des principaux psoralènes.

psoralènes	Solubilité dans l'eau en $\mu\text{g/ml}$
8MOP	36
5MOP	6

Tableau VI-Solubilité de 8MOP et 5 MOP

En revanche, les psoralènes sont très liposolubles et très solubles dans les solvants organiques tels que le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, le toluène et l'éthanol.

1.2.2 Spectre d'absorption (11)

Les spectres d'absorption des principaux psoralènes actifs sont connus. Les maxima d'absorption se situent entre 210 et 330 nm, c'est-à-dire dans la zone des ultraviolets.

1.2.3 Spectre de fluorescence

Les furanocoumarines photosensibilisantes sont fluorescentes: activées par une longueur d'onde d'excitation (λ_{exc}), elles émettent dans toutes les directions une longueur d'onde d'émission ($\lambda_{\text{ém}}$), ce qui permet leur détection en milieu biologique.

Psoralène $\lambda_{\text{exc}} = 360 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{ém}} = 440 \text{ nm}$

8MOP $\lambda_{\text{exc}} = 360 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{ém}} = 460 \text{ nm}$

5MOP $\lambda_{\text{exc}} = 350 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{ém}} = 400 \text{ nm}$

1.2.4 Isolement des furanocoumarines (23)

Les procédures d'isolement se réalisent pour la plupart par des extractions successives à l'aide de solvants de polarité croissante. Ainsi, l'éther de pétrole est fréquemment utilisé comme premier solvant, la plupart des produits coumariniques oxygénés n'étant pas solubles dans ce dernier.

Cependant, on utilise souvent l'extraction directe à l'éther, suivie de l'emploi de méthanol et éthanol comme solvants. Cette technique se base sur la cristallisation des glycosides coumariniques.

La plupart des furanocoumarines sont solubles dans les bases et insolubles dans les acides; on peut utiliser cette propriété pour les séparer des autres constituants d'un extrait, qui seraient eux, insolubles dans les bases. Les acides de la plante sont facilement séparés des furanocoumarines à l'aide de solutions de bicarbonate ou de carbonate de soude.

1.2.5 Identification des furanocoumarines

L'identification doit absolument se faire avant tout traitement chimique ainsi qu'avant la sublimation. En effet, leur labilité thermique, la formation de clivages hydrolytiques, peuvent entraîner des modifications structurales aboutissant à des artéfacts.

Les fractions coumariniques brutes obtenues, doivent ensuite être purifiées par cristallisation, ou par séparation, en utilisant les colonnes chromatographiques ou la chromatographie sur couche mince.

1.3 Mécanisme d'action de la phototoxicité cutanée des furanocoumarines

Le mécanisme d'action exact des furanocoumarines n'est pas clairement établi.

Il se situe simultanément à plusieurs niveaux : le noyau (ADN, chromatine), les membranes des cellules épidermiques, dermiques, endothéliales, et certains constituants cytoplasmiques (enzymes, ARN, lysosomes, mitochondries...).

Deux types de réactions photochimiques indépendantes l'une de l'autre ont été identifiées :

- ⇒ Une réaction de type 1, indépendante de l'oxygène
- ⇒ Une réaction de type 2, oxygène dépendante

1.3.1 Réaction de type 1

1.3.1.1 Mécanismes (41)

C'est la réaction la plus fréquente.

Elle s'exerce en premier lieu au niveau de l'ADN du noyau cellulaire.

Dans l'obscurité, le psoralène s'intercale dans la molécule d'ADN. L'irradiation par les UVA (les plus inducteurs se situent entre 320 et 365 nm), entraîne la formation d'une liaison covalente entre le psoralène et une base pyrimidique de l'ADN (thymine, cytosine). Il se forme alors un produit dit de « monoaddition », (monoadduit), par cycloaddition sur la liaison 4',5' du noyau furane, ou 3,4 du noyau coumarine. (Figure 31)

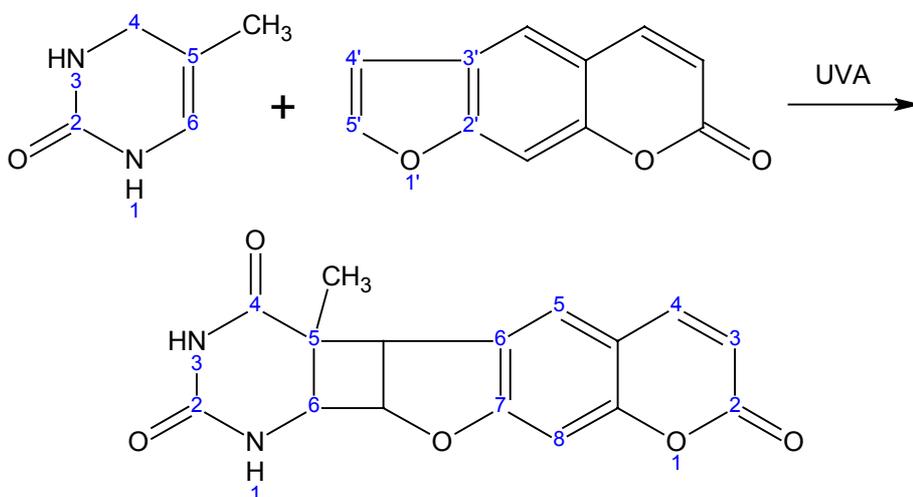


Figure 31-Formation du composé de monoaddition entre le psoralène et la thymine

Si l'irradiation se poursuit, les psoralènes bi fonctionnels (et seulement eux), c'est-à-dire, possédant deux sites de liaison figurés par leur doubles liaisons en 3,4 et en 4',5', peuvent absorber un deuxième photon UVA, ce qui active la double liaison laissée libre après la première addition. C'est le cas du 5MOP et du 8MOP.

Hearst (17), a démontré, que seuls les monoadduits formés en 4',5' peuvent continuer la réaction. Ainsi, la liaison 3,4 du psoralène laissée libre, est activée et se lie à la double liaison 5,6 de la thymine de l'autre brin de la chaîne ADN, conduisant à un produit de bi addition. Cela aboutit à une liaison bi caténaire, ou liaison croisée, ou « cross-linkage » : les deux brins d'ADN sont reliés par un pont constitué par le psoralène. (Figure 32)

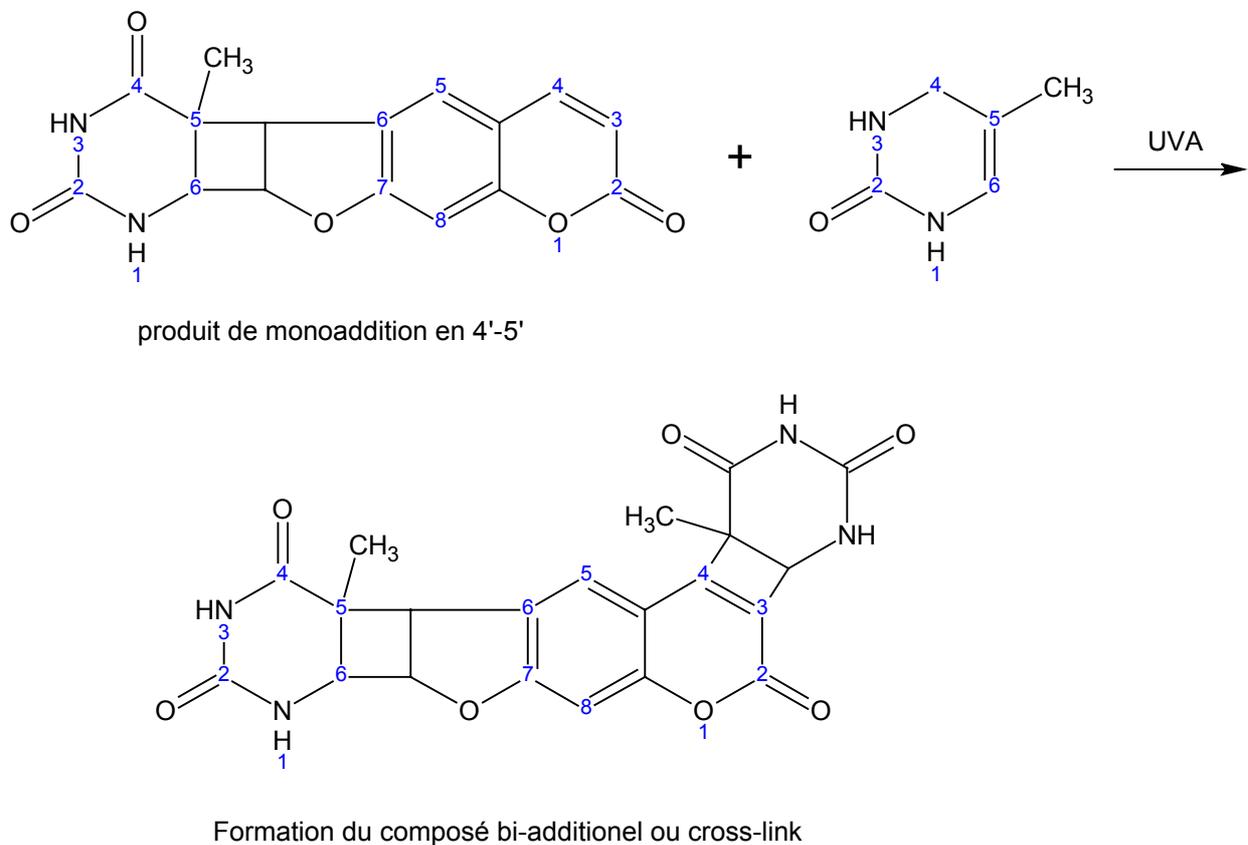


Figure 32-formation du composé bi- additionnel ou cross-link

Tableau VII-Synthèse des mécanismes mis en jeu dans la réaction de type I

Psoralène + ADN (obscurité)	→ intercalage du psoralène
Psoralène intercalé dans ADN + UVA	→ monoadduit (4',5' ou 3,4)
Monoadduit (seulement en 4',5') + UVA	→ adduit bi fonctionnel (cross-link)

La production des adduits ADN-psoralène est fonction:

➤ De la nature du psoralène : les furanocoumarines n'ont pas toutes la même réactivité photo-chimique. D'une manière générale, les furanocoumarines à structure linéaire sont plus actives que celles à structure angulaire (angélicine par exemple). Il en est de même pour les psoralènes bi fonctionnels, vis-à-vis des psoralènes monofonctionnels

➤ De la concentration du psoralène : une concentration suffisante *in situ* est une condition « *sine qua non* » à son effet cutané. Cela fait rentrer en jeu la solubilité du produit et la nature du véhicule utilisé.

➤ De l'exposition UVA: les radiations de 320 à 360 nm sont plus inductrices que celles de 360 à 400 nm.

1.3.1.2 conséquences biologiques (29)

La photoconjugaison des psoralènes avec les bases pyrimidiques d'un des deux brins d'ADN (ponts monofonctionnels), ou des deux brins (ponts bifonctionnels) paraît liée à une augmentation de la pigmentation dans la peau saine.

La formation de tels ponts entre les psoralènes et l'ADN dans les mélanocytes et les kératinocytes empêche la division des mélanocytes préexistants dans la peau.

Par la suite, il y a synthèse d'adénylate cyclase et formation d'AMP cyclique. Ce dernier active à son tour, l'enzyme formant la mélanine, et l'activité tyrosinase augmente alors dans les mélanocytes fonctionnels.

Au bout de 48 à 72 heures, l'ADN lésé des mélanocytes, se répare grâce à l'élimination des liaisons pyrimidine-psoralène. Il s'ensuit une réplication de cet ADN mélanocytaire, et la division mitotique des cellules.

La mitose des mélanocytes préexistants génère des nouveaux mélanocytes fonctionnels, pourvus d'une activité tyrosinase accrue. La prolifération des

mélanocytes et la stimulation de leur activité, du fait de l'augmentation de la synthèse protéique, aboutissent à une formation accrue de mélanosomes.

1.3.2 Réaction de type 2 (38-41)

1.3.2.1. Mécanismes

C'est une réaction par laquelle l'action du psoralène est indirecte et nécessite la présence d'oxygène.

Le psoralène (P) se trouve à un état moléculaire dit fondamental (P_0), c'est à dire que ses électrons sont répartis sur les orbitales moléculaires de plus basse énergie ; l'absorption d'un photon pousse un électron sur une orbitale de niveau énergétique supérieur, conduisant au premier état singulet excité, de durée de vie très courte.

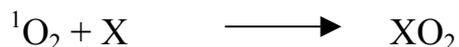
Pour la désactivation de cet état excité, plusieurs processus entrent en compétition :

- l'émission de fluorescence,
- la conversion interne pouvant produire une dissociation en radicaux (capables d'induire des réactions photochimiques),
- l'éjection d'un électron avec formation du cation P^+ ,
- le transfert inter-système avec passage à l'état triplet: 3P_1 ; la durée de vie de cet état triplet est longue; c'est sous cette forme active que le psoralène va agir avec l'oxygène moléculaire (et/ou un substrat X) selon deux types de réactions : la réaction par transfert d'énergie ou par transfert de charge.

1. Réaction par transfert d'énergie

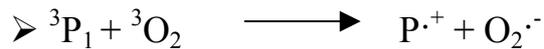


Cette réaction fait donc passer la molécule d'oxygène d'un état fondamental (l'état triplet pour l'oxygène) à un état activé, très réactif chimiquement, qu'est l'oxygène singulet. Ce dernier peut alors participer à plusieurs processus dont l'oxydation d'un substrat par exemple, selon le schéma suivant :



Ceci conduit donc à la production d'anion superoxyde.

2. Réaction par transfert de charge ou d'atome d'hydrogène

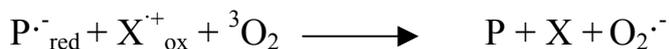
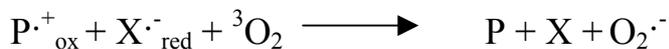


L'oxygène est l'accepteur d'électron.

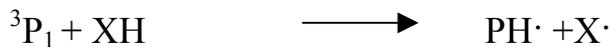
Cette réaction conduit à l'anion superoxyde qui peut alors oxyder un substrat.

Mais ceci reste rare car l'interaction entre le psoralène et l'oxygène génèrera le plus souvent de l'oxygène singulet par transfert d'énergie.

➤ Le psoralène excité peut également agir avec un substrat en perdant ou gagnant un électron selon le potentiel redox du système ${}^3P_1 / X$ et un des anions radical formés (P- ou X-) réagira avec l'oxygène pour former l'anion superoxyde



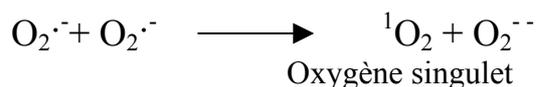
➤ L'interaction avec le substrat peut également consister en un transfert d'atome d'hydrogène :



Le radical libre $X\cdot$ réagit alors avec l'oxygène moléculaire pour former un radical peroxyde $XOO\cdot$ puis un hydroperoxyde $XOOH$ par captation d'hydrogène.

➤ Le psoralène peut également se dissocier en un radical $P\cdot$ qui réagira avec un substrat pour donner $X\cdot$ avec formation d'hydroperoxyde.

L'anion superoxyde est peu réactif biologiquement en lui-même, mais il va promouvoir l'oxydation en formant d'autres espèces très réactives d'oxygène, dont le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) :



Ce peroxyde d'hydrogène peut alors produire, au cours d'autres réactions, le radical hydroxyle $OH\cdot$ et l'ion hydroxyle OH^- .

On voit donc que ces réactions photodynamiques mettent en œuvre la formation

d'espèces réactives d'oxygène (ERO), qui vont se générer les unes à la suite des autres par réaction en chaîne.

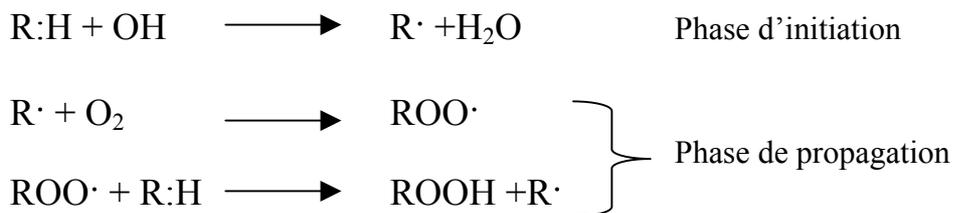
1.3.2.2 Conséquences biologiques

Les radicaux libres et les ERO ($^1\text{O}_2$, $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^{\cdot} , OH^-) sont des espèces à haute réactivité biologique, les plus dangereuses étant le radical hydroxyle et l'oxygène singulet.

➤ Cibles biologiques

Membranes cellulaires

Les membranes cellulaires, nucléaires, mitochondriales ou lysosomiales sont constituées par des phospholipides. Ceux-ci favorisent donc l'apparition de radicaux libres par la présence de leur double liaison qui peut se rompre sous l'action des ERO, c'est la peroxydation lipidique. Par auto-oxydation, ces foyers de peroxydation vont se multiplier, entraînant une instabilité de la membrane. La propagation de la peroxydation s'observe selon le schéma suivant :



On observe alors une modification de la perméabilité des membranes cellulaires.

Les protéines et les enzymes

On observe l'oxydation des aminoacides, comme le tryptophane, l'histidine, la cystéine et la méthionine, ce qui modifie leur structure et donc leurs activités fonctionnelles.

Il y aura alors une inactivation de certains récepteurs ou la modification de la transmission des signaux après activation des récepteurs membranaires.

Les acides nucléiques

Le psoralène activé, qui est intercalé dans l'ADN, va transférer son énergie en produisant les mêmes effets que les radiations de courte longueur d'onde sur l'ADN, induisant des dimères de thymine, des ruptures simples et double brins et des cross-links ADN-protéines entre autres; le transfert d'énergie du psoralène à l'oxygène moléculaire induira l'oxydation de bases notamment. Cette atteinte du matériel génétique entraîne des mutations, une altération de la

transmission du génome, une perturbation dans la synthèse des protéines.

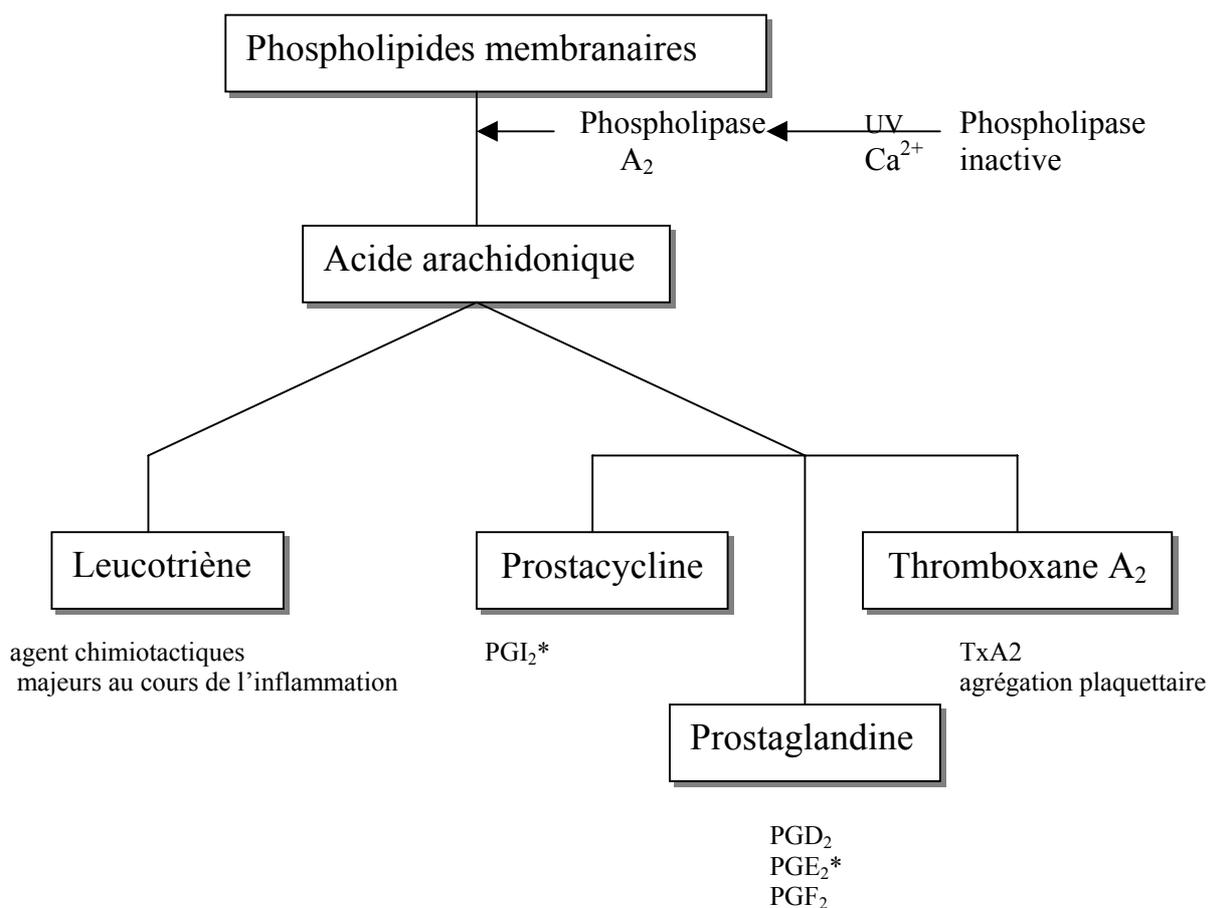
La croissance cellulaire et, plus globalement, toute l'activité métabolique cellulaire se trouvent modifiées, entraînant au pire la cellule vers la mort par nécrose cellulaire ou apoptose.

➤ La réaction inflammatoire

Ce sont les kératinocytes, les mastocytes ou les cellules endothéliales qui sont impliquées par la libération de médiateurs solubles.

Comme nous l'avons vu, les ERO agissent sur la membrane cellulaire par une peroxydation lipidique. Ceci entraîne la libération d'acides gras libres incluant l'acide arachidonique, précurseur bio synthétique des prostaglandines et des leucotriènes. (Figure 33)

De plus, sous l'action des ERO, les mastocytes libèrent leur histamine provoquant une augmentation de la perméabilité capillaire et le passage de plasma et de globules blancs dans le tissu conjonctif.



* : puissants vasodilatateurs

Figure 33-Libération des médiateurs de l'inflammation à partir de l'acide arachidonique

Une hypothèse sur ce mécanisme d'action a été proposée, exprimant l'idée que les dommages créés aux membranes conduisaient à une entrée massive de calcium dans la cellule, déclenchant l'activation de la phospholipase A₂ qui elle-même générerait les éicosanoïdes.

La vasodilatation observée entraîne une augmentation du débit sanguin vers le siège de la lésion, entraînant chaleur et rougeur; l'augmentation de la perméabilité capillaire impliquant le passage de liquide riche en protéines dans le compartiment interstitiel, cet exsudat provoque un œdème localisé (ou tuméfaction) qui comprime les terminaisons nerveuses et détermine ainsi une sensation de douleur.

Ce mécanisme de type 2 se manifeste par l'érythème et l'œdème cellulaire, que l'on observe fréquemment au cours des réactions de photosensibilisation aux psoralènes.

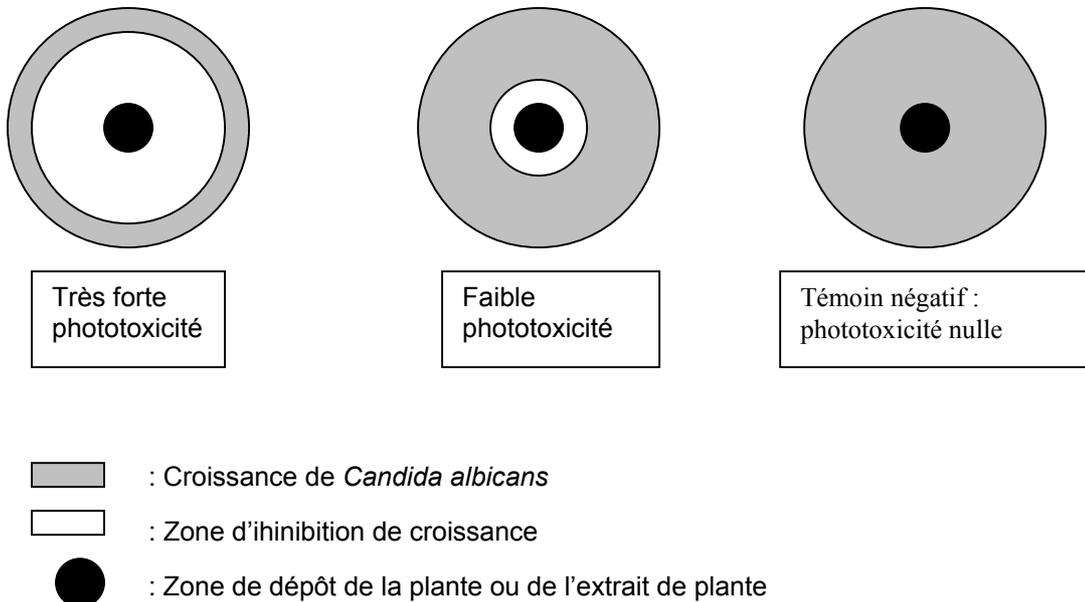
1.4 Evaluation de la phototoxicité par le test à *Candida albicans*

(20)

Ce test est une méthode *in vitro*, semi-quantitative, qui permet l'évaluation de la phototoxicité dues aux furanocoumarines.

Des boites de Pétri en plastique sont utilisées, dans lesquelles est déposé un milieu de culture à base de gélose (milieu dit de Sabouraud) inoculé ensuite par une couche uniforme d'une suspension récemment réalisée d'une culture de *Candida albicans*. Les échantillons de plantes sont déposés dans ces boites puis exposés aux rayons UVA. Un échantillon de contrôle, maintenu dans l'obscurité, sert de témoin négatif.

La lecture du test consiste à calculer l'inhibition de croissance, c'est-à-dire à calculer la distance moyenne entre la zone de dépôt et la croissance de *Candida albicans*. Une inhibition de croissance importante signifiera une forte phototoxicité pour l'échantillon étudié.



Cette méthode permet d'étudier une plante dans son intégralité, les différentes parties d'une même plante ou des extraits de plantes.

1.5 Relation structure-activité

Toutes les furanocoumarines ne sont pas phototoxiques. Ce potentiel dépend de l'état de la molécule, linéaire ou angulaire, et de ses substituants.

De façon générale, les composés linéaires sont plus photoactifs que les angulaires. En effet, les furanocoumarines linéaires sont bi fonctionnelles et donc capables de donner des liaisons bi caténares, alors que les furanocoumarines angulaires forment seulement des monoadduits.

Toutefois, certaines furanocoumarines angulaires de synthèse, comme la 4'-méthylangélicine ou encore la 4,4'-méthylangélicine, sont capables d'induire un érythème, comme l'ont démontré Bordin et ses collaborateurs (1). D'après leurs études, cette production d'érythème n'est pas surprenante, puisque les dérivés de l'angélicine sont des composés bifonctionnels potentiels, ayant comme les psoralènes, 2 sites réactifs en position 3,4 et 4',5'.

La substitution module la photoactivité selon la nature et la position du substituant. Ainsi, l'introduction d'un groupement donneur d'électrons, comme le groupe méthyle en position 5' ou 8, augmente l'activité du psoralène ; par contre, l'addition d'un groupe responsable d'une diminution de densité d'électrons, comme les groupes hydroxyles, cyano, nitro, amino ou acétylamino, à la même position, donne l'effet opposé.

Les groupes alkylants de longue chaîne, réduisent l'activité.

L'hydrogénation en position 4',5' dans le noyau furane, provoque une perte complète du potentiel photosensibilisant.

L'addition du groupe méthyle en position 4 ou 4' diminue légèrement l'activité, et la fait chuter en position 3.

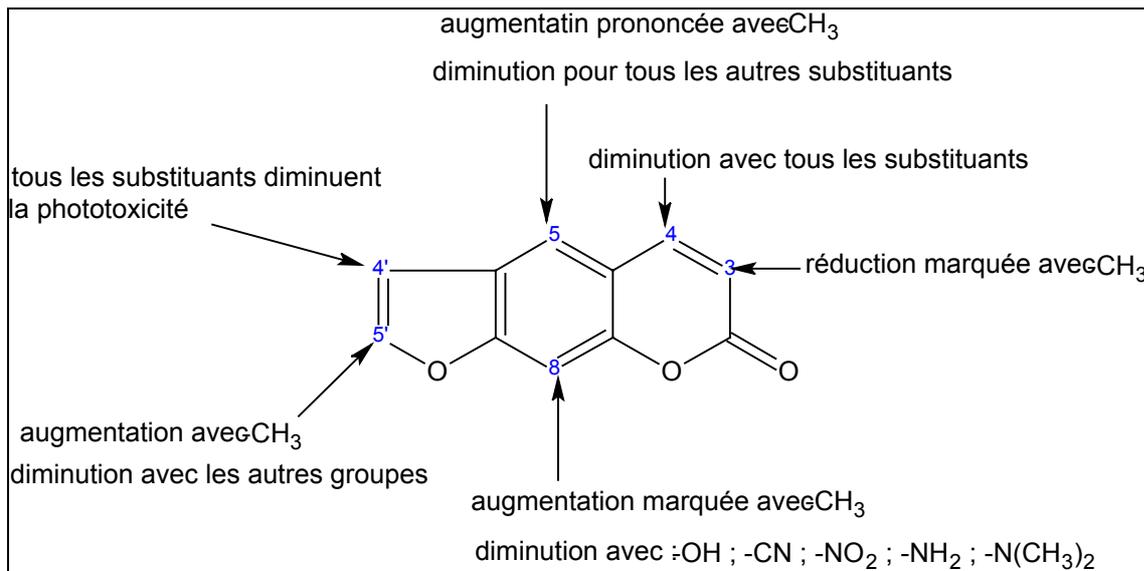


Figure 34-Relation structure/phototoxicité des furocoumarines

Les furanocoumarines les plus actives biologiquement sont, par ordre croissant, le 8-MOP, le 5-MOP et le psoralène, toutes linéaires. En comparaison au psoralène (100 %), l'activité phototoxique de la xanthotoxine est de 37,5 % et celle du bergaptène est de 27,5 % (24).

On peut constater que les plantes les plus phototoxiques contiennent ces deux dernières molécules mais aussi de l'impérorine et de la pimpinelline

II Aspects cliniques des phytophotodermatoses initiées par les furocoumarines

2.1 définition

Le terme de phytophotodermatose a été proposé en 1942 par le biologiste londonien Robert Klaber (21), qui suggérait l'utilisation de ce terme pour toute réaction de la peau en contact avec certaines plantes et irradiation solaire simultanée (« *phyto* » signifiant plante, « *photo* » pour lumière et « *dermatitis* » pour inflammation de la peau).

On pourrait donc désigner par phytophotodermatose, toute dermatose provoquée par un contact avec un élément végétal et induite par une exposition solaire.

A cette définition, peut également s'ajouter le fait qu'une phytophotodermatose n'est pas toujours occasionnée par un contact. En effet, de nombreuses plantes contenant des agents photosensibilisants sont ingérées dans l'alimentation, et peuvent entraîner un risque potentiel, si elles sont consommées parallèlement à une exposition aux UV (naturelle ou artificielle par les cabines de soins ou d'esthétique).

2.2 Phytophotodermatoses de contact (toxiques, d'irritation)

Les phytophotodermatoses de contact sont dues à l'action conjuguée de la lumière et de substances photosensibilisantes végétales sur la peau. Ce sont des réactions photochimiques non immunologiques et n'importe qui peut développer la réaction si les conditions propices sont réunis : exposition suffisante à la substance et au rayonnement ultraviolet.

Ces réactions phototoxiques (que l'on pourrait aussi appeler réactions par photoirritation), se traduisent par une exagération de la réponse cutanée normale au soleil. Ce sont des dermatoses érythémateuses, parfois très oedémateuses ou même érythémato-bulleuses, qui correspondent, de manière stricte, aux zones cutanées irradiées et imprégnées par la substance phototoxique (dans notre cas, les psoralènes des Apiaceae).

Les limites des lésions sont le plus souvent comme « coupées au couteau », par opposition aux réactions photoallergiques, dont les limites sont en général assez floues (22).

Les réactions locales les plus courantes sont la dermatite des prés et la dermatite en breloque

2.2.1 Dermite des prés

Oppenheim fut probablement le premier auteur à décrire la phytodermatite phototoxique de contact (42) qu'il dénomma « dermatite des prés », encore « *dermatitis bullosa striata pratensis* ».

Cette dermatite des prés, prototype des phytophotodermatoses, survient classiquement chez un sujet qui, après un bain, s'expose au soleil, au contact d'herbe humide. Le bain n'est pas strictement nécessaire; la transpiration ou la simple humidité ambiante peuvent parfois suffire (22). Cette dermatose, par photosensibilisation exogène, peu prurigineuse, se caractérise par des stries linéaires érythémato-papuleuses, avec vésicules ou bulles, reproduisant parfois le dessin d'une herbe ou d'une feuille sur la peau exposée.

Quelquefois, l'aspect est moins typique, lorsque le sujet s'est promené dans les hautes herbes par temps chaud et humide. Toutefois, la forme allongée, flagellée, striée des lésions doit évoquer le diagnostic. Les lésions disparaissent le plus souvent en quelques jours, en laissant subsister une pigmentation résiduelle, dont l'importance varie considérablement d'une observation à l'autre.

Le phénomène phototoxique se déclenche brutalement en quelques heures, avec une incidence proche de 100 % (elle survient chez tous les individus sans prédisposition particulière), à la seule condition que 3 facteurs soient réunis :

- l'humidité: bain, transpiration ou humidité ambiante
- le contact avec un photosensibilisant (appelé chromophore) végétal, en concentration suffisante
- l'irradiation ultraviolette adéquate: UVA entre 320 et 400 nm



Figure 35-Réaction phototoxique, dermite des prés due à *Heracleum sphondylium* 24 heures après exposition. (40)



Figure 36-Dermite des prés due à *Heracleum sphondylium* 2 jours plus tard, apparition des bulles. (40)



Figure 37-Dermite des prés. Eruption vésiculo-bulleuse disposée en traînées linéaires. (7)

2.2.2 Dermatite en breloque

Un deuxième aspect clinique typique de phytophotodermatose est celui de la « dermatite en breloque », décrite par Freund en 1916, à laquelle il donna le nom de « *Brelock dermatitis* ».

Cette dermatite en breloque apparaît lorsqu'une exposition solaire fait suite à une application ou une friction avec de l'eau de Cologne, des parfums renfermant de l'essence de bergamote, ou à l'utilisation de lingettes, de crèmes parfumées (crèmes antimoustiques, etc, ...). Elle se traduit par des lésions cutanées bien limitées, d'aspect figuré, à type d'érythème, d'oedème, voire de décollement bulleux, rapidement suivies par une pigmentation. Elles siègent essentiellement sur le cou, le décolleté, les aisselles, le pli du coude, et reproduisent les modes d'application: traînées des doigts, coulées, empreintes du bouchon ; on parle d'ailleurs d'érythème en coulée pour évoquer la dermatite en breloque. La phase phototoxique (érythème) est assez discrète, mais des tâches pigmentaires en coulée apparaissent en 2 ou 3 semaines, s'aggravant au fur et à mesure des expositions suivantes (22).



Figure 38-Dermite en breloque. Hyperpigmentation en volutes survenues aux sites d'application d'un parfum contenant de l'huile essentielle de bergamote lors d'une exposition solaire. (10)



Figure 39-Dermite en breloque. (41)

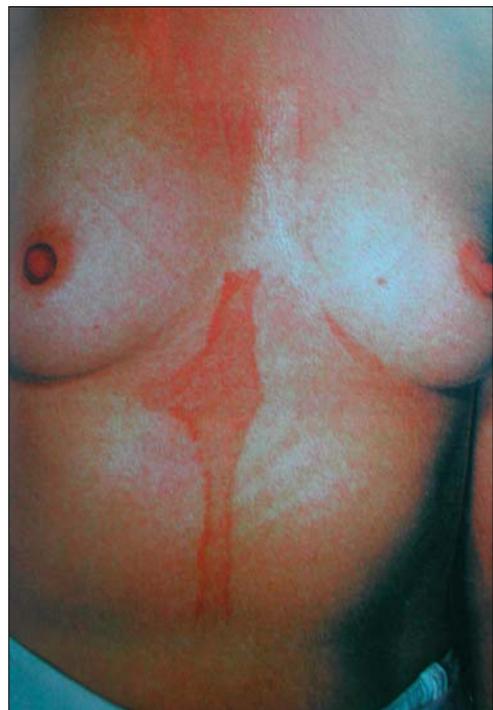


Figure 40-Dermite au parfum par une eau de cologne. On notera les coulées qui sont caractéristiques de cette dermatose. (19)

Le traitement est purement symptomatique : compresse froide, salicylés et, éventuellement anti-inflammatoires stéroïdiens en application locale. Chez l'enfant, les traces laissées sur la peau peuvent parfois faire penser à des mauvais traitements, ce qui pose un problème de diagnostic (4).

III Principales Apiacées photosensibilisantes

L'étude suivante essaie de regrouper les plantes les plus souvent incriminées parmi la famille des Apiacées dans les phénomènes de phototoxicité. Cette liste n'est pas limitative, et il est possible que d'autres espèces soient susceptibles de provoquer également de telles réactions de photosensibilisation.

Il est dans l'intérêt général, mais aussi celui du corps de santé (dermatologues, médecins généralistes, pharmaciens) de répertorier de façon systématique les espèces potentiellement photosensibilisantes, afin d'éviter des réactions cutanées qui, si elles ne sont pas dramatiques, n'en sont pas moins très désagréables.

3.1 Le céleri sauvage : *Apium graveolens* L.

- Etude botanique (39)

Les 2 variétés de céleri les plus connues sont le céleri à côtes et le céleri rave. Elles sont le résultat de sélections répétées à travers les âges du type sauvage, l'ache odorante encore appelée ache puante ou ache des marais.

Le nom latin de l'Ache, *Apium*, viendrait du mot celte signifiant « eau » ; en effet cette plante aime les prés humides et les terres imprégnées de sel. Elle se rencontre en Europe à proximités de marais salants de la Méditerranée, de l'océan atlantique et de la manche. Elle est rare à l'intérieur des terres.

Graveolens vient de *gravis* qui signifie fétide. En effet le céleri dégage une odeur acre caractéristique lorsqu'on la froisse.

C'est une plante de 20 à 80 cm de haut, à tige fistuleuse et fortement sillonnée.

Les feuilles épaisses et luisantes, sont divisées en segments triangulaires, celle de la base pétiolées, les autres sessiles.

L'inflorescence est une ombelle lâche, comprenant 6 à 12 rayons inégaux. Les fleurs sont petites, blanchâtres ou blanc verdâtre. L'involucre et l'involucelle sont nuls.

Les fruits sont des akènes petits et globuleux

La racine est courte, pivotante, munie de fibres un peu charnues. Elle est brune à l'extérieur, et blanchâtre à la coupe.

L'époque de floraison s'étend des mois de juillet à septembre.

- Etude chimique

Le céleri présente une richesse naturelle en :

- 5-méthoxypsoralène (5MOP) ou bergaptène
- 8-méthoxypsoralène (8MOP) ou xanthotoxine
- 5-8MOP ou isopimpinelline

Ces furanocoumarines lui confèrent des propriétés photosensibilisantes.

Aux Etats Unis, on a sélectionné du céleri à côtes qui résiste aux insectes, ce qui évite donc de traiter aux insecticides. Ce légume biologique a malheureusement l'inconvénient de présenter une teneur extrêmement élevée de bergaptène.

La concentration naturelle en furocoumarines augmente également lorsque le céleri est infecté par un champignon, *Sclerotinia sclerotiorum*. Les furanocoumarines sont des phytoalexines, c'est à dire des substances produites par la plante en réponse à un stress, comme une attaque fongique.

- Etude dermatologique

Les principales victimes des dermatites aux céleris sont les maraîchers qui, surtout par temps ensoleillé, coupent les feuilles dont le jus se répand alors sur les mains et les avant-bras. Les employés de conserveries en sont également touchés.

Après une exposition solaire, on observe des lésions érythémato-bulleuses et des cloques (phlyctènes). Parfois des lésions cutanées du type eczéma peuvent apparaître et durer jusqu'à 5 jours.

Les cas les plus sévères de dermatites se rencontrent à l'automne, par temps chaud et humide chez le céleri atteint de la pourriture rose causée par un champignon, *Sclerotinia sclerotiorum*.

3.2 La berce de mantegazzie ou berce du caucase: *Heracleum mantegazzianum* .Sommier et Lev

- Etude botanique (35)

Ramenées sous forme de graines d'une expédition botanique à la fin du siècle dernier, la berce de mantegazzie a facilement séduit par sa floraison spectaculaire des jardiniers en quête de plantes d'exception. A partir des jardins dans lesquels on l'avait introduite, la Berce du Caucase s'est naturalisée et le conte de fées a tourné au cauchemar dans de nombreuses contrées européennes (Scandinavie, Irlande, îles britanniques) ou nord-américaines où sa présence interdit maintenant l'accès à certains plans d'eau. Dans ces pays elle est accusée de détruire l'écosystème originel et d'attenter à notre intégrité cutanée.

La berce de mantegazzie plus gourmande en eau que notre berce indigène (*H. sphondylium*), colonise les zones humides et plus particulièrement les berges des lacs et rivières.

La berce de mantegazzie se caractérise par sa taille surprenante. Elle oscille entre 3 et 5 mètres. Sa forte tige est cannelée, pubescente et creuse. Le diamètre à la base peut atteindre 5 à 10 cm. Sa division terminale en 30 à 50 pédoncules qui se déploient pour former une immense ombelle pouvant atteindre 1 mètre de large et supporter plus de 10 000 fleurs blanches. A sa base, des feuilles démesurées (1 mètre de longueur), ternées, profondément incisées (pennatifidées) et aux bords dentés que l'on pourrait confondre avec celles de la rhubarbe lorsque la plante sort de son sommeil hivernal. Ce gigantisme la distingue facilement de notre berce indigène (*H. sphondylium*) que l'on taxe de « commune », elle qui dépasse rarement le 1,50m. S'il en était besoin pour achever l'identification, la présence fort visible sous chaque ombelle d'une collerette de ces feuilles nanifiées que l'on désigne sous le nom de bractées et sa tige maculée de rouge sont des particularités distinctives supplémentaires de la berce du Caucase.

Figure 41- *Heracleum mantegazzianum* (35)



▪ Etude chimique

A l'analyse on retrouve du :

- 5-MOP ou bergaptène prédominant dans le fruit
- Psoralène plus abondant dans la feuille
- 8-MOP ou xanthotoxine

mais aussi d'autres dérivés dont le pouvoir phototoxique est moindre (angélicine, pimpinelline, isopimpinelline, sphondine)

- Etude dermatologique

Peu de cas sont rapportés en France où la plante est encore confinée dans les jardins et peu naturalisée. Ils ont surtout fait l'objet de publication dans les pays où la plante a depuis longtemps quitté les jardins pour s'installer le long des plans d'eau (USA, Grande Bretagne, Scandinavie, Tchécoslovaquie). De ce fait les accidents ne concernent plus seulement des jardiniers avertis, mais des randonneurs, des pêcheurs et des pauvres enfants ignorants du danger. La particularité des réactions cutanées à cette espèce réside soit dans l'intensité des lésions bulleuses avec pour corollaire une évolution érosive, une cicatrisation lente émaillée de complications infectieuses et une pigmentation plus persistante, soit dans une distribution atypique de l'éruption lorsque l'atteinte concerne des enfants qui utilisent sa tige creuse comme une longue vue, une sarbacane ou une trompette.

La sensibilité aux UVA apparaît 15 minutes après le contact et connaît un pic après une demie heure à 2 heures. La réaction est visible après 24 heures et culmine à la 72^{ème} heure.

En France la berce du Caucase dont la naturalisation est peu abondante (Alpes) est loin de représenter le même danger qu'en Scandinavie ou aux USA. Pour autant le danger n'est peut-être pas loin car une statistique du centre d'information toxicologique national d'un pays riverain (Suisse) recensant les accidents toxiques graves dus à des plantes entre 1966 et 1994 place la berce du Caucase au second rang derrière la belladone.(35)

3.3 La berce sphondyle ou grande berce: *Heracleum sphondylium* L.

- Etude botanique (14)

Plus présente dans nos contrées, la berce sphondyle est également adepte des endroits humides. Elle pousse dans les prairies fraîches de France, à l'exception du littoral méditerranéen, et peut s'élever jusqu'à 2 200 m d'altitude dans les diverses montagnes. On la trouve également en Europe, dans certaines régions de l'Asie, de l'Afrique du nord.

Heracleum sphondylium est une plante vivace dont la taille peut varier de 40 cm à 1,60 m. La tige est robuste et velue. Les feuilles de la base sont grandes, blanchâtres sur le dessous, plus ou moins poilues. L'inflorescence est en ombelle de 12 à 40 rayons de fleurs blanches à rosées, s'épanouissant de juin à septembre. Le fruit présente un contour ovale.

- Etude chimique (28)

Elle renferme principalement du :

- Psoralène
- 8-MOP ou xanthotoxine
- 5-MOP ou angélicine

- Etude dermatologique (35)

Elle est responsable d'éruptions érythémato-bulleuses relativement fréquentes, caractéristique de la dermite des prés. Les accidents cutanés surviennent soit à l'occasion de débroussaillage donnant lieu à une éruption profuse et déchiquetée, soit lors baignades et autres loisirs. La persistance pendant plusieurs mois d'un dessin pigmentaire très visible témoigne ces accidents de la voie champêtre. (33)

Il est intéressant de noter que les fruits et les tiges peuvent cependant être comestibles. La tige appelé « bonbon végétal » présente une saveur de mandarine.

3.4 Le panais urticant : *Pastinaca sativa* L.

- Etude botanique (14)

On retrouve le panais çà et là en Europe ; de la Hollande à l'Allemagne, au sud de la Grande Bretagne et en Irlande. Il pousse généralement au bord des chemins sur sols calcaires secs.

Le panais est une plante bisannuelle, assez robuste, à odeur forte surtout au froissement. La tige est dressée souvent rameuse, creuse et striée. Les feuilles sont velues en dessous, les inférieurs divisées en segments ovales, les autres linéaires, entières ou trilobées. Les fleurs sont petites, jaunes, groupées en ombelles composées de 9 à 20 rayons plutôt inégaux. Le fruit est un diakène de 5-7 mm de long, elliptique, à cotes étroitement ailées.

- Etude chimique

Le panais est responsable de nombreux cas de dermatites phototoxiques, en raison de l'importante teneur en furocoumarines :

- 5-MOP ou bergaptène
- 8-MOP ou xanthotoxine
- 5-8 MOP ou isopimpinelline

- Etude dermatologique

Le jour suivant l'exposition, il se forme un érythème rouge vif dont la surface devient oedémateuses avec formation de petites vésicules. 48 heures après les vésicules se regroupent en laissant apparaître des cloques. Une hyperpigmentation résiduelle apparaît enfin et persiste pendant plusieurs mois.

Ces dermatites ne sont pas exceptionnelles en été, au moment de la floraison des panais. A titre anecdotique, on peut mentionner un cas clinique rapporté dans le British Medical Journal de mars 1982 (5), où les lésions de la peau d'un enfant avaient été attribuées à des sévices corporels.

On peut noter que les racines, les feuilles et les fruits du panais sont comestibles crus et cuits.

Les Apiacées suivantes ne représentent pas un réel danger pour leur phototoxicité. Vous pouvez les approcher sans grand danger et une phototoxicité accidentelle ne pourrait être qu'anecdotique.

5. L'angélique sauvage : *Angelica sylvestris* L.
6. L'ammi : *Ammi majus* L.
7. L'aneth : *Anethum graveolens* L.
8. La carotte sauvage : *Daucus carota* L.
9. Le fenouil sauvage : *Foeniculum vulgare* L.
10. le persil : *Petroselinum sativum* Hoff.
11. Le grand boucage : *Pimpinella magna* L.

CONCLUSION

Connus pour la beauté de leurs ombelles les Apiacées sont des plantes très répandues, réparties dans toute la France et les pays limitrophes. Elles poussent plus particulièrement dans les lieux humides, au bord des chemins, des talus, dans les endroits en friches.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressé dans un premier temps aux Apiacées toxiques par ingestion.

Pour la grande ciguë, l'oenanthe safranée, la ciguë vireuse et la petite ciguë, nous avons successivement décrit les principes toxiques, les symptômes de l'intoxication et les traitements à mettre en œuvre.

Dans la seconde partie, nous nous sommes attaché au phénomène de sensibilisation induit par les Apiacées. Cette thèse rapporte les mécanismes d'actions des furanocoumarines, ainsi que les diverses formes dans lesquelles ces phytodermatoses apparaissent.

Nous rapportons également les principales espèces incriminées au sein de cette famille cosmopolite.

L'intoxication quelles soit par ingestion ou par contact touche principalement les « amoureux de la nature », adeptes d'une nourriture naturelle ou d'activités de loisirs (pêche, promenade en campagne, jardinage). Certains professionnels (horticulteur, agriculteur, maraîcher) peuvent aussi s'exposer aux effets phototoxiques.

Dans tous les cas la prévention est primordiale et demeure le meilleur moyen de protection contre ces intoxications. Dans ce domaine, le pharmacien d'officine possède deux atouts : l'éducation et l'information du public. A lui de rendre la vie plus facile aux « naturophiles ».

BIBLIOGRAPHIE

1. BORDIN F., CARCASSARE F., BUSULINI L., BACCICHETT F.
Furocoumarin sensitization induces DNA-protein cross-links
Photochemistry and photobiology 1993 ;58 (1) : 133-136.
2. BRICKL R. et al
Clinical pharmacology of oral psoralen drugs
Photodermatology 1984 ; 1 : 174-186.
3. BRUNETON J.
Plantes toxiques ; Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux
Ed. Lavoisier 1996: 97-109.
4. BRUNETON J.
Pharmacognosie ; Phytochimie - Plantes médicinales
Ed. Lavoisier 1993: 863-865.
5. CAMPELL A.N., COOPER C.E., DAHL M.
Non accidental injury and wild parsnip
British medical journal 1982, Vol 284:708
6. CROUSIER Isabelle
Photosensibilités médicamenteuses
Thèse Pharmacie 1997, Montpellier.
7. DU VIVIER A.
Dermatologie du praticien
Ed. Flammarion 1995.
8. FABRE R., TRUHAUT R.
Précis de toxicologie -TOME 2
Ed. Sedes, Paris 1971 : 401-404.
9. FAIRBAIRN JW., SUWAL PN.
Alkaloids of hemlock
Phytochemistry, 1961. Vol 1 : 38-46.
10. FITZPATRICK T.B., JOHNSON R.A., WOLF k., Polano M.K.,
SUURMOND D.
Atlas synoptique en couleurs de dermatologie clinique. Dermatose
communes et dermatoses graves.
Ed. Mc Graw-Hill, 1998, Londres.

- 11.FORLOT P.
Les psoralènes en photobiologie, utilisation en cosmétologie
J. Pharm.Belg. 1978 ; 33 (6) : 351-365.
- 12.FROHNE D., PFANDER H.J
A colour atlas of poisonous plants.
Ed. Wolfe science book 1994 : 40-44.
- 13.GRAL Nathalie
Influence de l'ingestion de végétaux riches en psoralènes sur la cinétique des
taux plasmatiques de psoralènes : Etude avec le céleri
Thèse médecine 1991, Grenoble
- 14.GREY-WILSON Ch.
Les fleurs sauvages
Ed. Bordas 1995: 159-162.
- 15.GUIGNARD JL.
Abrégé de botanique
Ed. Masson 1989 : 73 ; 178-183.
- 16.GUINOCHET M., VILMORIN R.
Flore de France - Tome 2
Ed. du centre national de la recherche scientifique, Paris 1975 : 388; 407;
451; 457; 466; 472; 477; 479 .
- 17.HEARST J.E et al
The reaction of psoralen with desoxyribonucleic acid
Q. Rev. Biophys 1984 ; 17 : 1-44.
- 18.JEAN-BLAIN C., GRISVARD M.
Plantes vénéneuses – Toxicologie
Ed. La maison rustique – Paris 1973 : 100-107.
- 19.JEANMOUGIN M.
Photodermatose et photoprotection.
Ed. Deltacom, Paris, 1983.
- 20.KALVI G., VOLDEN G., MIDELFART K.
In vivo and in vitro phototoxicity of different parts of *Heracleum laciniatum*.
Contact Dermatitis, 1983:9(4):269-273.

21. KLABER R.
Phyto-dermatitis
Br. J. Dermatol. 1942 ; 54 : 193-211
22. LACHAPELLE J.M, FREINAT P., TENNSTEBT D., DUCOMBS G.
Dermatologie professionnelle et de l'environnement
Ed. Masson Paris 1992.
23. MUSTAFA A.
Furo-pyrans and furo-pyrone
Intersciences publishers London, New York, Sydney 1967.
24. NIGG H.N., NORDBY H.E., DIUMAN A., MACIAS C.
Phototoxic coumarins in limes
Food and chemical toxicology 1993; 31(5):331-335.
25. PANTER K., KEELER R.
Toxicoses in livestock from the hemlocks
J Anim Sci; Vol 66, ISS 9, Sept 1988 : 2407-2413.
26. PANTER K., KEELER R.
Multiple congenital contractures and cleft palate induced in goats by
ingestion of piperidine alkaloid containing plants.
J Toxicol Clin Toxicol 1990; 28(1) :69-83.
27. PARRIS M., HURABIELLE M.
Abrégé de matière médicale, tome I, pharmacognosie
Ed. Masson Paris 1991.
28. PARRIS R.R., MOYSE H.
Précis de matière médicale, tome III
Ed. Masson, Paris, 1981.
29. PATHAK M.A
Pigmentation mélanique stimulée par les radiations ultraviolettes et les
psoralènes.
Nouvelles dermatologiques 1992 ; 11 :607-629.
30. PLATON
Phedon LXVI, traduction de E. Chambéry
Ed. Flammarion 1965, Paris :180.

31. REYNAUD J.
La flore du pharmacien
Ed. TEC&DOC 2001: 18-22.
32. RIZZI D., BASILE C., DI MAGGIO A.
Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning : neurotoxic
manifestations, rhabdomyolise and acute tubular necrosis
Nephrol dial transplant; Vol 6, ISS 2, 1991 : 939-943.
33. ROUSSEL JL.
Cours de botanique 1990, Montpellier.
34. RZEZNIK J.C
Nouvelle dermatologique 1997 ;16 : 355.
35. RZEZNIK J.C
Nouvelle dermatologique 2002 ; 21:441-442.
36. SCATIZZI A.
Insufficienza renale acuta nel decorso di avvelenamento indiretto da cicuta
per ingestione di uccelli migratori
Nefrologia; Acta medica , Rome 1987 : 217-218.
37. SCHAUENBERG P., PARIS F.
Guide des plantes médicinales
Ed. Delachaux et Niestlé – Neuchatel 1969 : 25-28 ; 122-124 ; 257.
38. SCHMITT D.
Biologie de la peau humaine
Ed. INSERM 1997, Paris.
39. SELL.Y
Nouvelle dermatologique 1999 ; 18:327.
40. STEIGLEDER G.K
Atlas de dermatologie pratique
Ed. Masson 1992, Paris.
41. THOMAS P., AMBLARD P.
Photodermatologie et photothérapie
Ed. Masson Paris 1988.

42. VERECKEN P., TAS S., VERRAES S., DE DOBBELEER G.
Contact phototoxic phyto-dermatitis clinical and biological aspects
Service de dermatologie, hopital Erasme, Bruxelles 1998.

DOCUMENTS EN LIGNE

43. <http://www.planete.org/herbier/>
44. http://perso.wanadoo.fr/erik.dronnet/classification_des_angiospermes.html
45. <http://www.csdl.tamu.edu/flora/Apiaceae/AP0100.jpg>
46. http://www.missouriplants.com/whitealt/conium_maculatum_page.html
47. <http://www.botanischerverein.de/oceananthe.html>
48. <http://www.fishing-in-wales.com/wildlife/plants.html>
49. <http://www.agf.gov.bc.ca/cropprot/weedguid/waterhmlk.htm>
50. http://www.gifte.de/aethusa_cynapium_bild03.htm

DOCUMENTS CD-ROM

51. Florissante nature 98
52. Poisindex Micromedex healthcare, Chicago USA, Vol 113; 09/2002

DOCUMENT PERSONNEL

53. JEANTET S.
Photos numériques, Jardin des plantes, Nantes Juin 2001.

Nom – Prénoms : JEANTET Sébastien

Titre de la Thèse : Intoxication et photosensibilisation aux Apiacées

Résumé de la thèse :

La famille des Apiacées, reconnaissable facilement par leurs ombelles caractéristiques comporte des espèces toxiques par ingestion ainsi que d'autres responsables de phytophotodermatoses après contact.

Les substances responsables des intoxications par ingestion sont des alcaloïdes dans le cas de la grande ciguë et des polyines dans le cas de l'oenanthe safranée, la ciguë vireuse et la petite ciguë.

D'autres Apiacées comme le céleri, la berce du Caucase, la grande berce ou le panais contiennent des furanocoumarines responsables de phytophotodermatoses. Ces accidents cutanés surviennent après contact entre la peau et le suc de la plante suivi d'une exposition solaire. Ils touchent principalement les maraîchers et les horticulteurs.

MOTS CLES :

- APIACEAE
- CIGUE
- CONIINE

- PHOTSENSIBILISATION
- FURANOCOUMARINES
- PHYTOPHOTODERMATOSE

JURY :

PRESIDENT : M. Yves-François POUCHUS, Professeur de Cryptogamie et Botanique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de
Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Isabelle LEROY, Pharmacien
La fontaine 85310 NESMY

Adresse de l'auteur : Le genet
85150 SAINTE FLAIVE DES LOUPS