

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Claire Le Galliot

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2012

**Les différentes espèces du genre *Phytolacca* :
connaissances actuelles et recherches en cours pour
des utilisations futures**

Président : Mme Laurence Coiffard, Professeur de Cosmétologie

Membres du jury : M. Olivier Grovel, Maître de Conférence de Pharmacognosie
M. Christian Zalay, Docteur en Pharmacie

SOMMAIRE

Figures et tableaux.....	6
Introduction.....	7
Partie I : Botanique.....	8
1. La famille des <i>Phytolaccaceae</i>	9
2. Le genre <i>Phytolacca</i>	10
3. <i>Phytolacca americana</i> L.....	11
4. <i>Phytolacca acinosa</i> Roxb.....	15
5. <i>Phytolacca dodecandra</i> l'Herit.....	16
6. <i>Phytolacca dioica</i> L.....	18
7. <i>Phytolacca icosandra</i> L.....	20
8. <i>Phytolacca octandra</i> L.....	21
9. Conclusion.....	23
Partie II : Composition chimique.....	24
1. Généralités.....	25
2. <i>Phytolacca americana</i>	25
2.1. Composition des diverses parties de la plante.....	25
a) La racine.....	25
b) Les feuilles.....	26
c) Les baies.....	27
c.1) Composition.....	27

c.2) Les bétalaines.....	27
Les Bétacyanines.....	28
Les Bétaxanthines.....	30
c.3) Les phytolacaines G et R.....	32
d) Les graines.....	33
e) Les jeunes pousses.....	35
2.2. Les molécules jouant un rôle important en terme d'activité et de toxicité.....	35
a) Le Pokeweed Mitogen (PWM).....	35
b) Les saponosides.....	35
b.1) Introduction.....	35
b.2) <i>Phytolacca americana</i>	36
Généralités.....	36
Dénomination.....	37
b.3) <i>Phytolacca acinosa</i>	37
b.4) <i>Phytolacca icosandra</i>	37
3. <i>Phytolacca dodecandra</i>	38
4. Conclusion.....	39

Partie III : Usages des plantes du genre *Phytolacca*.....40

1. Utilisations alimentaires.....	41
2. Utilisations comme colorant.....	42
3. Utilisations médicinales.....	42
3.1. <i>Phytolacca americana</i>	42
3.2. <i>Phytolacca acinosa</i>	44
3.3. <i>Radix Phytolacca</i>	44
3.4. <i>Phytolacca dioica</i>	44
3.5. <i>Phytolacca dodecandra</i>	45
4. Utilisations en homéopathie.....	45
4.1. Préparation de la teinture-mère et des dilutions homéopathiques.....	46
4.2. Action pathogénétique, expérimentation et signes caractéristiques.....	47
a) Symptômes pharyngés.....	47
b) Symptômes locomoteurs.....	47
c) Symptômes mammaires.....	48

d) Syndrome infectieux.....	49
e) Signes caractéristiques.....	49
4.3. Principales indications cliniques et prescription.....	50
a) Oto-rhino-laryngologie.....	50
b) Gynécologie-obstétrique.....	50
c) Rhumatologie.....	51
d) Infectiologie.....	51
e) Pédiatrie.....	52
f) Dermatologie.....	52
g) Ophtalmologie.....	52
h) Obésité, cellulite douloureuse, lipomes.....	52
4.4. Comparaisons fondées sur la matière médicale.....	52
4.5. Étude de l'inhibition <i>in vitro</i> des dilutions infinitésimales de <i>Phytolacca americana</i> sur la transformation lymphoblastique de la phytohémagglutinine.....	54
a) Les phytomitogènes.....	54
b) Action des dilutions infinitésimales sur les lymphocytes.....	55
b.1) Principe du test de transformation lymphoblastique (TTL).....	55
b.2) Études de Colas et de Bildet.....	55
b.3) Résultats et conclusion.....	56
5. Falsifications.....	56
6. Conclusion.....	57
Partie IV : Toxicité.....	58
1. Généralités sur l'utilisation et l'intoxication des plantes médicinales.....	59
2. <i>Phytolacca americana</i>	60
2.1. Les causes et facteurs d'intoxication.....	60
2.2. Tableau clinique général de l'intoxication.....	61
2.3. Perturbations cardiaques.....	63
2.4. Indices cliniques pouvant orienter vers une intoxication au Pokeweed.....	64
2.5. Détermination des doses toxiques.....	65
3. <i>Phytolacca dioica</i>	65
3.1. Toxicité rénale et hépatique.....	66
3.2. Allergies.....	67

4.	Traitement de l'intoxication.....	67
4.1.	Charbon activé.....	67
4.2.	Prise en charge des comas.....	68
	a) Les benzodiazépines.....	68
	b) Le phénobarbital.....	68
4.3.	Prise en charge de l'hypotension.....	69
	a) La dopamine.....	69
	b) La norépinéphrine.....	69
	c) L'atropine.....	69
4.4.	Exposition cutanée.....	69
4.5.	Surveillance.....	70
5.	Toxicité animale.....	70
5.1.	<i>Phytolacca americana</i>	70
5.2.	<i>Phytolacca dodecandra</i>	71
5.3.	<i>Phytolacca dioica</i>	71
5.4.	Autres espèces.....	71
6.	Conclusion.....	71
Partie V : Études actuelles, le futur de la thérapeutique.....		73
1.	L' α -spinastérol.....	74
2.	Les PAP (Pokeweed Antiviral Protein).....	75
2.1.	Propriétés antivirales des PAP.....	75
2.2.	Mécanisme d'action des PAP vis-à-vis des virus.....	76
	a) Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1).....	76
	b) Le Virus de l'Herpès Simplex (VHS).....	77
	c) Le Poliovirus.....	77
	d) Le Virus de la Leucémie Myéloïde Chronique (VLMC).....	77
	e) Le Virus de l'Hépatite B (VHB).....	78
2.3.	Toxicité des PAP.....	79
2.4.	Autres rôles des PAP.....	79
3.	Le Pokeweed Mitogen (PWM).....	80
3.1.	Effets mitogéniques.....	80
3.2.	Applications.....	80

a) Infection par le VIH.....	81
b) Tumeurs des chiens et des chats.....	81
c) Guerres biologiques et attaques terroristes.....	81
3.3. Toxicité du Pokeweed Mitogen.....	82
4. Les saponosides.....	82
4.1. <i>Phytolacca americana</i>	82
4.2. <i>Phytolacca icosandra</i>	83
4.3. <i>Phytolacca dodecandra</i>	83
a) Généralités.....	83
b) Le savon d'Endod.....	84
b.1) Introduction.....	85
Habitat et distribution.....	85
Utilisation de l'Endod comme savon.....	85
Intérêt pour la culture de l'Endod.....	85
b.2) Propriétés molluscicides et lutte contre la schistosomiase.....	86
La schistosomiase.....	86
Symptômes.....	86
Prévention et lutte.....	87
Propriétés molluscicides.....	88
Implication de la population locale.....	90
b.3) Toxicité pour l'environnement.....	91
Mammifères.....	91
Poissons.....	91
b.4) Biodégradation.....	91
 Conclusion.....	 93
 Bibliographie.....	 94

Figures et tableaux

Figure 1. Aspect général de <i>Phytolacca americana</i> L.....	12
Figure 2. Carte de répartition en France de <i>Phytolacca americana</i> L.....	14
Figure 3. Aspect général de <i>Phytolacca acinosa</i> Roxb.....	15
Figure 4. Aspect général de <i>Phytolacca dodecandra</i> l'Hérit.....	17
Figure 5. Aspect général de <i>Phytolacca dioica</i> L.....	19
Figure 6. Aspect général de <i>Phytolacca icosandra</i> L.....	20
Figure 7. Aspect général de <i>Phytolacca octandra</i> L.....	22
Figure 8. Formule générale de l' α -spinastérol.....	26
Figure 9. Formule générale des Bétacyanines.....	29
Figure 10. Structure des principales Bétacyanines.....	30
Figure 11. Structure des principales Bétaxanthines.....	32
Figure 12. Structure de l'Américanine A.....	34
Figure 13. Structure de l'Isoaméricanine A.....	34
Figure 14. Structure de l'Américanol A.....	34
Figure 15. Structure de l'Isoaméricanol A.....	34
Figure 16. Formule générale des saponosides de <i>P. Icosandra</i>	38
Figure 17. Multiplication du virus HTLV-1 dans l'organisme.....	78
Tableau 1. Utilisation des différents traitements homéopathiques selon les symptômes observés.....	54

Introduction

Le genre *Phytolacca* renferme de nombreuses espèces dont les propriétés ont été peu ou tardivement étudiées.

Du fait de la grande toxicité de certaines des molécules les constituant, de nombreux cas d'intoxication ont été recensés après consommation, dont certains sévères ou même mortels. Ceci a conduit à l'interdiction en France de la commercialisation des plantes de ce genre, en dehors d'un usage homéopathique où l'espèce *Phytolacca americana* est largement utilisée en pharmacie. Ainsi, l'utilisation des espèces du genre *Phytolacca* en France se limite aujourd'hui à cet usage, alors qu'elles étaient beaucoup employées auparavant comme colorant alimentaire ou dans le traitement de diverses pathologies.

Néanmoins, ces plantes renferment de nombreuses molécules qui ont des propriétés très prometteuses d'un point de vue thérapeutique : actuellement certaines espèces du genre *Phytolacca* font l'objet de recherches approfondies qui ont permis de découvrir des propriétés nouvelles de certaines molécules et donc de mettre en évidence tout l'intérêt de l'étude de ces espèces qui avaient été délaissées. La réalisation de ces études a également pour but d'élucider les mécanismes d'action complexes et variés de ces molécules, aujourd'hui non encore mis en évidence ou mal connus, afin de les commercialiser dans le futur pour le traitement de pathologies encore difficiles à guérir aujourd'hui et de plus en plus courantes, d'origines virale (VIH, hépatite B), parasitaire (shistosomiase) ou cancéreuse.

PARTIE I : BOTANIQUE

1. La famille des *Phytolaccaceae*

La famille des *Phytolaccaceae* fait partie de l'ordre des Caryophyllales. Cet ordre fait partie de l'embranchement des Spermaphytes (plantes à graines), du sous-embranchement des Angiospermes (plantes à ovaires, plantes à fleurs), de la classe des Eudicotylédones et de la sous-classe des Apétales.

Il s'agit de plantes herbacées, d'arbres ou d'arbustes qu'on retrouve dans les régions tropicales et subtropicales du globe, en particulier en Amérique. La plupart des espèces sont dioïques.

Les feuilles sont simples alternes, pétiolées, entières et généralement sans stipules.

Les inflorescences sont en grappes, en épi, en panicules irréguliers ou plus rarement en cymes.

Les fleurs sont petites, parfaites, et parfois actinomorphiques et sans corolle.

Le calice est à 4-5 segments libres ou légèrement connés.

Le nombre d'étamines (à partir de trois) est variable selon les espèces et les inflorescences. Elles sont généralement organisées en une ou deux spirales, parfois insérées sur un disque hypogyne, placées irrégulièrement par rapport aux sépales ou rarement alternes. Les filaments sont linéaires ou pointus et les anthères linéaires, tétrasporangées, introrses et s'ouvrent longitudinalement.

L'ovaire est supère, composé de 1 à 16 carpelles libres ou soudés. Chaque carpelle contient un ovule campylotrope et des stigmates visibles (parfois pénicillés) ou non-apparents.

Les fruits sont des baies, des capsules ou des akènes. (1)

Au niveau anatomique, les *Phytolaccaceae* sont caractérisées par l'existence de faisceaux médullaires qui forment la partie centrale de l'appareil conducteur et sont disposés en cercle autour du tissu conjonctif. Ils sont réunis par un cambium qui produit des éléments secondaires.

Il existe également des faisceaux libéro-ligneux tertiaires concentriques produits par les méristèmes, qui se produisent successivement dans une assise de péricycle. (2)

D'un point de vue taxonomique, la famille des *Phytolaccaceae* est composée de six sous-familles et comprend soixante-cinq espèces provenant principalement des États-Unis, mais aussi d'Afrique, d'Australie et de Hawaï... (1, 3)

- Les *Phytolacchoideae* qui possèdent un ovaire de 3 à 16 carpelles libres ou soudés, multiples et fonctionnels, et dont le fruit est une drupe, un akène ou une baie. Ils forment la base de la famille et comprennent trois genres, *Anisomeria*, *Ercilla* et *Phytolacca* (genre principal).
- Les *Rivinoideae* qui possèdent un ovaire d'un seul carpelle contenant une seule graine, et dont le fruit est un akène ou une drupe. Ils comprennent neuf genres.
- Les *Microteoideae* qui possèdent un ovaire d'un seul carpelle de deux à quatre stigmates et d'une seule graine, et dont le fruit est un akène. Ils comprennent deux genres.
- Les *Agdestioideae* qui possèdent un ovaire semi-infère de trois à quatre carpelles de trois à quatre stigmates et d'une seule graine. Ils ne comprennent qu'un seul genre.
- Les *Barbeuioideae* qui possèdent un ovaire de deux carpelles soudés et contenant deux graines, et dont le fruit est une capsule. Ils ne possèdent qu'un seul genre.

2. Le genre *Phytolacca*

C'est le genre le plus important de la famille des *Phytolaccaceae*. Il est le seul représenté en Europe et comporte différentes espèces dont vingt-et-un noms sont acceptés aujourd'hui en 2012. (4)

Le nom *Phytolacca* est formé à partir du mot grec phyton qui signifie plante et du mot arabe lakka qui signifie couleur (laque), allusion à la couleur rougeâtre du suc des baies. (5, 6)

Il s'agit d'arbres, d'arbustes ou de plantes herbacées. La distribution est cosmopolite mais on le trouve principalement dans les régions tempérées.

Les feuilles sont lancéolées à ovales ou rarement deltoïdes, aiguës, acuminées, mucronées, rétuses, rarement ondulées, rarement obliques et parfois glabres. Les contours sont arrondis,

obtus ou atténués. Elles sont subsessiles ou pétiolées.

Les inflorescences sont en grappes ou en épis, plus rarement en grappes de cymes, axillaires ou terminales.

Les fleurs sont parfaites ou dioïques (unisexuées), généralement actinomorphes, sessiles, pédicellées. Elles comportent une seule bractée et deux bractéoles, lancéolées et pointues.

Les sépales, généralement au nombre de 5 (plus rarement 4 à 9) sont oblongs, elliptiques, lancéolés ou ovales, blancs-rouges.

Les 8 à 25 étamines sont fonctionnelles ou rudimentaires, organisées irrégulièrement en une ou deux spirales et généralement insérées sur un disque hypogyne. Les filaments sont parfois élargis à la base.

L'ovaire est absent, rudimentaire ou fonctionnel, composé de 5 à 16 carpelles libres ou soudés. Il y a autant de styles que de carpelles et l'ovaire est supère.

Le fruit est soit une baie striée, soit plusieurs petites drupes en vrac, réniforme, noir et brillant.

Il comporte de 5 à 16 graines (une par petite drupe). (1)

Parmi les différentes espèces du genre *Phytolacca*, nous avons sélectionné les six espèces principales et les plus fréquemment rencontrées, que nous allons décrire.

3. *Phytolacca americana* L.

Il comporte divers synonymes dont *Phytolacca decandra* L. et *Phytolacca acinosa* L. (4)

On l'appelle aussi Raisin d'Amérique, du Canada, Méchoacan du Canada, Raisin des teinturiers, Morelle à grappes, Épinard des Indes, et dans le Midi de la France, Herbe à la laque.

Les nom communs américains « Pokeweed », « Poke », « Virginia Poke » ou « Pokeberry » auraient pour origine le mot « pokon » des indiens de Virginie qui fait référence aux plantes tinctoriales dont le jus rouge fait penser au sang « Pok ».

On le surnomme également « Pigeonberry » aux États-Unis car ses baies étaient un des aliments favoris des oiseaux migrateurs, ou « pokesalad », « pokeroot », « pocon »,

« pocan », « garget », « redwood », « redink », « cancer root », « jalep », « scoke », « american cancer » « american nightshade », « inkberry », « crowberry » ou « Txiu Kiub Nyug » (Laos). (7, 8)



Figure 1. Aspect général de *Phytolacca americana* L. (d'après <http://sophy.u-3mrs.fr>)

Le *Phytolacca americana* est une plante herbacée pouvant atteindre trois mètres de hauteur (Figure 1). Sa durée de vie est de trois à dix ans.

Les feuilles sont lancéolées-elliptiques, elliptiques ou rarement ovales, aiguës ou parfois mucronées, entières, obtues et peuvent mesurer jusqu'à 30 cm de long et 12 cm de large (occasionnellement beaucoup plus large). Le pétiole mesure 6 cm de long. Elles sont vert clair et glabres, mais prennent une couleur rouge intense en automne.

Les inflorescences sont en grappes ou parfois thyrsiformes (en grappes de cymes) et peuvent mesurer jusqu'à 30 cm de long. Elles sont généralement axillaires et glabres à légèrement rugueuses.

Les fleurs, roses ou blanchâtres, apétales, ont un pédicelle de 12 mm de long et sont

lancéolées. Elles comprennent cinq sépales ovales et arrondis (2.2 mm de long et 2 mm de large), dix étamines (d'où le nom *Phytolacca decandra*) disposées en une spirale (filaments de 2 mm de long et anthères de 0.8 mm de long).

L'ovaire est formé de dix carpelles, soudés ou parfois libres au sommet, les styles sont principalement connivents.

La bractée (2-3 mm de long) et les deux bractéoles (1-1.5 mm de long) sont lancéolées.

La floraison a lieu de juillet à septembre.

Les fruits sont des baies à dix stries et mesurant 6-8 (10) mm de diamètre, d'abord vertes puis pourpres foncés puis noirâtres à maturité (juillet à novembre), contenant un jus violacé très colorant. Elles sont disposées en grappes.

La partie souterraine est formée d'une grosse racine tubérisée rougeâtre.

C'est une espèce provenant de l'Amérique du Nord. Sa région d'origine comprend une grande partie du sud-est du Canada, presque la moitié Est entière des États-Unis (Minnesota, Sud de l'Ontario, Californie, Floride, Texas et Hawaï) et une petite région du nord-est du Mexique (Sud du Golfe de Mexico).

Elle a été introduite par l'Homme pour ses propriétés utiles dans le Sud de l'Europe, en Afrique et aussi en Asie vers le milieu du XVII^{ème} siècle. Elle y a donc été cultivée puis s'est naturalisée dans de nombreuses régions. Par exemple en France cette plante est maintenant répandue dans la région méditerranéenne (Figure 2).

Cette espèce est largement retrouvée au Canada, aux États-Unis (Floride, Indiana, Louisiane, Massachusetts, Oklahoma, Tennessee, Virginie Occidentale, Wisconsin, Texas, Arizona, Minnesota, Pennsylvanie, Iowa) ainsi que dans presque tous les pays africains et européens méditerranéens (naturalisée en France, en Espagne, au Portugal, en Italie), le nord de la Suisse, le sud de l'Allemagne, la Hongrie et la Russie, l'est de l'Iran, l'ouest des Açores, les Canaries et le Cap Vert. (1, 7, 9)

Elle pousse dans des habitats humides (boisés humides, champs parfois inondés, berges) ou dans des sols sablonneux et argileux. Elle est subspontanée dans le sud-ouest de la France (bord des routes, zones incultes...) et elle est parfois cultivée dans les jardins comme plante ornementale, en Angleterre, en Allemagne et en France. (7, 9)

Figure 2. Carte de répartition en France de *Phytolacca americana* L. (d'après <http://www.tela-botanica.org>)

Elle est souvent caractérisée de « mauvaise herbe », ainsi que la plupart des espèces du genre *Phytolacca*, ce qui est dû à son caractère invasif. En effet, le nombre de graines produites est important (chaque baie en contient dix), la dissémination par les oiseaux frugivores est large (oiseaux migrateurs) et les graines ont une viabilité élevée dans le sol (40 ans). De plus, elle entraîne des effets toxiques sur de nombreux herbivores, ce qui limite sa consommation, et du fait de ses propriétés antivirales, résiste aux virus phytopathogènes. (7, 9)

La tempête de 1999 aurait favorisé son extension en abattant des arbres et en créant des puits de lumière dans les forêts, comme par exemple la forêt de Fontainebleau. Afin de lutter contre cette plante, des opérations d'arrachage ont été organisées dans cette forêt car elle menace le développement d'autres végétaux et peut s'avérer dangereuse pour les ruminants. Mais il est malheureusement impossible de l'arracher car le rhizome est énorme et la tige se casse. De plus, si on arrache la tige, les fruits tombent et les graines sont donc semées. Y. Demas en déduit donc qu'il faut rechercher des prédateurs de cette plante afin d'en réguler la population. (7)

4. *Phytolacca acinosa* Roxb.

On l'appelle aussi communément l'« Indian Pokeweed » (1)



Figure 3. Aspect général de *Phytolacca acinosa* Roxb. (d'après <http://faaxal.over-blog.com>)

C'est une plante herbacée robuste, pouvant mesurer jusqu'à deux ou trois mètres de hauteur (Figure 3).

Les feuilles sont ovales, ovales-elliptiques ou plus rarement ovales-lancéolées, aiguës, parfois mucronées, entières, légèrement arrondies, un peu glabres et mesurent jusqu'à 35 cm de long et 16 cm de large. Le pétiole mesure 6 cm de long.

Les inflorescences sont en grappes, généralement axillaires et rarement terminales et mesurent jusqu'à 30 cm de long. Le pédoncule est lisse à rugueux.

Les fleurs ont un pédicelle de 5-13 mm de long et sont parfois légèrement ailées à la base.

La bractée (2.4 mm de long) est lancéolée à pointue et les deux bractéoles mesurent 1.5 mm de long.

Les cinq sépales (3.4 mm de long et 1.8-2.3 mm de large) sont ovales et arrondis.

Les étamines, au nombre de sept à quinze (filaments de 1.8-2 mm de long, anthères de 0.8-1 mm de long), sont élargies à la base et peuvent être disposées en deux spirales.

L'ovaire est sessile ou porté sur un court gynophore (0.5 mm de long), composé de six à neuf carpelles légèrement soudés à la base de la fleur, mais principalement libres dans le fruit. Les styles (0.6-1 mm de long) sont principalement droits et légèrement recourbés à l'extrémité.

Les fruits sont des assemblages de petites drupes, pouvant mesurer jusqu'à 4 mm de long.

Cette espèce est originaire d'Asie. On la retrouve dans des pays comme la Chine, le Japon, l'Inde et le Pakistan. Elle a été introduite en Europe et en Amérique du Nord où elle est devenue subspontanée dans certaines régions (région méditerranéenne, adventice en Belgique, naturalisée en Grande-Bretagne). (1)

5. Phytolacca dodecandra l'Hérit

Son synonyme est *Phytolacca abyssinica Hoffm.* On l'appelle aussi communément l'« Endod ». (4)



Figure 4. Aspect général de *Phytolacca dodecandra l'Hérit* (d'après www.metafro.be)

Il s'agit d'une plante herbacée, dioïque, sarmenteuse (tige longue, flexible et grimpante) (Figure 4).

Les feuilles sont ovales ou rarement ovales-lancéolées ou deltoïdes, mucronées, aiguës ou rétuses, arrondies, obliques ou obtues et mesurent jusqu'à 14 cm de long et 8.5 cm de large. Le pétiole mesure jusqu'à 3.5 cm de long.

Les inflorescences (jusqu'à 30 cm de long) sont en grappes, pistillées ou staminées (plante dioïque), axillaires ou terminales et pubescentes.

Les fleurs staminées ont un pédicelle de 4 à 6 cm de long, une bractée (1-1.2 mm de long) et deux bractéoles (0.6 mm de long) très étroites, cinq sépales oblongs (2-3 mm de long et 0.7-0.9 mm de large) et entre treize et quinze étamines (filaments de 2.5 mm de long, élargis à la base et anthères de 1 mm de long). Elles possèdent un ovaire rudimentaire (trois à cinq carpelles).

Les fleurs pistillées ont un pédicelle de 5 à 7 mm de long à maturité, une bractée (1 mm de long) et deux bractéoles (0.6-0.8 mm de long) pointues, cinq sépales oblongs-ovales (2.5 mm de long et 1.5 mm de large) et un ovaire formé de cinq carpelles plus ou moins libres. Les styles sont élargis à la base et les stigmates légèrement pénicillés.

Les étamines sont rudimentaires (huit à douze étamines en deux spirales).

Le fruit est composé de cinq petites drupes ou moins. Il mesure 3.5 à 4.5 mm de long et il est noir brillant. Les graines sont réniformes (3.5 à 4 mm de long).

Cette espèce est originaire d'Afrique. On la retrouve dans de nombreux pays comme l'Éthiopie, le Kenya, la Tanzanie, le Congo, le Rwanda, le Niger, la Zambie, le Zimbabwe ou Madagascar.

Sa morphologie varie en fonction de la géographie. En effet, des divergences ont été observées entre Madagascar, l'Éthiopie et les populations de l'Afrique de l'est et de l'ouest. (1)

6. *Phytolacca dioica* L.

Son synonyme est *Phytolacca arborea* Moq. On l'appelle aussi communément le « Bellombra » (notamment en Corse), le « Belhambra » dans les pays anglophones et le « Belhambraboom » dans beaucoup de pays d'Afrique. (4, 10)



Figure 5. Aspect général de *Phytolacca dioica* L. (d'après arbolesornamentales.es)

C'est un arbre dioïque, qui peut mesurer jusqu'à 25 m de hauteur (Figure 5).

Les feuilles sont ovales, aiguës, entières, finement ondulées, arrondies et parfois décurrentes (prolongation du limbe tout au long de la tige). Elles mesurent jusqu'à 12 cm de long et 6 cm de large. Le pétiole peut mesurer jusqu'à 7 cm de long.

Les inflorescences sont en grappes, axillaires ou terminales, jusqu'à 15 cm de long.

Les fleurs staminées ont un pédicelle de 4 mm de long, 20 à 25 étamines en deux spirales (filaments de 4.5 cm de long et anthères de 1.5-2 mm de long).

Les fleurs pistillées ont un pédicelle de 3 mm de long, relativement robuste, une bractée et

deux bractéoles de 0.5 mm de long, cinq sépales elliptiques de 2 à 3 mm de long, persistants sur le fruit, et un ovaire formé de huit à douze carpelles, incomplètement soudés, avec des styles non connivents.

Les étamines, au nombre de dix, sont rudimentaires.

L'ovaire n'est présent qu'occasionnellement (deux à quatre carpelles avortés).

Cette espèce est originaire de l'Amérique du Sud. On la retrouve au Brésil, en Uruguay, en Argentine ou au Paraguay. Elle pousse aux abords des marécages des forêts claires.

Elle a été cultivée pour l'ornement et est localement subspontanée dans la région méditerranéenne, comme par exemple en Corse où elle a été introduite au milieu du 19^{ème} siècle. (1)

7. Phytolacca icosandra L.

Il existe dix synonymes de noms latins, dont *Phytolacca mexicana* Crantz, *Phytolacca venezuelensis* O.C.Schmidt etc... (4)



Figure 6. Aspect général de *Phytolacca icosandra* L. (d'après www.davesgarden.com)

C'est une plante herbacée, parfois ligneuse, pouvant mesurer jusqu'à deux mètres de hauteur (Figure 6).

La tige est inclinée et cannelée.

Les feuilles sont variables, elliptiques, ovales ou plus rarement lancéolées, aiguës, entières, obtues, plus ou moins glabres, mesurent jusqu'à 16 cm de long et 8 cm de large et sont subsessiles aux pétioles de 4 cm de long.

Les inflorescences sont en épi ou en grappes d'épi («spike-like») et principalement axillaires. Elles mesurent jusqu'à 30 cm de long.

Les fleurs sont généralement sessiles ou plus rarement avec un pédicelle de 4 mm de long. Elles comportent une bractée lancéolée (4 mm de long) et deux bractéoles (1 mm de long), cinq sépales (3 mm de long et 2 mm de large) très elliptiques, plus ou moins lancéolés, rosés et persistants sur les fruits.

Les étamines, au nombre de huit à vingt, sont insérées sur un disque hypogyne en deux spirales (filaments de 2-2.5 mm de long élargis à la base et anthères de 1 mm de long).

L'ovaire est composé de six à neuf carpelles soudés, les styles connivents et recourbés.

Le fruit est une baie, de couleur vert foncé à brun, plus rarement pourpre. Il mesure 5 à 7 mm de diamètre.

On rencontre cette espèce au Mexique, en Amérique centrale, aux Antilles et dans le nord de l'Amérique du Sud (Costa Rica, Panama, Cuba, Haïti, Colombie, Vénézuéla), ainsi que dans le centre et l'est de Java, principalement dans les régions vallonnées et montagneuses. Elle est considérée comme mauvaise herbe nuisible en Australie et en Nouvelle-Zélande.

Il s'agit d'une des espèces les plus faciles à reconnaître grâce à ses longues inflorescences, ses fleurs presque toujours sessiles et ses étamines en deux spirales. Cependant une seule de ces caractéristiques ne suffit pas. (1)

8. *Phytolacca octandra* L.

Il existe deux synonymes, *Phytolacca americana* var. *Mexicana* L. et *Phytolacca decandra* Descourt. (4)



Figure 7. Aspect général de *Phytolacca octandra* L. (d'après florabase.dec.wa.gov.au)

Il s'agit d'une plante herbacée, plus ou moins succulente, pouvant mesurer jusqu'à deux mètres de hauteur (Figure 7).

Ses principales caractéristiques sont ses fleurs sessiles, les inflorescences visibles peu longtemps et un pédoncule relativement court, et les étamines en une seule spirale.

Les feuilles sont lancéolées ou lancéolées-ovales, aiguës ou acuminées, parfois mucronées, entières, obtues et mesurent jusqu'à 22 cm de long et 7.5 cm de large. Le pétiole mesure 2.5 cm de long.

Les inflorescences sont en épi ou plus rarement en grappes d'épi, axillaires ou terminales, plus ou moins rugueuses et mesurent jusqu'à 14 cm de long.

Les fleurs sont sessiles ou avec un pédicelle de 1 mm de long. Elles comportent une bractée (2.2-2.5 mm de long) lancéolée et deux bractéoles (1 mm de long) étroite et lancéolée, cinq sépales (2-3 mm de long et 1.2-2 mm de large) oblongs ou ovales, huit à dix étamines en une spirales (filaments de 1.5-1.8 mm de long et anthères inférieures à 1 mm de long) et un ovaire composé de sept à dix carpelles soudés, les styles plus ou moins connivents.

Le fruit est une baie à sept-dix stries, de couleur verdâtre ou noirâtre et de 4.5 à 6 mm de diamètre.

Cette espèce est assez cosmopolite. On la rencontre au Mexique, au Guatemala, en Colombie, au Vénézuéla, en Bolivie, en Inde, à Java, au Kenya, en Afrique du Sud, en Australie, en Nouvelle Zélande et à Hawaï. (1)

9. Conclusion

Les espèces du genre *Phytolacca*, arbres ou plantes herbacées, ont des caractéristiques morphologiques très différentes selon leur localisation d'une espèce à l'autre, mais aussi parfois à l'intérieur d'une espèce, comme *Phytolacca dodecandra* l'Her.

Elles possèdent également une composition chimique complexe et variée, ce qui participe à

toute la richesse de ce genre.

PARTIE II : Composition chimique

1. Généralités

Les diverses espèces du genre *Phytolacca* ont une composition chimique complexe qui diffère selon chaque espèce, mais également au sein d'une espèce et selon les différentes parties de la plante. Il s'agit de molécules variées qui ont fait l'objet de nombreuses études afin de déterminer leurs caractéristiques pharmacologiques et toxicologiques.

2. *Phytolacca americana*

2.1. Composition des diverses parties de la plante

a) La racine

La racine est composée d'amidon, d'une gomme, d'une hémicellulose, d'une résine, de tanins, d'un sucre (xylose), d'acide oxalique (d'abord appelé acide phytolaccique), de saponosides, de formate de potassium, d'acide formique et de nitrate de potassium. Les cendres contiennent de fortes proportions en potasse. (2, 5, 11, 12)

Un phytostérol a été isolé des racines de *Phytolacca americana*, l' α -spinastérol (Figure 8), un Δ -sterol présent chez certaines plantes, dont la formule brute est $C_{29}H_{48}O$. (13).

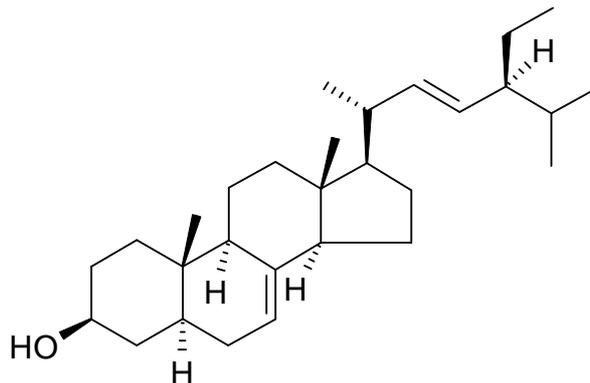


Figure 8. Formule générale de l' α -spinastérol

Selon certains auteurs, des alcaloïdes ont été retrouvés dans de nombreuses parties de la plante comme les racines, les feuilles ou les baies : il s'agirait de la phytolaccine et de la phytolaccatoxine. (13, 14)

Cependant il existe de gros doutes sur la présence de ces alcaloïdes car de nombreux auteurs l'ont contredit et mentionnent plutôt ces deux molécules comme protéines.

En effet la présence d'un alcaloïde appelé phytolaccine pourrait être présent en petites quantités, mais cela n'a pas été prouvé et une substance résinoïde est également appelée phytolaccine. Ce nom a également été attribué à une substance tannin-like retrouvée dans la racine. Elle a aussi été décrite comme toxine inactivant les ribosomes par hydrolyse de l'ARN

ribosomal, ce qui va entraîner une inhibition de la synthèse des protéines. (15, 16)

La structure de la phytolaccatoxine a été mise en évidence et elle comporterait une aglycone, la phytolaccagénine, difficile à exploiter du fait d'un degré d'oxydation important. La phytolaccatoxine a également été décrite comme saponine toxique. (17, 18)

Les noms phytolaccine et phytolaccatoxine semblent avoir été attribués à différentes protéines et substances, et cela n'est pas bien clarifié actuellement.

b) Les feuilles

Les feuilles sont riches en tanins, saponosides, phénols, lectines et flavonoïdes et renfermeraient des alcaloïdes. Elles contiennent également des stéroïdes, de la vitamine C (environ trois fois plus que le citron), une gomme, une enzyme oxydante et des cristaux d'oxalate de calcium appelés raphides (en forme d'aiguille). Ces cristaux possèdent une toxicité dermatologique et ont provoqué des dermatites professionnelles. On recommande donc porter des gants lors de la manutention. (7, 10, 19, 20, 21)

On retrouve également dans les feuilles du Pokeweed des protéines antivirales PAP (pokeweed antiviral protein) qui sont des RIPs (ribosome-inactivating protein), c'est-à-dire des protéines qui inhibent les ribosomes. Ce sont des protéines à chaîne unique localisées dans la paroi des cellules. Elles présentent des propriétés antivirales à spectre large prometteuses.

Il existe plusieurs types de PAP :

- PAP-I (ou PAP) : protéine de 29 KDa, elle apparaît dans les feuilles au printemps
- PAP-II : protéine de 30 KDa, elle apparaît dans les feuilles en été
- PAP-S : son poids moléculaire est de 30 kDa et sa composition en acides aminés similaire aux autres mais plus proche de PAP-I. Elle apparaît dans les graines. (22, 23, 24, 25, 26)

c) Les baies

c.1) Composition

Les baies sont riches en tanins, saponosides, phénols, lectines et flavonoïdes et renfermeraient des alcaloïdes. Elles contiennent également des sucres, des glycosides cardiaques, des bétalaines et deux cystéine-protéases, la phytolaccine G et la phytolaccine R. (10, 27, 28)

c.2) Les bétalaïnes

Contrairement aux autres plantes à fleurs dont les principaux pigments sont des anthocyanes, les baies des espèces du genre *Phytolacca* sont composées de bétalaïnes, ce qui donne la coloration des fruits et a permis leur utilisation comme colorant ou comme teinture.

Comme les anthocyanes, les bétalaïnes sont contenues dans les vacuoles des cellules épidermiques. Elles sont responsables de la couleur rouge des feuilles en automne. (29)

Les bétalaïnes sont des pigments végétaux qui existent sous deux formes diastomériques qui se différencient par la configuration du carbone C15. Elles sont beaucoup plus hydrophiles que la plupart des autres pigments des plantes comme les anthocyanes polaires ou des métabolites secondaires comme les flavonoïdes, les lignanes et les saponosides. Elles sont donc solubles dans l'eau, mais aussi dans le méthanol et l'éthanol. On retrouve les bétacyanines rouges-violetes et les bétaxanthines jaunes-oranges.

Les bétacyanines sont dues à la condensation de l'acide bétalamique avec la cyclodopa ou des dérivés O-glycosylés (5-O-glycosylés dans la plupart des cas) et les bétaxanthines sont dues à la condensation de l'acide bétalamique avec des amines ou des acides aminés. (30)

Leur couleur est due à un atome d'azote sous forme d'ammonium quaternaire, qui est un élément limitant pour la croissance et la nutrition des plantes. Il est donc logique que l'évolution ait très vite abandonné de telles molécules au profit des anthocyanes qui sont non azotées. (31)

La labilité des bétalaïnes et leur faible résistance aux températures élevées rendent leur isolation et leur purification à des quantités élevées problématique en recherche médicale, pharmaceutique ou analytique. (30)

Dans les premières études chimiques et spectroscopiques, on pensait que le principal pigment de *Phytolacca americana* était la phytolaccanine, identique à la bétanine, un glucoside vert bronze, le pigment le plus important de la betterave, *Beta vulgaris*. Des études plus tardives ont montré que ce pigment était en fait constitué de la bétanine et d'un isoforme de la bétanine.

On sait actuellement que c'est la prébétanine, ou bétanine 6'-O-sulfate, qui prédomine dans les fruits de *Phytolacca americana*, ainsi qu'un isoforme de la prébétanine, alors que la bétanine et son isoforme sont présentes en faibles quantités. Le ratio prébétanine/bétanine dépend

probablement du stade de maturation des fruits, mais peut être influencé de façon importante par les conditions d'extraction et les étapes de purification avant l'analyse. (28, 30)

Durant ces études, d'autres bétacyanines ont également été détectées. Sur les dix-sept bétalaines actuellement ayant été identifiées, les principales bétalaines des baies de *Phytolacca americana* sont la prébétanine et l'isoprébétanine, la betanine et l'isobétanine, la 2'-apiosylbétanine et la 2'-apiosylisobétanine, la gomphrénine I et l'isogomphrénine I, la proline-isobétaxanthine (isoindicaxanthine) et la proline-bétaxanthine (indicaxanthine).

Dans les couches épidermiques des tiges, les principales bétacyanines détectées sont deux isomères acylbétacyanines, un dérivé feruloyl-bétacyanine et son isoforme. Ces composés sont retrouvés en faibles quantités dans les fruits. Des recherches sur des cultures cellulaires de tiges confirment la présence d'un autre dérivé feruloyl, la lampranthine II, une bétacyanine mineure des cellules en culture de *Beta vulgaris*. (30)

➤ Les bétacyanines (Figures 9 et 10)

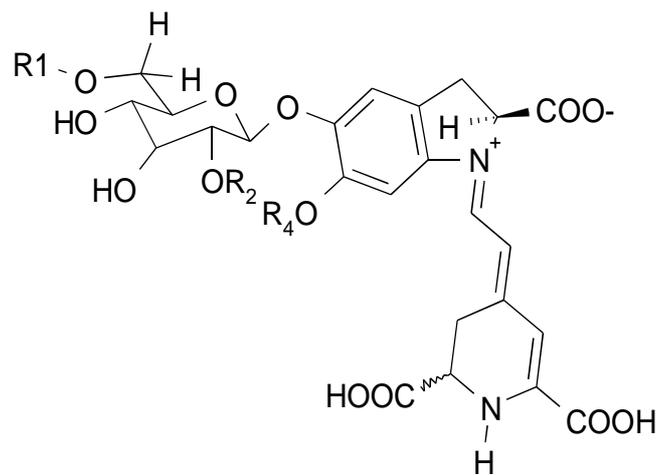


Figure 9 : Formule générale des Bétacyanines

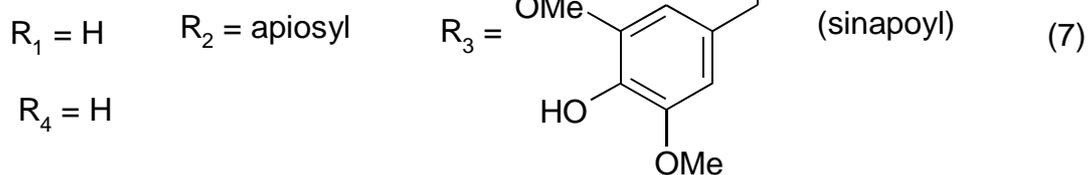
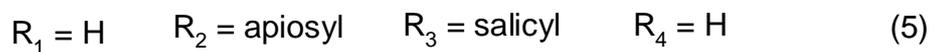
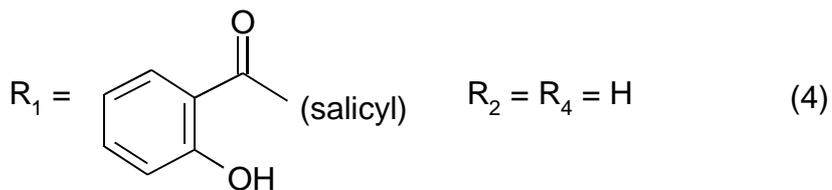
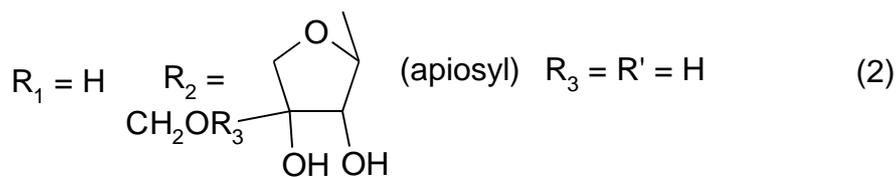


Figure 10 : Structure des principales Bétacyanines

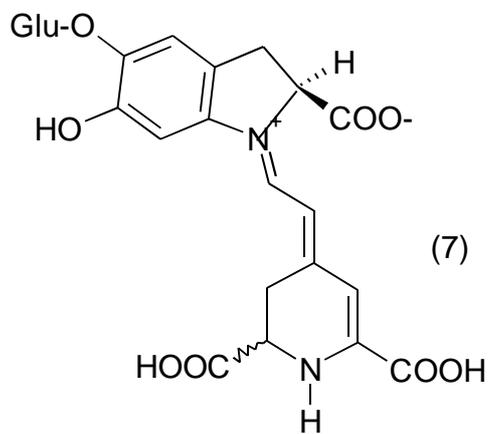
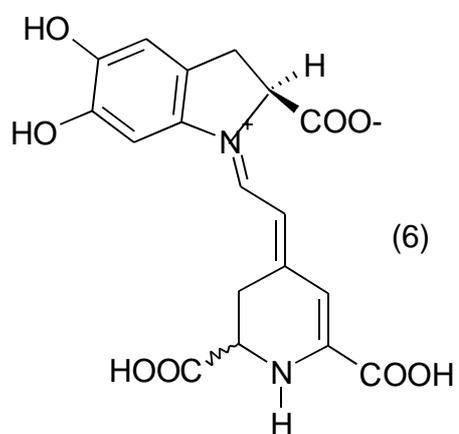
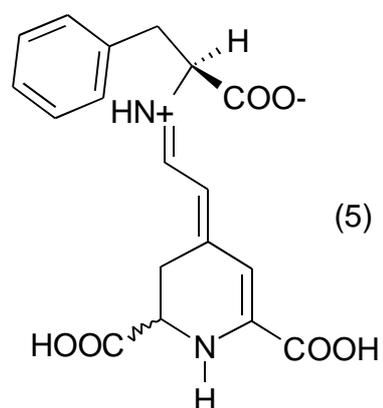
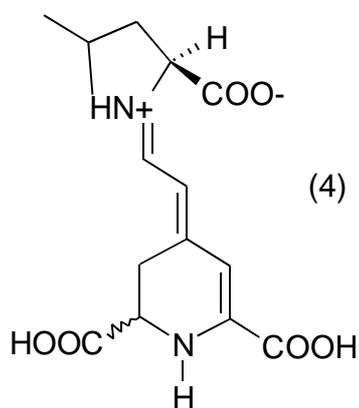
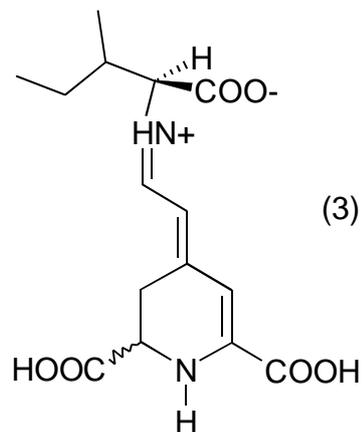
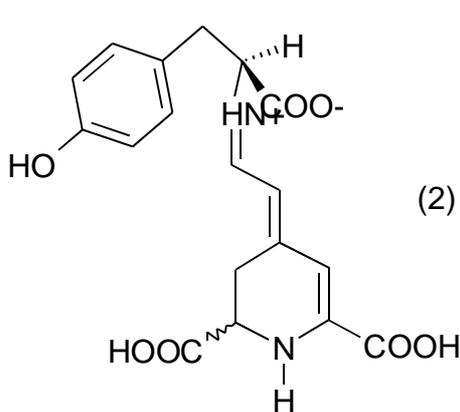
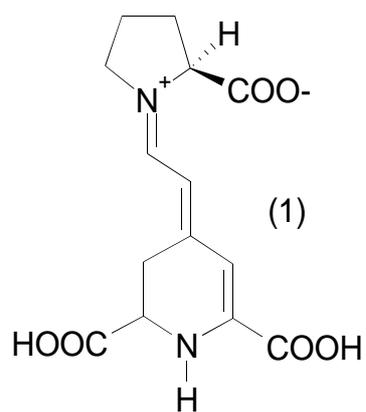
1) Bétanine

(3) Gomphrénine I

(6) 2'-(5"-O-E-Feruloylapiosyl)bétanine

(7)2'-(5"-O-E-Sinapoyllapiosyl)bétanine

➤ Les bétaxanthines (figure 11)



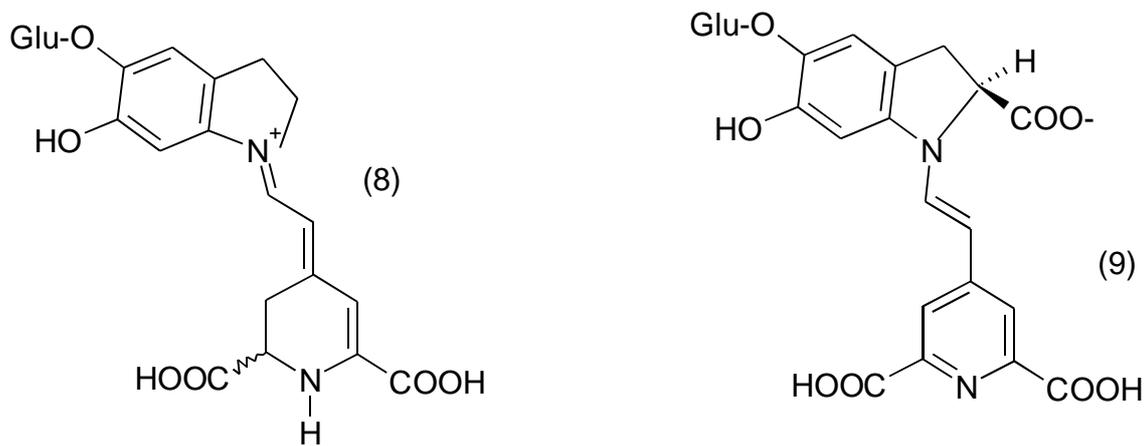


Figure 11 : Structure des principales Bétacyanines

- (1) Proline-Bx
- (2) Tyrosine
- (3) Isoleucine-Bx
- (4) Leucine-Bx
- (5) Phenylalanine-Bx
- (6) Bétanidine
- (7) 17-Decarboxy-bétanine
- (8) 2-Decarboxy-bétanine
- (9) Neobétanine

c.3) Les phytolacaines G et R

Les phytolacaines G et R sont deux cystéine-protéases contenues dans les baies de l'espèce *Phytolacca americana*.

La phytolacaine G apparaît deux semaines après la floraison dans les fruits verdâtres de petite taille et de taille intermédiaire. Son poids moléculaire est de 25.5kDa. Elle est composée de deux cent seize acides aminés dont cent cinquante-deux identiques à la phytolacaine R (70%). La phytolacaine R apparaît dans les fruits verdâtres de taille normale (cinquante jours après la floraison) et les fruits murs rougeâtres (quatre-vingt à cent jours après la floraison). Elle est composée de deux cent dix-huit acides aminés.

Les fruits mûrs rougeâtres contiennent donc les deux phytolacaines G et R, avec la

phytolacaine R en quantités plus importantes. La phytolacaine R ne dérive pas de la phytolacaine G par transformation au cours de la maturation des fruits.

Leurs structures sont proches de la papaïne (50% d'acides aminés en commun), mais les spécificités de substrat sont différentes.

Ces enzymes semblent agir non pas pour la digestion des substrats endogènes, mais plutôt comme moyen de défense contre des substrats étrangers, par exemple les protéines sécrétées par les pathogènes envahisseurs. On peut donc supposer que les phytolacaines G et R agissent en synergie contre les agents pathogènes dans les fruits pourpres mûrs du Pokeweed.

Elles sont également sources d'information de la maturation des fruits. (27)

d) Graines

Les graines sont constituées de néolignanés antihépatotoxiques, les américanines A (figure 12), B et D, et l'isoamericanine A (figure 13), l'americanol A (figure 14) et l'isoamericanol A (figure 15). Ces substances sont retrouvées exclusivement dans les graines.

L'americanine A possède des propriétés anti-inflammatoires.

L'americanol A et l'americanol B montrent des propriétés neurotrophiques intéressantes et activent la choline acetyltransférase dans des cellules neuronales de fœtus de rats.

On a également retrouvé des acides (l'acide 3-acetyloléanolique et l'acide 3-acetylaleuritolique), de nombreux alcools, des triterpènes (l'amyrine), des stanols (le cycloartenol), des stérols (le lanostérol), du lupéol, de l'amidon, des protéines (10%) dont la PAP-S et des huiles grasses (11-13%).

On a aussi observé d'autres constituants mineurs de la teinture mère des extraits de graine. (19, 31, 32)

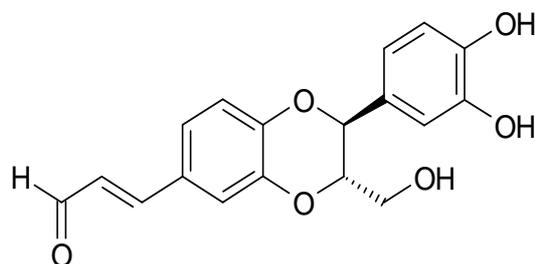


Figure 12. Formule générale de l'Américanine A

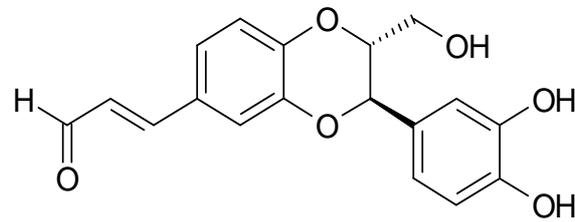


Figure 13. Formule générale de l'Isoaméricanine A

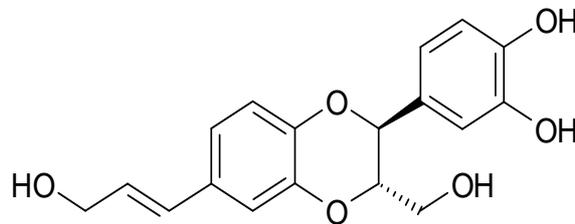


Figure 14. Formule générale de l'Américanol A

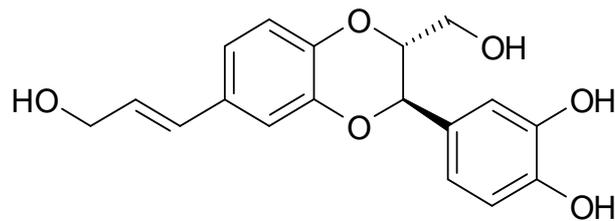


Figure 15. Formule générale de l'Isoaméricanol A

e) Jeunes pousses

Elles sont comestibles lorsqu'elles sont cuites et contiendraient de la vitamine C, de la provitamine A, du phosphore et du fer. (33)

2.2. Les molécules jouant un rôle important en termes d'activité et de toxicité

a) Le Pokeweed mitogen (PWM)

Le *Phytolacca americana* contient une glycoprotéine mitogénique, dont le poids moléculaire est de 19 000 à 31 000 Da, appelée «Pokeweed Mitogen», dans les racines, les fruits et les feuilles.

Waxdal a découvert que les extraits végétaux sont en fait composés de cinq mitogènes désignés Pa-1 à Pa-5 (Pa = Pokeweed agglutinin) :

- Pa-1 : il s'agit d'un polymère de 22 000 Da constituant le composé majeur. Il a une mitogénicité égale pour les cellules T et B et c'est une leucoagglutinine très puissante.
- Pa-2 et Pa-3 : ce sont des leucoagglutinines mineures
- Pa-4 et Pa-5 : ce sont des protéines mineures qui ne sont pas des agglutinines. Leur importance est dite minime.

Le contenu de la plante en ces cinq mitogènes peut varier selon la saison et selon les lots. Les effets hémagglutinants sont observés à des concentrations très supérieures à celles nécessaires pour les effets mitogéniques. (34)

b) Saponosides

b.1) Introduction

Les différentes espèces du genre *Phytolacca* contiennent de nombreux saponosides triterpéniques présents dans tous les organes des plantes. Les saponosides sont des métabolites secondaires hétérosidiques présents chez de nombreuses plantes. (35)

Ils forment une classe de glycosides non azotés qui possèdent une propriété commune moussante lorsqu'elles sont agitées dans des solutions aqueuses. Ces molécules sont irritantes

lorsqu'elles sont appliquées sur la peau ou les muqueuses. (36)

Les saponosides sont composés d'une chaîne osidique en position C3, et d'une génine aglycone triterpénique appelée sapogénine. Chez les *Phytolacca*, la génine est de type oléanane (squelette oléan-12-ène). Elle peut être substituée par une seule chaîne osidique, lorsqu'il s'agit des saponosides monodesmosidiques, ou par deux chaînes osidiques lorsqu'il s'agit des saponosides bidesmosidiques.

Les différents hydroxyles de ces molécules (sur la génine ou la partie osidique) peuvent être estérifiés par des acides organiques. (35)

Leur solubilité est assez faible dans l'eau, en particulier les saponosides monodesmosidiques. (37)

Ils possèdent diverses activités biologiques, comme des activités molluscicide, fongistatique, anti-inflammatoire, anti-rhumatismale, analgésique, contraceptive et spermicide, diurétique et faiblement sédatif, mais sont également responsables de la toxicité de ces plantes. Beaucoup ont également une activité détergente et une activité hémolytique. (35, 37, 38)

b.2) *Phytolacca americana*

➤ Généralités

L'activité biologique majeure de *Phytolacca americana* est attribuée à ses saponosides triterpéniques. En effet les plantes produisent des saponosides afin de contrer les attaques bactériennes et fongiques et ce sont donc des «antiseptiques naturels» par effet tensioactif.

Ce sont également les agents toxiques de la plante.

Ils sont les produits de la réaction de condensation d'un sucre avec d'autres radicaux, ce qui entraîne la perte de l'hydrogène du groupe OH de l'hémiacétal du sucre, laissant ainsi l'oxygène de l'OH comme lien avec ces radicaux. (10, 39, 40). Les saponosides isolés sont sous forme de poudre blanche amorphe et sont solubles dans le méthanol. (19)

➤ Dénomination

Les saponosides sont présents dans les racines, les tiges, les feuilles et les fruits et il s'agit de phytolaccosides et d'esculentosides.

On retrouve :

- les phytolaccosides A (ou esculentoside A ou phytolaccasaponine E), B (ou esculentoside B ou phytolaccasaponine G), C, D, E, F, G.
- les esculentosides H, L, M, R, S. (19, 39, 41, 42)

L'un des saponosides majeurs est le phytolaccoside B, un dérivé de l'acide jaligonique. (20)

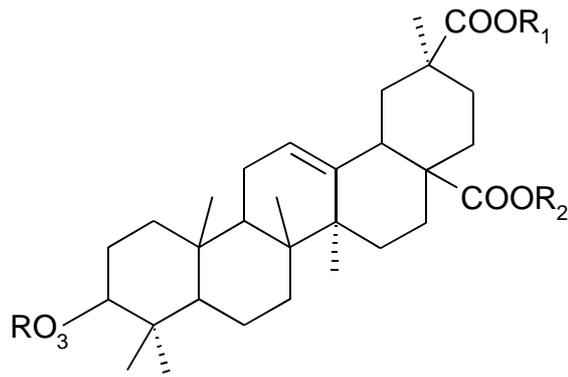
b. 3) *Phytolacca acinosa*

Une étude publiée en 2009 a permis d'isoler un nouveau saponoside triterpénique des racines de l'espèce *Phytolacca acinosa*, le phytolaccasinosite A. Il s'agit d'un saponoside bidesmosidique dont la partie osidique est composée de glucose et de rhamnose. (43)

b.4) *Phytolacca iscosandra*

La découverte de puissantes propriétés molluscicides de *Phytolacca dodecandra* l'Herit en Éthiopie a entraîné une étude importante des composés dérivés des plantes qui montrent une toxicité pour la schistosomiase transmise par les mollusques. Afin d'évaluer le potentiel molluscicide d'autres espèces du genre *Phytolacca*, des baies de *Phytolacca icosandra* ont été étudiées afin d'évaluer leur contenu en saponosides.

Une étude publiée en 2000 a permis d'isoler huit glycosides dérivés de l'acide serjanique (composés 1-5 et 7-9 sur la figure 16) et un glycoside dérivé de l'acide spergulagénique (composé 6 sur la figure 16) des baies de *Phytolacca icosandra*, afin de tester les activités molluscicide, spermicide et hémolytique de ces saponosides, monodesmosidiques (composés 1 à 6 sur la figure 16) ou bidesmosidiques (composés 7 à 9). (44)



- (1) $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{Glc}$
- (2) $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{Glc-Gal}$
- (3) $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{Glc-Glc}$
- (4) $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{Glc-Glc-Glc}$
- (5) $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{Glc-Glc-Rha}$
- (6) $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{Glc-Glc-Rha}$
- (7) $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{Glc}$ $R_3 = \text{Glc-Gal}$
- (8) $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{Glc}$ $R_3 = \text{Glc-Glc}$
- (9) $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{Glc}$ $R_3 = \text{Glc-Glc-Rha}$

Figure 16. Formule générale des saponosides de *P. icosandra*

3. *Phytolacca dodecandra*

La composition chimique de cette espèce est variable selon son origine géographique, avec des divergences entre les plantes provenant de Madagascar, de Zambie, du Zimbabwe ou du Niger.

Les feuilles contiennent des quantités considérables d'hentriacontane (un hydrocarbure linéaire de la famille des alcanes retrouvé dans de nombreuses variétés de plantes) et autres alcanes, d'acides gras comme l'acide oléique et l'acide myristique, de stérols, d' α -tocophérol (vitamine E), et également des phytol-esters en quantités plus modérées comme le phytol palmitate, le phytol oléate et le phytol linoléate. Les composés les plus importants sont l'hentriacontane et les acides oléique et myristique. (45)

Mais surtout, les plantes d'origine éthiopienne contiennent des saponosides triterpéniques qui possèdent des propriétés biologiques importantes comme une activité antifongique, spermicide, insecticide et molluscicide. Ces propriétés vont donc jouer un grand rôle sur les plans pharmacologique et toxicologique. (44, 45)

4. Conclusion

La plupart des différentes molécules qu'on a pu observer parmi les espèces du genre *Phytolacca* sont à l'origine des applications actuelles ou encore à l'étude de ces plantes. En effet les propriétés qui en résultent vont permettre de nombreuses utilisations des *Phytolacca* dans des domaines variés comme l'industrie alimentaire ou surtout le domaine médical. De nombreuses études sont encore en cours actuellement afin d'exploiter au mieux les propriétés de ce genre.

PARTIE III : Usages des
plantes du genre *Phytolacca*

Certaines espèces du genre *Phytolacca* ont été utilisées dans l'industrie alimentaire et dans l'industrie des colorants, tandis que d'autres ont des propriétés médicinales ou ornementales. Nous allons donc détailler les divers usages de ces plantes.

1. Utilisations alimentaires

Les principes toxiques du genre *Phytolacca* sont apparemment détruits par la mise en ébullition des parties utilisées. Depuis la mise en évidence de cette information, les jeunes feuilles sont considérées comme d'excellents légumes et il est dit que les jeunes pousses sont un excellent substitut des asperges lorsqu'on prend soin d'exclure toutes les parties de la racine. (12, 36)

L'espèce *Phytolacca acinosa* a été cultivée comme légume en Allemagne et en France.

Les jeunes pousses de *Phytolacca americana* étaient ramassées au printemps et on les vendait sur les marchés nord-américains jusqu'au début du XX^{ème} siècle. Celles de *Phytolacca dioica* sont mangées dans les régions d'origine de la plante.

Les pousses et les feuilles de *Phytolacca americana* ramassées au printemps sont comestibles, mais uniquement après deux passages dans l'eau bouillante. En effet, une bonne préparation nécessite une première cuisson dans l'eau bouillante puis de jeter l'eau, suivi d'une deuxième cuisson dans l'eau bouillante. On dit que leur goût est excellent et leur texture agréable, bien qu'un peu mucilagineuse. En Amérique du Nord, on en fait généralement des omelettes. (20, 36, 43)

Bien que cette méthode soit censée rendre la plante comestible, plusieurs cas de toxicité sont apparus suite à cette préparation. Par exemple, un homme de 32 ans a présenté des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées deux heures et demi après l'ingestion. La guérison a eu lieu rapidement dans les vingt-quatre heures après traitement par charbon actif et prochlorpérazine, et réhydratation par voie intraveineuse. (8)

Les feuilles contiennent trois fois plus de vitamine C que le citron et sont considérées comme

comestibles aux États-Unis où elles sont un aliment de base pour de nombreuses personnes. Elles sont disponibles dans le commerce et la racine en poudre est vendue dans les magasins d'aliments naturels pour en faire des tisanes.

Les jeunes tiges peuvent être coupées en morceaux, blanchies à l'eau bouillante, égouttées et conservées dans du vinaigre.

On a également fait des tartes avec les baies cuites. (12, 30, 33)

2. Utilisations comme colorant

Les pigments rouges-violettes des fruits de *Phytolacca americana* ont été utilisés au XIX^{ème} siècle pour colorer les vins blancs et rouges de mauvaises qualité, ainsi que le porto, et d'autres denrées alimentaires, comme les sucreries et les jus de fruits. On s'en est également servi comme teinture pour colorer la peinture, le papier, la soie, la laine ou le coton, mais sans énormément de succès car la couleur n'était que fugace.

Le jus des baies, combiné à diverses substances, fournit de l'encre rouge et une laque rouge. Il est d'ailleurs à l'origine du terme «inkberry» qui signifie encre. Certaines tribus amérindiennes s'en servaient pour peindre les chevaux et divers articles de décoration.

Ces usages ont été interdits à cause du risque de violent effet purgatif des feuilles et des fruits. (2, 5, 19, 46)

3. Utilisations médicinales

3.1. *Phytolacca americana*

L'espèce *Phytolacca americana* est considérée comme émétique (60 à 300 mg de racine sèche, mais la dose recommandée est de un gramme), purgatif, antisiphilitique et ténifuge. Ses effets sont dus à la présence de saponosides dans les feuilles, les graines et les racines. La plante est aussi légèrement stupéfiante et son pouvoir hémolytique est faible (1%). De petites doses accélèrent la circulation sanguine et peuvent prévenir l'obésité. La plante a été également utilisée comme remède des inflammations des glandes et comme stimulant du système vasomoteur. En cas de constipation, une décoction d'un gramme de poudre de racine dans une tasse d'eau était administrée. Le rhizome est utilisé comme diurétique malgré sa toxicité. (6,12)

Les principales indications de la racine en médecine populaire sont le traitement des rhumatismes chroniques, des laryngites et de l'acné par voie externe. (47)

En Hongrie, la racine a été utilisée comme abortif.

Aux États-Unis, la plante a été utilisée en « médecine alternative » comme émétique (un à deux grammes de racine) et purgatif (deux cuillerées de suc purgent fortement), et comme abortif, détergent, antisiphilitique et antiscorbutique. La racine a été reconnue durant une période par la Pharmacopée et existait en teinture-mère comme anti-rhumatismal, pour le traitement des rhumatismes chroniques et de l'arthrose. (2, 5, 6, 12)

Le fruit et la racine ont été utilisés dans les traitements des troubles de la peau et du sang, et pour diminuer l'inflammation et la douleur. On pouvait aussi les infuser dans de l'eau de vie pour traiter les rhumatismes chroniques. (12)

Une pommade, composée d'un mélange de racine et de lard, a été utilisée dans le traitement des rhumatismes par les Amérindiens et les premiers colons d'Amérique. (36)

La feuille sèche a été utilisée comme cataplasme dans les plaies, enflures et ulcérations malignes, et la plante fraîche dans le traitement de la gale, la syphilis, les dartres. (5, 12)

Les baies et les graines ont été utilisées en Amérique du nord comme remède des morsures de serpent. (43)

Épaissi en extrait, le suc a été employé contre les scrofules et les ulcères cancéreux. (5)

La persistance de son action vomitive ainsi que ses effets purgatifs l'ont fait abandonnée au profit de l'Ipéca. (2)

En médecine folklorique, certaines tribus amérindiennes utilisaient le *Phytolacca americana* comme purgatif afin de chasser les mauvais esprits. (19)

A l'Île Maurice, la plante est considérée comme drogue sédatrice et stupéfiante, émétique, purgative, ténifuge et anti-rhumatismale. La racine est administrée dans ces indications et on applique localement un onguent à partir de celle-ci en cas d'hémorroïdes, ou bien on injecte une infusion de *Phytolacca* dans le rectum si l'usage interne ne les a pas fait passer rapidement. (5, 12)

3.2. *Phytolacca acinosa*

Le *Phytolacca acinosa* est employé dans la médecine populaire japonaise contre les œdèmes car ses effets diurétiques sont beaucoup plus prononcés que *Phytolacca americana*. La racine est administrée sous forme d'infusion ou réduite en poudre à la dose de 6 à 17 grammes par jour. (2)

3.3. *Radix Phytolacca*

Il s'agit d'un célèbre remède chinois, appelé « Shang Lu » en Chine, légalement préparé à partir des racines de *Phytolacca acinosa* et *Phytolacca americana*, et qui était enregistré à la Pharmacopée Chinoise.

Ce remède a longtemps été utilisé en médecine traditionnelle chinoise comme diurétique et employé dans le traitement de nombreuses maladies comme les œdèmes, les inflammations, les sensations de plénitude abdominale, les dysuries, les défécations anormales, mais aussi en application externe dans le traitement des furoncles et des plaies.

Son activité biologique est attribuée aux saponosides triterpéniques. (39, 42, 43)

3.4. *Phytolacca dioica*

Les feuilles et les fruits sont décrits comme sources riches en saponosides triterpéniques qui montrent des activités biologiques importantes comme des effets molluscicide, anti-inflammatoire, antifongique et antibactérien. Des informations ethnopharmacologiques révèlent que *Phytolacca dioica* est utilisé pour guérir des plaies de la peau.

Des RIPs (ribosomes inactivating proteins) ont été isolées de la plante, et sont utilisées dans le développement d'immunotoxines pour la thérapie anticancéreuse et la production de plantes transgéniques pour lutter contre la résistance des parasites.

Cette plante a également un usage ornemental dans le sud de l'Europe où elle est cultivée et où elle s'est adaptée au climat méditerranéen. (10)

3.5. *Phytolacca dodecandra*

Le *Phytolacca dodecandra* est employé comme détergent et utilisé en médecine traditionnelle depuis plusieurs siècles dans plusieurs pays d'Afrique comme en Éthiopie. Il est utilisé dans la constipation, les œdèmes généralisés et la rétention urinaire. Les saponosides du fruit ont été étudiés au cours de ces dix dernières années et on a découvert que les produits de leur hydrolyse partielle sont fortement molluscicides. (38, 48)

Les utilisations médicinales courantes des baies, des feuilles et des racines comprennent les traitements des démangeaisons de la peau comme les eczémas et les teignes, de certaines parasitoses intestinales comme l'ascaridiose, de la fièvre charbonneuse (*Bacillus anthracis*), de la gonorrhée, de la syphilis, de la rage, de la malaria, des maux de gorge, des douleurs rhumatismales, des ictères et du vitiligo. Elles sont également employées pour l'effet abortif des saponosides. Si l'on observe des différences d'usage selon les régions, on ignore actuellement si ces différences sont dues aux utilisations traditionnelles de l'Endod ou aux maladies qu'on retrouve dans ces régions. (48, 49)

4. Utilisations en homéopathie

Du fait de sa forte toxicité, l'utilisation en médecine allopathique du *Phytolacca* a été interdite en France et est devenue rare en médecine occidentale.

En revanche, l'espèce *Phytolacca americana* est très utilisée en homéopathie, sous l'appellation de *Phytolacca decandra*.

4.1. Préparation de la teinture-mère et des dilutions homéopathiques

La teinture-mère (TM) de *Phytolacca decandra* est préparée au titre en éthanol de 45% v/v à partir de la plante entière *Phytolacca decandra* selon la technique générale de préparation des teintures-mères. Il s'agit d'un liquide de couleur brune, d'odeur aromatique et de saveur piquante et amère. Elle peut être utilisée en gargarisme (de XX gouttes à une cuillère à café par verre), mais elle présente une certaine toxicité si elle est absorbée par le patient. (50, 51, 52)

La teinture-mère est préparée à partir de la plante entière fraîche avec les baies parvenues à maturité, après un contrôle qualitatif et botanique (absence de contamination fongique, radioactive...). Elle est obtenue par macération de la plante dans un solvant hydroalcoolique dont le protocole de préparation est défini à la Pharmacopée Française. Ce procédé de fabrication est défini pour toutes les souches végétales et les petits animaux, afin de pouvoir préparer les déconcentrations ultérieures.

Il s'agit d'un mélange eau/alcool dans lequel les plantes macèrent le temps de la libération des principes actifs (10 à 21 jours). Après la phase de macération, l'expression de la teinture-mère est réalisée grâce à des presses hydrauliques. La teinture-mère ainsi obtenue est filtrée. En fin de fabrication, elle est contrôlée.

Les dilutions homéopathiques consistent en une série de déconcentrations successives de la teinture-mère. Chaque opération de déconcentration est suivie d'une agitation standardisée appelée dynamisation, spécifique de la fabrication homéopathique. Deux méthodes de déconcentration sont utilisées : la méthode hahnemanienne et la méthode korsakhovienne.

La reproductibilité des dilutions est garantie par la standardisation des processus de fabrication. (53).

4.2. Action pathogénétique, expérimentation et signes caractéristiques

L'expérimentation pathogénésique et l'observation thérapeutique ont confirmé les données pharmacologiques et toxicologiques de l'espèce *Phytolacca americana*.

Elles montrent une action sur la muqueuse pharyngée, une action sur les glandes mammaires, une action sur les tissus osseux, fibreux et musculaire et une tendance à indurer les tissus cicatriciels (*Graphites*), et une action sur certains syndromes infectieux. (50, 54).

a) Symptômes pharyngés

Les symptômes pharyngés observés par expérimentation à faible dose sur l'homme sain sont les suivants :

- Inflammation de la muqueuse avec pharynx douloureux, rouge, sombre, notamment sur les piliers, langue rouge à la pointe, muqueuses sèches
- Rougeur et augmentation du volume des amygdales, avec œdème de la luette qui apparaît comme transparente (*Apis mellifica*, *Kalium bichromatum*, *Kalium iodatum*)
- parfois angine érythématopultacée donnant une impression de corps étranger avec constant besoin d'avaler
- ganglions cervicaux inflammés et hypertrophiés
- besoin de serrer les dents chez le nourrisson au moment des poussées dentaires, l'enfant mord ses gencives
- douleurs vives à type de brûlure qui, à la déglutition, irradient de la base de la langue vers les oreilles (otalgie réflexe) et le cou. Cette douleur est exacerbée par la déglutition des liquides chauds (*Lachesis mutus*). (50, 54, 55)

b) Symptômes mammaires

Les symptômes mammaires observés par expérimentation à faible dose sur l'homme sain sont les suivants :

- congestion et tension mammaire douloureuses au début et à la fin des cycles. Cette symptomatologie fait partie d'un syndrome prémenstruel caractérisé également par des cycles courts avec ménorragie et dysménorrhée.
- Nombreuses mastopathies dures, ligneuses et douloureuses
- fissuration du mamelon avec douleur irradiée à tout le corps, lactation douloureuse (fissures, lait épais et insuffisant). Après le sevrage, il peut y avoir une galactorrhée ou un suintement mammaire persistants.
- Abscès du sein avant suppuration (50, 54, 55)

c) Symptômes locomoteurs

Les symptômes locomoteurs observés par expérimentation à faible dose sur l'homme sain sont les suivants :

- douleurs névralgiques, myalgiques, rhumatismales et osseuses, erratiques, à début et fin brusque, comme des décharges électriques
- courbature générale, douleurs aggravées la nuit et par temps humide, obligeant le malade à se mouvoir mais sans soulagement. Grippe (*Eupatorium*).
- ces douleurs peuvent siéger indifféremment :
 - i. au niveau de la tête et du cou : céphalées fulgurantes, douleurs osseuses ou névralgiques, sus-orbitaires irradiées à la nuque, cervicalgies avec torticolis, adénopathie, raideur.
 - ii. Au niveau des épaules : périarthrite scapulo-humérale, nocturne, par temps humide
 - iii. au niveau des talons : améliorées par le décubitus, pieds surélevés
 - iv. lombosciatalgie avec douleurs le long de la face externe de la cuisse, plutôt L5 et à droite

- v. douleur précordiale irradiée au bras droit, fulgurante
- vi. névralgie rectale : élancements de l'anus au rectum et au périnée (*Aesculus*, *Kalium carbonicum*, *Causticum*, *Sepia*) (50, 54, 56)

d) Syndrome infectieux

On observe un syndrome pseudo-grippal lors de l'expérimentation à faible dose chez l'homme sain caractérisé par une inflammation du pharynx, une sensation de courbature et de meurtrissure généralisée, aggravée par le mouvement.

e) Signes caractéristiques

Comme tous les remèdes utilisés en homéopathie, le *Phytolacca americana* présente un certain nombre de symptômes caractéristiques à faible dose chez l'homme sain qui vont déterminer ses indications cliniques :

- Lors de la déglutition (surtout des liquides chauds), otalgie réflexe (douleur pharyngée irradiant de la base de la langue vers les oreilles et le cou)
- Courbature généralisée, meurtrissure de tout le corps, aggravées par le mouvement malgré le besoin de remuer
- Fièvre avec prostration et congestion céphalique contrastant avec une sensation de froid dans le reste du corps
- Vertiges en s'asseyant
- Douleurs erratiques ou à type de décharges électriques

Les symptômes sont aggravés par le temps froid et humide, la nuit et par le mouvement malgré le besoin de remuer. Ils sont améliorés par le temps sec et par le repos. (50)

4.3. Principales indications cliniques et prescription

Le *Phytolacca americana* est utilisé en homéopathie dans le traitement de nombreux symptômes qui rappellent sa toxicologie. Ces recommandations sont décrites officiellement et référencées.

a) Oto-rhino-laryngologie

- Angines non streptococciques, amygdalites, coryzas

Prescrire en dilution basse (5 CH) ou moyenne (7 ou 9 CH) selon le niveau de similitude, cinq granules deux à quatre fois par jour suivant l'acuité des symptômes.

Exemple : *Phytolacca decandra* 9 CH , cinq granules matin, midi et soir pendant trois jours.

Il peut être utile et efficace d'ajouter une prescription de *Phytolacca* en gargarismes. Il existe une Formule composée de Préparation Courante (FPC) dénommée *Phytolacca-Calendula* qui s'utilise à raison de XXV gouttes diluées dans un demi verre d'eau tiède.

Phytolacca TM

Calendula TM aa qsp 30 ml

- Pharyngites (des orateurs, des chanteurs)

Même prescription.

Exemple : *Phytolacca decandra* 5 CH, cinq granules toutes les six heures pendant les journées où l'on doit forcer sa voix. Traitement pour trois mois.

- Parotidites (*Pulsatilla*, *Belladonna*, *Mercurius*), oreillons (gonflement douloureux des parotides)

Même prescription.

Exemple : *Phytolacca decandra* 7 CH, cinq granules matin, midi et soir pendant une semaine.
(50, 54)

b) Gynécologie-obstétrique

- Mastodynies du syndrome prémenstruel (*Lac caninum*) avec dysménorrhées, mastoses

(*Asteria rubens*, *Conium maculatum*), mammites (*Bryonia*), règles fréquentes et abondantes

Prescrire en dilution moyenne (7 ou 9 CH) ou haute (15 CH) suivant la similitude, cinq granules deux fois par jour.

Exemple : *Phytolacca decandra* 9 CH, cinq granules par jour. Répéter cette prise au moment des douleurs. Traitement pour trois mois.

– Fissures du mamelon (*Graphites*, *Nitridum acidum*)

Prescrire en dilution basse (5 CH) cinq granules deux fois par jour et appliquer localement la pommade *Castor equi*.

Exemple : *Phytolacca decandra* 5 CH, cinq granules matin et soir pendant une semaine. (50, 54)

c) Rhumatologie

– Névralgies, sciatalgies, talalgies, douleurs osseuses

Prescrire en dilution moyenne (7 ou 9 CH), cinq granules une à trois fois par jour suivant la chronicité et l'acuité du syndrome.

Exemple : *Phytolacca decandra* 7 CH, cinq granules chaque matin. Répéter cette prise une à deux fois au cours de la journée si nécessaire. Traitement pour un mois. (50)

d) Infectiologie

– Syndromes fébriles, états grippaux

Prescrire en dilution basse (5 CH) ou moyenne (7 ou 9 CH) selon le niveau de similitude, cinq granules trois à six fois par jour suivant l'acuité du cas.

Exemple : *Phytolacca decandra* 9 CH, cinq granules toutes les quatre heures. Espacer progressivement les prises avec l'amélioration des symptômes Traitement pour quatre jours.

– Mononucléoses infectieuses

Prescrire en dilution moyenne (7 ou 9 CH), cinq granules trois à quatre fois par jour.

Exemple : *Phytolacca decandra* 9 CH, cinq granules matin, midi et soir pendant dix jours.

(50)

e) Pédiatrie

- Douleurs de la première dentition

Prescrire en dilution moyenne (7 ou 9 CH), cinq granules trois à quatre fois par jour.

Exemple : *Phytolacca decandra* 9 CH, cinq granules matin, midi et soir pendant dix jours.

(50)

f) Dermatologie

- Cicatrices indurées, enflammées et douloureuses (*Graphites, Causticum, Silicea, Fluoricum acidum, Sulfuricum acidum*)

Prescrire en dilution basse (5 CH) ou moyenne (7 ou 9 CH) selon le niveau de similitude, cinq granules une à trois fois par jour.

Exemple : *Phytolacca decandra* 7 CH, cinq granules matin et soir pendant trois mois.(50)

g) Ophtalmologie

- Blépharites, orgelets, chalazions, hypopions (*Graphites, Staphysagria, Pulsatilla*)

Même prescription (50, 56)

h) Obésité, cellulite douloureuse, lipomes (56)

4.4. Comparaisons fondées sur la matière médicale

Le *Phytolacca* est un remède de l'inflammation du fait de sa contenance en saponosides. Il est utilisé dans des pathologies aiguës et chroniques.

Son action sur le pharynx, les nerfs, les os, les douleurs nocturnes et fulgurantes l'ont fait comparer à *Mercurius* et classer comme luétique. On l'a d'ailleurs surnommé le « Mercure

végétal ».

Son angine est des plus banales donc l'usage fréquent, à comparer à *Mercurius*, *Belladonna*, et plus chronique, *Baryta carbonica*.

Les courbatures évoquent le syndrome grippal auprès d'*Arnica*, *Gelsemium*, *Eupatorium*.

Ses rhumatismes par temps humide sont proches de ceux de *Rhus toxicodendron* et *Bryonia*.

L'association pharyngite-rhumatisme évoque le rhumatisme inflammatoire et post-infectieux où il peut compléter *Aurum*.

Conium, *Bryonia*, *Lac caninum* lui ressemblent, mais de loin, pour la pathologie mammaire où il agit seul entre l'inflammation et la tumeur. *Luesinum* le complète, mais il s'associe mal à *Mercurius*. (Tableau 1) (56)

	Pharyngite à muqueuse rouge		Tension mammaire préménstruelle
--	--	--	--

PHYTOLACCA	Rouge pourpre à foncé, douleur irradiée aux oreilles, courbature	PHYTOLACCA	Douleur lancinante, noyaux indurés
BELLADONNA	Rouge vif, dysphagie intense, fièvre élevée	BRYONIA	Douleur pressive améliorée par pression forte, kystes isolés, liquidiers
ARUM TRIPHYLLUM	Rougeur intense du pharynx et de toute la cavité buccale, des lèvres sèches, excoriées, saignantes	CONIUM	Induration globales, les règles sont faibles
AILANTHIS GLANDULOSA	Pharynx livide et oedématié, évolution maligne	LAC CANINUM	Douleur vive aux secousses, irradiation dorsale
CAPSICUM	Rougeur, œdème, constriction, brûlure, douleur rétro-auriculaire	CALCAREA CARBONICA	Comme complémentaire général, seins gros et lourds
CHAMOMILLA	Pharynx rouge, une pommelle rouge, otite associée	LYCOPodium	Comme complémentaire général, seins peu développés
		FOLLICULINUM	7 CH et plus, complémentaire

Tableau 1. Utilisation des différents traitements homéopathiques selon les symptômes observés

4.5. Étude de l'inhibition in vitro des dilutions infinitésimales de *Phytolacca americana* sur la transformation lymphoblastique de la phytohématagglutinine

Le *Phytolacca americana* a fait l'objet d'études dans la recherche expérimentale en homéopathie afin de mettre en évidence son activité biologique à des doses infinitésimales.

a) Les phytomitogènes

De nombreuses substances d'origine végétale ont un pouvoir mitogène sur les lymphocytes humains qu'elles transforment en lymphoblastes. Parmi elles, on retrouve les phytomitogènes comme :

- la phytohémaglutinine (PHA), extrait de *Phaseolus vulgaris*, qui stimule les lymphocytes T
- la concanavaline A, protéine de *Concanavalia eusiformis*, qui stimule les lymphocytes T
- le pokeweed mitogène (PWM), glycoprotéine de *Phytolacca americana*, qui stimule les lymphocytes T et les lymphocytes B (57)

b) Action des dilutions infinitésimales sur les lymphocytes

b.1) Principe du test de transformation lymphoblastique (TTL)

Dans un milieu de culture, les lymphocytes B et T se transforment massivement en lymphoblastes en présence de mitogènes ou d'antigènes. La stimulation mitogénique n'implique pas la reconnaissance du mitogène par les lymphocytes pour la transformation, contrairement à la stimulation antigénique qui est dite spécifique, et elle affecte de nombreuses cellules. (57, 58)

Pour chaque substance mitogénique, il existe une dose optimale stimulante. Les cellules transformées vont se diviser et cette division cellulaire est accompagnée d'une synthèse d'ADN, qu'on va évaluer par radioactivité. (57)

b.2) Etudes de Colas et de Bildet

En 1975 Colas s'est intéressé à l'action de dilutions infinitésimales de *Phytolacca* (dilutions 5 CH, 7 CH, 9 CH, 15 CH) sur les lymphocytes en culture, en utilisant le test de transformation lymphoblastique (TTL). (57)

En 1981 Bildet *et al.* ont renouvelé l'expérience de Colas avec des dilutions 7 CH et 15 CH afin de comparer les effets de *Phytolacca* en administration quinze minutes avant la PHA et quinze minutes après. Les solutions de *Phytolacca* ont été testées selon un rapport légèrement

inférieur à celui de Colas (1 ml pour 10 ml de milieu). (58)

b.3) Résultats et conclusions

Les résultats de l'étude de Colas montrent que l'effet mitogène de *Phytolacca americana*, employé seul à des doses infinitésimales est pratiquement nul. On en déduit donc que *Phytolacca americana* n'a aucune action mitogène aux dilutions 5 CH, 7 CH, 9 CH et 15 CH. En revanche, lorsque *Phytolacca americana* à des concentrations infinitésimales est employé avec la PHA à des doses pondérales, on observe une diminution progressive de la transformation des lymphocytes par la PHA de la dose 5 CH à 15 CH. *Phytolacca americana* en dilutions, en particulier aux dilutions 9 CH et 15 CH, peut donc inhiber l'action mitogène de la PHA.

Cette étude a permis de mettre en évidence que cet activateur de mitose à dose pondérale devient inhibiteur de mitose à dose infinitésimale. (57)

L'étude de Bildet met également en évidence une inhibition de l'index mitotique des lymphocytes humains stimulés par la PHA in vitro sous l'effet d'une solution de *Phytolacca americana* à la dilution 7 CH. On constate que cette inhibition est plus forte lorsque *Phytolacca* est administré avant la PHA (action préventive) que lorsqu'il est administré après la PHA (action curative), mais elle est toujours significative à la dilution 7 CH. La dilution 15 CH est inopérante dans cette étude.

Les auteurs de ces deux études ont conclu que ces résultats montraient l'effet antagoniste d'un agent mitogène à concentration infinitésimale. Ainsi, ce modèle expérimental pourrait donc être appliqué à d'autres mitogènes afin d'étudier leur mécanisme d'action. (58)

5. Falsifications

Les feuilles et racines de *Phytolacca decandra* font partie des nombreuses contrefaçons de la Belladone (*Atropa belladonna* L.) utilisée comme sédatif et comme inhibiteur des sécrétions. Néanmoins dans le circuit pharmaceutique, le contrôle qualité permet d'éviter cela.

Les feuilles de *Phytolacca decandra* ont une lame plus dense et moins décurrente que celles de la Belladone et elles contiennent des cristaux d'oxalate de calcium en forme d'aiguille.

Les racines de *Phytolacca decandra* peuvent être mélangées avec des échantillons de Belladone car même si on n'observe peu de ressemblance, une personne inexpérimentée peu se méprendre. Le parenchyme contient d'abondants cristaux d'oxalate de calcium. (59)

6. Conclusion

Les différentes utilisations des espèces du genre *Phytolacca* que nous venons de voir découlent des nombreuses molécules faisant partie de la composition de ces plantes. Ces molécules possèdent donc également des propriétés toxicologiques et certaines sont directement responsables de la toxicité de ces plantes qui peuvent même se révéler mortelles dans certains cas.

PARTIE IV : Toxicité

1. Généralités sur l'utilisation et l'intoxication des plantes médicinales

Les plantes médicinales sont employées dans presque toutes les cultures. Au cours des dernières années, la médecine traditionnelle s'est élargie à travers le monde et a gagné en popularité. Elle continue à être utilisée pour les soins de santé primaires dans les pays en voie de développement, mais également dans les pays où la médecine conventionnelle est prédominante dans le système de santé. En effet selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les médicaments à base de plante contribuent aux besoins de santé d'environ 80% de la population mondiale, et en particulier pour des milliers de personnes dans les pays en voie de développement. (49)

Dans les sociétés traditionnelles africaines, les plantes médicinales sont utilisées dans le traitement de diverses maladies depuis très longtemps.

Cependant, l'acceptabilité générale de leur utilisation est limitée par le manque de données au niveau de la composition chimique, la posologie et l'évaluation de leur sécurité. En effet, des préparations à base de plantes sont administrées sans détermination d'une dose standard et trop peu d'études scientifiques adéquates sur leur sécurité et leur toxicité ont été réalisées.

L'utilisation sans discernement des extraits de plantes est renforcée par le concept généralement répandu dans le grand public que les plantes ne présentent pas de toxicité car il s'agit d'une thérapeutique naturelle, alors que ces plantes produisent des composés bioactifs qui agissent comme mécanismes de défense contre les prédateurs et qui peuvent être toxiques pour les êtres humains. Il est donc impératif d'évaluer l'innocuité des plantes à des fins médicinales. (10)

Du fait de l'intérêt actuel de plus en plus prononcé pour les aliments ayant des vertus médicinales, la fréquence des intoxications par les plantes est en augmentation. Les ingestions et les expositions aux plantes constituent 5 à 10% des appels des Centres Anti-Poison aux États-Unis.

Bien que la plupart de ces ingestions soient sans gravité, il existe un petit nombre de plantes qui contiennent des substances pouvant être néfastes voire même mortelles, et certaines espèces du genre *Phytolacca* en font partie. (36)

2. Phytolacca americana

Toutes les parties de la plante, mais particulièrement les racines et les fruits non mûrs, sont toxiques, aussi bien pour les bovins que pour les humains.

La toxicité augmente avec la maturité de la plante, la seule exception étant les fruits verts qui sont plus toxiques que les baies rouges mures. Certains auteurs déclarent que les fruits mures ne sont pas toxiques, mais d'autres estiment que bien que les fruits mûrs soient considérés comme la partie la moins toxique de la plante, l'ingestion de seulement une dizaine de baies par un jeune enfant peut entraîner une toxicité sévère.

L'ingestion d'autres parties de la plante peut parfois être mortelle. (8, 12, 36)

2.1. Les causes et facteurs d'intoxication

La plupart des empoisonnements rapportés proviennent des États-Unis.

Les causes principales sont un surdosage de l'utilisation médicinale de la plante et l'ingestion accidentelle de la racine ou des baies, par confusion avec une autre plante. De plus le Pokeweed est une denrée incluse dans beaucoup de régimes américains, ce qui entraîne un nombre important d'empoisonnements chaque année. (12, 36, 60)

Les effets de l'intoxication au Pokeweed peuvent être dus à l'ingestion de certaines parties ou de la totalité de la plante, de préparations liquides d'extraits de la plante telles que les tisanes, ou peuvent survenir par contact cutané avec la plante. (36)

Lors des intoxications d'origine alimentaire, les adultes s'empoisonnent dans la plupart des cas par l'ingestion de feuilles ou de pousses (substituées aux asperges) non ou mal cuites lors de tentatives de détoxification par ébullition qui échouent, ou par confusion des racines avec du panais, du raifort ou du topinambour. (12, 36, 60)

Les enfants sont plus susceptibles de s'empoisonner par l'ingestion de baies car ils sont attirés par leur couleur vive et leur goût sucré, mais l'utilisation de ces baies dans la préparation de vins ou de pancakes peut entraîner l'intoxication de personnes adultes.

Plusieurs facteurs peuvent influencer sur la sévérité de l'intoxication :

- la maturité de la plante
- la partie ingérée : bien que toutes les parties de la plantes soient considérées comme potentiellement toxiques, la racine est la partie la plus toxique, suivie par les fruits verts, les feuilles et les racines.
- la récolte : les plantes récoltées au cours de l'été et au début de l'automne ont une toxicité plus importante
- la préparation (eau bouillante)

De plus il apparaît une grande variabilité individuelle des réponses à l'ingestion de *Phytolacca*, sans corrélation entre les troubles et la quantité de plante consommée. (36)

2.2. Tableau clinique général de l'intoxication

Ce tableau clinique évoque les pathogénésies homéopathiques, fondées entre autres sur la toxicologie.

Comme beaucoup d'intoxications par les plantes, les symptômes prédominants sont tout d'abord gastro-intestinaux, avec une gastro-entérite sévère et des maux de tête qui apparaissent en 0,5 à 5,5 heures (trois heures en moyenne). La guérison spontanée a lieu en une à quarante-huit heures, en moyenne vingt-quatre heures. Si les symptômes sont toujours présents au-delà de quarante-huit heures, un coma puis la mort peuvent survenir dans les cas sévères.

L'intoxication est caractérisée par un violent effet émétisant qui apparaît lentement, suivi d'une diarrhée mousseuse (due aux saponosides), des crampes abdominales ainsi qu'une impression de soif, une hypersalivation, une vision floue et une faiblesse musculaire. Le patient se plaint également d'une sensation de brûlure au niveau de la bouche et de la gorge. On observe également un état de fatigue générale, et plus rarement une hypotension artérielle et une tachycardie qui surviennent lors des nausées, vomissements et diarrhées prolongés.

Surviennent ensuite (à des doses élevées) de nombreuses nausées, des vomissements et diarrhées intenses pouvant être sanglants, puis une somnolence, une dyspnée, des vertiges, des

troubles de la vision comme une ambliopie ou une cécité transitoire, un état de prostration, des convulsions, et une dépression de l'activité respiratoire, circulatoire et cardiaque entraînant une cyanose, une mydriase et une arythmie. (8, 12, 36)

On peut également observer une modification de la formule sanguine (apparition de plasmocytes en nombre anormalement élevé jusqu'à deux semaines après l'intoxication) due aux lectines de *Phytolacca americana*. Un patient décrit par Roberge *et al* (1986) présentait un nombre de lymphocytes quatre fois plus élevé que la normale.

Des cas de mort par paralysie respiratoire ont été rapportés et on a recensé un cas de fibrillation ventriculaire chez un jeune homme de 18 ans deux heures après l'ingestion de racines de Pokeweed par confusion avec du panais. (5)

D'après les données de l'association américaine des centres antipoisons collectées entre 1992 et 1999, les cinq symptômes les plus fréquents des intoxications au genre *Phytolacca* sont :

- vomissements (23.9%)
- diarrhées (11.4%)
- irritation buccale (11.3%)
- douleurs abdominales (9.9%)
- nausées (7.5%) (5)

L'apparition de ces symptômes est variable, mais débute généralement de 30 minutes à 5 heures 30 après l'ingestion.

Les saponosides sont la cause des vomissements intenses, des douleurs abdominales, d'une gastrite hémorragique et des diarrhées mousseuses.

L'ingestion des fruits entraîne des diarrhées et des douleurs abdominales. Quelques cas d'empoisonnement mortels d'enfants par ingestion des fruits ont été signalés, mais on ne sait pas bien si la mort a été causée par la graine ou la pulpe.

Les racines peuvent provoquer des troubles de la vision, des diarrhées, des paresthésies, une hypersalivation et des tremblements. (5, 47). Des intoxications par inhalation de poudre de racine ont été rapportés et les symptômes sont coryza et maux de tête. La poudre est également très irritante pour le globe oculaire. (12)

L'application locale du jus de la plante ou de la racine peut entraîner une irritation de la peau, une sensation de chaleur ou des picotements, particulièrement si elle est fragile ou écorchée.

Un escarre peut même se former. (5, 12)

2.3. Perturbations cardiaques

On a également observé quelques cas de perturbations de l'électroencéphalogramme après ingestion de feuilles crues, mais aucune toxine cardiaque n'a jamais été identifiée.

Cependant plusieurs cas d'ingestion au Pokeweed se manifestant par des effets cardiovasculaires ont été rapportés :

- En 1900 un homme a développé un myosis et une bradycardie après l'ingestion accidentelle de racines. Ces symptômes correspondaient à ceux que l'on peut observer pour une dose de 1,3 mg d'atropine administrée par voie sous-cutanée.
- Un homme de 68 ans en bonne santé a développé une tachypnée, une diaphorèse, une incontinence urinaire, une hypotension artérielle puis une syncope quinze minutes après avoir bu 100 mL d'un thé préparé à partir des feuilles de Pokeweed. Ces symptômes ont disparu après la mise en place de soins adaptés.
- Roberge *et al.* ont décrit le cas d'un patient qui, après avoir mâché des racines crues, a développé une tachycardie, une hypotension artérielle et un épisode de fibrillation ventriculaire

En 1995, un rapport a mentionné le cas de trois membres d'une famille - une femme, avec sa fille de 35 ans et son mari de 46 ans - ayant ingéré des feuilles de Pokeweed. L'une de ces personnes, un homme de 46 ans, a développé un bloc auriculoventriculaire de type Mobitz 1. Tous ont mangé des feuilles de *Phytolacca americana* en salade. La femme a préparé la plante en la détoxifiant par deux mises à ébullition en jetant l'eau à chaque fois. Pendant qu'elle préparait le repas, sa fille et son mari ont mangé quelques feuilles crues. Vingt-quatre heures après, le mari et la femme ont commencé à avoir des nausées puis des vomissements sévères et des diarrhées. La mère, qui n'a développé aucun symptôme, est la seule à ne pas avoir mangé de feuilles crues.

Cette étude a permis de confirmer que le Pokeweed ne contient pas de cardiotoxine car seul le mari a développé un bloc auriculoventriculaire Mobitz 1. De plus la diversité des

manifestations cardiaques (bradycardie, fibrillation ventriculaire...) mise en évidence dans ces trois cas serait difficile à expliquer avec une seule toxine. On peut donc supposer que les symptômes gastro-intestinaux intenses dus à l'ingestion de Pokeweed pourraient avoir un effet parasympathique sur le cœur (ralentissement du cœur).

L'homme ayant développé un bloc auriculoventriculaire Mobitz 1 a été traité par une solution de Ringer lactate et de la prométhazine par voie intraveineuse, un antihistaminique H1 avec des propriétés anticholinergiques, ce qui entraîne un effet parasympatolytique bénéfique au niveau du cœur. L'électroencéphalogramme est redevenu normal 36 heures plus tard. (60)

2.4. Indices cliniques pouvant orienter vers une intoxication au Pokeweed

Dans les cas de suspicion d'intoxication par une plante et lorsque le contexte précis est mal connu ou inconnu, certains indices peuvent permettre l'orientation vers une ingestion du Pokeweed et donc aider le clinicien dans le diagnostic différentiel.

Les baies de *Phytolacca americana* contiennent un jus rougeâtre qui tache. Le clinicien doit donc observer des éventuelles taches sur les mains et le visage de toute personne, en particulier s'il s'agit d'un enfant, susceptible de s'être empoisonné avec une plante ou présentant des troubles gastro-intestinaux.

De plus, la présence d'une diarrhée mousseuse peut révéler la présence de saponosides. En effet, des saponosides en agitation dans un liquide entraînent la formation de mousse de savon. Dans l'organisme, ils peuvent augmenter la motilité intestinale et induire une séquestration liquidienne intraluminaire, ce qui peut donc entraîner l'apparition d'une diarrhée mousseuse.

Une numération des cellules sanguines peut également orienter vers une intoxication au Pokeweed. En effet, le Pokeweed mitogen est un agent mitogénique bien connu pour entraîner la stimulation de la production de lymphocytes. Une plasmocytose périphérique variable et d'une durée de deux mois ou plus peut révéler l'ingestion d'une plante avec des propriétés mitogéniques et on observe une augmentation de près de quatre fois de la numération des lymphocytes dans la semaine suivant l'intoxication. (36)

2.5. Détermination des doses toxiques

Une étude a permis de déterminer la dose létale (DL) des baies fraîches et sèches et des graines de *Phytolacca americana* chez la souris, par voie orale et intra-péritonéale.

En ce qui concerne les fruits, la DL50 orale est de 100 g/kg pour les fruits secs et de 300 g/kg pour les fruits frais, par ingestion dans l'estomac des souris. Les injections intra-péritonéales de liquide extrait des fruits entraînent la mort à de plus faibles doses, soit 1,25 g/kg pour les fruits secs. On peut donc calculer que si l'homme réagit comme la souris, il faudrait 20 kg de baies fraîches pour tuer un homme adulte.

En ce qui concerne les graines, la DL50 est légèrement inférieure, étant de 0,7 g/kg par injection intra-péritonéale.

En résumé, d'après cette étude, on peut dire que la dose létale orale des fruits chez la souris est plus élevée que la quantité qu'on peut administrer, que le liquide extrait des baies de *Phytolacca americana* est quatre-vingt fois plus toxique par voie intra-péritonéale que par voie orale et que la pulpe des fruits et les graines sont bien toxiques. (61)

Cependant l'ingestion de seulement dix baies a été mentionnée comme dose toxique par certains auteurs, en particulier pour les enfants en bas âge, alors que d'autres affirment que l'ingestion de plus de vingt baies est sans danger. D'autres études doivent donc être effectuées afin d'obtenir plus de précision.

En revanche aucune concentration sérique toxique concernant le Pokeweed, ses mitogènes ou ses saponosides n'a encore été établie. (5)

3. *Phytolacca dioica*

Malgré la généralisation de l'utilisation de la plante *Phytolacca dioica* en médecine traditionnelle en Afrique du Sud, il y a un manque d'information sur sa sécurité/toxicité. (10)

3.1. Toxicité rénale et hépatique

Une étude de la toxicité des feuilles et des fruits a été effectuée sur des rats à partir d'extraits.

Les résultats de cette étude montrent une diminution significative des poids du corps, du foie et du rein, ainsi que des ratios poids du foie/poids du corps et poids du rein/poids du corps, ce qui révèle une atrophie de ces deux organes.

On observe également une augmentation dans le sérum de la quantité des phosphatases alcalines (PAL), des gamma glutamyl transférases (γ GT), des transaminases (ASAT et ALAT) et de la bilirubine, ainsi que du calcium, de la créatinine, de l'urée et de l'acide urique.

L'augmentation sérique des PAL et des γ GT démontre des lésions au niveau de la membrane plasmatique, et l'augmentation des transaminases insinue une fuite des hépatocytes et des lésions pouvant être dues à un changement de la perméabilité de la membrane. Ceci peut avoir des conséquences sur le métabolisme et la régulation des acides aminés du foie.

L'augmentation du calcium peut être due à une incapacité du rein à éliminer un excès d'électrolytes dans le sérum. L'extrait est donc néphrotoxique.

L'augmentation des taux sériques d'urée, de créatinine et d'acide urique montrent que le rein est incapable d'excréter ces déchets, ce qui démontre une insuffisance rénale aiguë (IRA) caractérisée par une diminution du taux de filtration glomérulaire.

On constate aussi une diminution dans le sérum de la concentration en protéines totales, albumine et globulines.

La diminution sérique des protéines totales peut être considérés comme une diminution de l'activité fonctionnelle du foie, causée par les composants des extraits.

L'analyse phytochimique de *Phytolacca dioica* révèle la présence de lectines signalées comme toxiques et qui peuvent être responsables de la réduction des taux de protéines sériques observés. Il est également possible que l'extrait provoque une augmentation du catabolisme des protéines conduisant à une diminution de la concentration sérique des protéines totales.

Les faibles concentrations sériques d'albumine et globulines insinuent un trouble chronique du foie à la suite d'une infection. Ceci indique une diminution des capacités synthétiques et fonctionnelles du foie.

Cette étude montre donc clairement que *Phytolacca dioica* peut détériorer les fonctions rénales et hépatiques normales. L'effet est dose-dépendant. (10)

3.2. Allergies

Des épisodes récurrents de rhinoconjonctivite durant les mois de juin et juillet chez une femme de 40 ans ont été observés suite à l'exposition au pollen de *Phytolacca dioica* dont un spécimen était présent dans son jardin, ainsi que des épisodes de sibilance pendant la nuit.

Des tests cutanés avec des aéroallergènes communs ont été effectués et se sont révélés positifs avec les acariens de la poussière de maison, l'histamine et le pollen de *Phytolacca dioica*. La femme avait donc développé des anticorps IgE spécifiques contre ces allergènes. (62)

4. Traitement de l'intoxication

Le traitement de l'intoxication au *Phytolacca* est le même que pour une intoxication générale. Il faut effectuer un lavage gastrique précoce et mettre en place un traitement symptomatique et direct afin de maintenir les fonctions vitales. (36, 63)

4.1. Charbon activé

Le charbon activé est administré pour absorber les toxines. Il est plus efficace lorsqu'il est administré dans l'heure qui suit l'ingestion et s'utilise en suspension dans l'eau (30 grammes pour 240 millilitres d'eau). Chez le patient somnolent ou inconscient, les voies respiratoires doivent être protégées avant l'administration.

La dose usuelle est de 25 à 100 grammes pour les adultes et les adolescents, 25 à 50 grammes pour les enfants âgés de un à douze ans, et 0.5 à 1 g/kg pour les nourrissons de moins de un an. Pour rendre le mélange plus acceptable pour l'enfant, on peut y ajouter du coca-cola, du chocolat au lait, du sirop etc...

Les contre-indications sont un tractus gastro-intestinal non fonctionnel, des vomissements incontrôlés et l'ingestion de la plupart des hydrocarbures.

L'Ipeca, un médicament vomitif, n'est pas recommandé car il peut entraîner une dépression du système nerveux central.

Il est nécessaire de réhydrater les patients présentant des diarrhées et/ou des vomissements prolongés par administration de liquides et d'électrolytes (10 à 20 mL/kg de solution isotonique). (5, 36, 62)

4.2. Prise en charge des comas

Lorsque le patient est dans un état de coma, on administre d'abord une benzodiazépine, puis du phénobarbital ou du Propofol si les benzodiazépines sont inefficaces.

Il faut également évaluer si l'intubation endotrachéale est nécessaire, surveiller l'état respiratoire et cardiovasculaire, ainsi que la glycémie et l'équilibre hydro-électrolytique. Si la glycémie est trop faible, il faut immédiatement administrer du dextrose par voie intraveineuse (50 mL chez l'adulte et 2 mL/kg chez l'enfant). (5)

a) Benzodiazépines

La dose usuelle de diazépam est de 5 à 10 mg chez l'adulte et de 0,2 à 0,5 mg/kg chez l'enfant, par voie intraveineuse, et les administrations sont répétées toutes les 5 à 10 minutes.

Si la voie intraveineuse n'est pas accessible, le diazépam peut être administré par voie rectale (0,2 mg/kg chez l'adulte et 0,5 mg/kg chez l'enfant) ou intramusculaire, ainsi que le lorazépam. Chez les enfants, le midazolam peut être administré par voie intramusculaire (0,2 mg/kg) ou intranasale (0,2 mg/kg). La voie buccale peut être utilisée pour les enfants de plus de 5 ans et les adolescents (10 mg).

La dose usuelle de lorazépam est de 2 à 4 mg chez l'adulte et de 0,05 à 0,1 mg/kg, par voie intraveineuse. Si le coma ne s'améliore pas, on peut renouveler la dose 10 minutes plus tard, une fois pour l'adulte et deux fois pour l'enfant. (5)

b) Phénobarbital

La dose usuelle de phénobarbital est de 20 mg/kg chez l'adulte par voie intraveineuse, avec une dose additionnelle de 10 mg/kg si l'état ne s'améliore pas. Chez l'enfant, la dose est de 15 à 20 mg/kg et peut être renouvelée toutes les 20 minutes. Chez le nouveau-né, la dose est de 2,5 mg/kg toutes les 12 heures avec un dosage sérique de 20 à 40 µg/kg.

La ventilation pulmonaire doit être étroitement surveillée. (5)

4.3. Prise en charge de l'hypotension

Une hypotension peut se développer avec la perte hydro-électrolytique. L'état hydro-électrolytique doit donc être corrigé par l'administration de liquides et d'électrolytes avant toute intervention pharmacologique. Si l'hypotension persiste, on administre de la dopamine ou de la norépinéphrine. (5)

a) Dopamine

On administre initialement 5 µg/kg/min de dopamine en augmentant progressivement la dose.

Au-delà de 20 µg/kg/min, on administre également de la norépinéphrine.

Si une dysrythmie ventriculaire apparaît, on diminue les doses. (5)

b) Norépinéphrine

La dose initiale est de 0,5 à 1 µg/kg/min chez l'adulte et 0,1 µg/kg/min chez l'enfant. (5)

c) Atropine

L'atropine a un effet bénéfique sur les symptômes cholinergiques et son utilisation serait justifiée dans certains cas. (5, 36)

4.4. Exposition cutanée

En cas d'exposition cutanée, il faut ôter les vêtements contaminés et laver la peau avec de l'eau et du savon. (5)

4.5. Surveillance

Le toxique doit être évacué avec une surveillance sanguine et rénale étroite et après avoir mesuré les risques et bénéfices attendus des traitements. (14)

5. Toxicité animale

5.1. *Phytolacca americana*

Le *Phytolacca americana* est une cause d'empoisonnement des bovins, des porcs, des dindons et volailles, des moutons et occasionnellement des chevaux. Les animaux empoisonnés présentent des vomissements dans les deux heures ou plus après avoir consommé de petites quantités de Pokeweed.

L'ingestion de quantités importantes de la plante entraîne des spasmes, une soif intense, une brûlure de la muqueuse buccale, des troubles de la vision, une irritation gastro-intestinale sévère avec des douleurs abdominales et une diarrhée sévère et sanglante, une baisse de la production de lait chez les bovins laitiers, une somnolence, une anémie hémolytique et des convulsions. La mort survient par paralysie respiratoire.

Les porcs, qui reniflent et mangent les racines, sont le plus souvent affectés et on a observé des cas de gastrites hémorragiques.

L'ingestion de feuilles et de tiges a entraîné des cas d'avortements chez la vache.

Chez le dindon, les baies peuvent entraîner une diminution du poids du corps, une ataxie et

une incapacité à se déplacer. (11)

5.2. *Phytolacca dodecandra*

Le *Phytolacca dodecandra* peut être mortel pour les bovins et les moutons. Les signes cliniques observés sont une hypersalivation, des spasmes musculaires, une dyspnée et une diarrhée sanglante.

Les oiseaux qui se nourrissent des baies ne semblent pas être affectés. (11)

5.3. *Phytolacca dioica*

Le *Phytolacca dioica* peut provoquer des météorismes chez les ruminants. (11)

5.4. Autres espèces

D'autres espèces du genre *Phytolacca* sont toxiques pour les animaux, comme *Phytolacca octodandra*, *Phytolacca esculenta*, *Phytolacca rigida* et *Phytolacca thyrsoiflora*. (11)

6. Conclusion

Après avoir décrit la toxicité des différentes espèces du genre *Phytolacca* et les traitements de l'intoxication qui en résulte, nous allons voir que les *Phytolacca* font actuellement l'objet de nombreuses études. En effet certaines molécules présentent des propriétés antivirales,

anticancéreuses, ou antiparasitaires et pourraient donc être utilisées dans le traitement de diverses pathologies dans le futur.

PARTIE V : Études actuelles, le futur de la thérapeutique...

1. L' α -spinastérol

L' α -spinastérol est un inhibiteur puissant de la prolifération des cellules mésangiales du glomérule rénal due à une concentration de glucose élevée. Une étude publiée en 2004 a montré que l' α -spinastérol diminue également l'augmentation de triglycérides dans le sérum, ainsi que le poids du rein et l'excrétion protéique urinaire chez la souris diabétique. (13)

On sait que la majorité des plantes supérieures contiennent des phytostérols, comme le β -sitostérol, le campestérol et le stigmastérol. L' α -spinastérol est connu comme modulateur de la relaxation du muscle lisse, comme agent anticarcinogène et comme anti-inflammatoire.

De nombreuses études (13) ont permis de démontrer l'importance physiopathologique de la prolifération des cellules mésangiales glomérulaires (CMG) à un stade précoce de la néphropathie du diabétique. Il semble que l'évolution consiste en une prolifération mésangiale précoce et d'abord autocontrôlée, suivie du développement d'une hypertrophie des CMG, qui annonce la lente progression en sclérose glomérulaire.

L' α -spinastérol diminue la prolifération gluco-induite des CMG. L'isolement de ce composé des racines de *Phytolacca americana* a permis de démontrer un potentiel thérapeutique de l' α -spinastérol à moduler le développement et/ou la progression de la néphropathie diabétique. En effet Danesh *et al.* ont rapporté que la simvastatine, un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, prévient la prolifération gluco-induite des CMG (13). Or le potentiel inhibiteur de l' α -spinastérol est environ mille fois plus élevé que celui de la simvastatine.

L'hypertriglycéridémie est un facteur de risque contribuant à l'apparition de dommages rénaux par l'accumulation mésangiale dans le glomérule. L'étude effectuée en 2004 démontre également que l' α -spinastérol réduit fortement l'augmentation des niveaux sériques de triglycérides chez les animaux diabétiques, ce qui insinue qu'il peut agir sur la dyslipidémie observée chez la majorité des patients atteints de néphropathie diabétique.

De plus on observe une augmentation des poids corporel et rénal chez la souris diabétique, et l' α -spinastérol réduit cette augmentation à des niveaux presque normaux. Les souris diabétiques montrent également une élévation importante du ratio protéines urinaires/créatinine, qui est presque complètement inversée par le traitement des animaux par l' α -spinastérol.

On peut donc conclure d'après cette étude que bien que les mécanismes des effets bénéfiques de l' α -spinastérol n'aient pas été clarifiés, il pourrait s'agir d'une substance thérapeutique prometteuse, capable d'améliorer le développement et la progression de la néphropathie diabétique. (13)

2. Les PAP (Pokeweed Antiviral Protein)

2.1 Propriétés antivirales des PAP

L'émergence du VIH (virus de l'immunodéficience humaine)/SIDA, ainsi que la prise de conscience des problèmes liés à d'autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST) telles que l'herpès génital, le papillomavirus et l'hépatite B, notamment aux États-Unis, a entraîné la recherche de nouvelles molécules microbicides efficaces et non toxiques, visant l'arrêt de la transmission des virus par les muqueuses, ainsi que la transmission périnatale. Ces microbicides pourraient agir en inactivant le virus ou la réplication du virus, soit dans le sperme, soit dans les cellules infectées qui tapissent la paroi vaginale. Les deux buts principaux des microbicides actuellement à l'étude sont la protection de la population contre les IST et d'éviter une transmission périnatale lors d'une grossesse.

Ces agents antiviraux doivent avoir un spectre d'action large car les personnes infectées par le VIH le sont souvent également par d'autres virus comme le Cytomégalo virus (CMV), le virus de l'herpès (VHS) ou le virus de l'hépatite C (VHC). (26)

Un certain nombre de molécules dérivées de diverses plantes et ayant des propriétés antivirales sont actuellement à l'étude. Parmi elles, les PAP sont des molécules particulièrement prometteuses car elles sont bien caractérisées et peuvent être purifiées en quantités relativement importantes. (26)

L'activité antivirale des PAP a été démontrée sur de nombreux virus comme le VIH, le virus de l'herpès simplex (VHS), le Cytomégalo virus (CMV), le virus de l'influenza, le Poliovirus, le virus de la leucémie T (HTLV-1), et plus récemment le virus de l'hépatite B (VHB), mais

leur mécanisme d'action est encore mal connu. (22, 23, 24, 26, 64, 65, 66, 67)

Elles ont d'abord été découvertes grâce à leur capacité à inhiber la transmission du virus de la mosaïque du tabac dans les plantes et il a ensuite été démontré que les protéines purifiées étaient également efficaces contre d'autres virus. Une comparaison des propriétés antivirales de diverses RIPs, dont les PAP, a montré que les PAP sont les plus efficaces de toutes les RIPs testées. (65)

En effet, les formes natives et recombinantes montrent une activité anti-VIH puissante : les PAP inhibent la réplication du VIH-1 à des concentrations nanomolaires. Elles sont capables d'inhiber la synthèse des protéines virales et de dépuriner rapidement l'ARN du VIH-1. (23, 26)

Leur action puissante a donc conduit les PAP à leur utilisation dans des un protocole clinique comme agent anti-VIH. En effet, sur vingt-deux cas cliniques sensibles ou résistants à la zidovudine, tous les cas étaient plus sensibles à la PAP qu'à la zidovudine. De plus, des études de l'infection virale sur des cellules de mammifères ont permis de démontrer que les PAP possèdent également une activité antivirale contre divers autres virus pathogéniques comme le VHS, le CMV, l'influenzavirus et le poliovirus. (26)

2.2 Mécanisme d'action des PAP vis-à-vis des virus

Nous savons que, comme toutes les protéines inhibant les ribosomes, les PAP ont une activité glycosylase et donc retirent une base adénine endommagée de l'ARN ribosomal. Pendant des années, on a pensé que cette dépurination était la cause de l'activité antivirale car elle entraîne une inhibition de la traduction de l'ARN ribosomal de la cellule infectée par le virus, et donc inhibe la prolifération du virus. En effet les PAP agissent également sur l'ARN viral, par dépurination. Il a depuis été découvert que l'activité antivirale des PAP était maintenue sans dépurination de l'ARN ribosomal. Cela permet d'affirmer que le mode d'action des PAP n'est pas limité à la dépurination de l'ARN ribosomal et que la spécificité de substrat de ces enzymes est donc plus large. (64)

a) Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)

Les PAP sont localisées dans la paroi des cellules des feuilles donc isolées des ribosomes.

Lorsqu'il y a une interaction virus-cellule, elles entrent dans le cytosol de la cellule hôte et inactivent les ribosomes par inhibition de la traduction de la sous-unité 60S par clivage catalytique d'une base adénine spécifique provenant de la boucle alphasarcine/ricine de l'ARN ribosomal et de l'ARN viral, ce qui inhibe l'action du facteur d'élongation EF-2 et ralentit l'élongation afin d'inhiber la synthèse des protéines cellulaires. Ceci entraîne l'apoptose de la cellule infectée et donc empêche la réplication virale. (22, 24, 64, 67)

La localisation extra-cellulaire des PAP empêche donc le contact entre les PAP et les ribosomes des cellules non infectées : les PAP ne présentent pas de toxicité vis-à-vis des cellules en conditions normales. (33, 64)

De plus, elles entraînent une diminution de la sécrétion de l'Ag P24 du VIH-1, ainsi qu'une inhibition de la synthèse et de la libération des particules virales du VIH-1. (22, 67)

Des études ont effectivement montrées qu'en présence des PAP, on observe une réduction des particules virales du VIH-1, ainsi qu'une libération des purines de l'ARN viral. Cependant les effets des PAP sur l'expression du gène rétroviral n'ont pas encore été décrits. (64)

b) Le virus de l'Herpès Simplex (VHS)

Les PAP entraînent une inhibition sélective de la synthèse de l'ADN du VHS. Le virus n'est donc plus capable d'exprimer les polypeptides gamma spécifiques jouant un rôle dans la sortie du virus de la cellule hôte, ce qui entraîne donc l'inhibition de la libération du virus. (64, 66)

c) Le Poliovirus

L'inhibition de la réplication du Poliovirus résulte de l'inhibition de la synthèse des protéines virales donc l'inhibition fonctionnelle des ribosomes. (65)

d) Le Virus de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

La leucémie aiguë à cellules T a été décrite par Takatsuki en 1977, comme une prolifération maligne des lymphocytes CD4. Le virus HTLV-1 (Human T-lymphotrophic Virus) a été découvert par Gallo en 1980 puis par Yoshida en 1982. C'est un deltarétrovirus responsable de la leucémie myéloïde chronique ou lymphome T de l'adulte, une hémopathie lymphoïde, et de la paraparésie spastique tropicale (TSP) ou myélopathie chronique associée à HTLV-1, caractérisée par une faiblesse musculaire et des perturbations sensorielles.

Les cellules T infectées se multiplient sous l'action du gène tax du virus. Le gène rex inhibe

tax donc la réplication virale, et les lymphocytes T suppresseurs inhibent les lymphocytes T CD4+ infectés. (Figure 17)

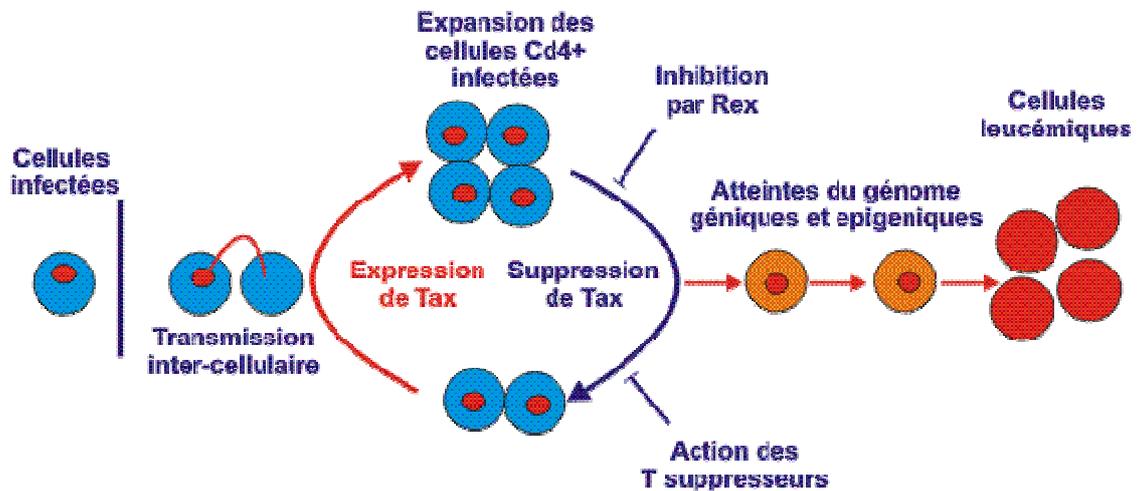


Figure 17. Multiplication du virus HTLV-1 dans l'organisme (d'après oncoprof.net)

Actuellement, aucun traitement antirétroviral ne peut limiter efficacement les troubles associés au virus. (64, 68, 69)

Une étude a permis de démontrer que les PAP inhibent efficacement l'expression du gène du HTLV-1, aussi bien au niveau de la transcription que de la traduction, sans cytotoxicité vis-à-vis des cellules non infectées. En effet les PAP dépurinent les nucléotides de l'ARN génomique et réduisent l'efficacité de sa traduction *in vitro*. Les quantités de la protéine tax sont alors moindres, ce qui entraîne une inhibition de l'expression du gène de l'HTLV-1, par diminution des gènes gag, pol et env, ainsi que tax et rex au niveau de l'ARN messenger. Tout cela permet aux PAP de réduire significativement la production virale. (64)

e) Virus de l'Hépatite B

En 2008, une étude a permis de rendre compte que les PAP entraînent une inhibition dose-dépendante *in vitro* de l'antigène Hbs, l'antigène Hbe ainsi que de l'ADN viral double brin et l'ARN messenger des cellules infectées par dépurination. Cela provoque l'inhibition de la réplication du VHB, dose-dépendante *in vitro*.

Des études supplémentaires du mécanisme exact doivent être effectuées pour d'éventuelles

applications futures. (67)

2.3. Toxicité des PAP

D'Cruz et Uckun ont rapporté en 2001 (26) que dans le traitement *in vitro* des spermatozoïdes de l'homme par les PAP à une concentration 2000 fois supérieure à celle de leur action anti-VIH, il n'y a aucune conséquence négative sur la motilité des spermatozoïdes, la perméabilité de la muqueuse du col de l'utérus, la liaison oeuf-spermatozoïde ainsi que la pénétration. Elles ne présentent pas de toxicité vis-à-vis des cellules épithéliales du tractus génital de la femme. De plus, le traitement *in vitro* du sperme chez le lapin à la même concentration n'a eu aucun impact négatif sur la fécondité maternelle et sur le fœtus.

D'après ces études, on pourrait conclure que la PAP est un microbicide non-spermicide.

En 2004, une étude s'est intéressée au potentiel toxique local et systémique de la PAP après des expositions répétées par voie intra-vaginale chez la souris. Les résultats montrent que des administrations répétées de PAP à des concentrations antivirales efficaces dans le vagin n'entraînent pas de toxicité locale ou systémique, et n'altèrent pas les performances de reproduction chez la souris.

Toutefois une surveillance accrue de l'irritation vaginale serait nécessaire dans le développement clinique de la PAP comme agent antiviral, toujours à l'étude actuellement. (26)

2.4. Autres rôles des PAP

Les PAP jouent d'autres rôles importants de défense pour la plante et sont également à l'étude actuellement pour lutter contre certaines maladies virales végétales.

- Rôle de toxine vis-à-vis des herbivores ou des prédateurs de graines
- Rôle de défense contre les champignons et bactéries

➤ Utilisation pour produire des plantes transgéniques (tabac, pomme de terre) insensibles à certaines maladies virales (ex. virus de la mosaïque du tabac, virus de la mosaïque du concombre), du fait de leur large spectre d'action. En effet des extraits de feuilles se sont montrés efficaces comme inactivateurs du virus de la mosaïque du tabac. (7, 22)

3. Le Pokeweed mitogen (PWM)

3.1. Effets mitogéniques

Le Pokeweed Mitogen (PWM) est un agent thérapeutique potentiel pour le traitement des cancers des animaux, principalement les rongeurs, les chiens et les chats. Cette molécule est intéressante car elle est très puissante (dix fois plus mitogène *in vitro* que la phytohémagglutinine (PHA) qui est le seul mitogène appliqué à l'homme), mais ses applications n'ont pas encore été suffisamment étudiées dans les tumeurs malignes.

Le PWM est obtenu à partir d'un extrait salin brut des racines de *Phytolacca americana*, purifié par traitement à la chaleur et purification des protéines. (34, 70)

Contrairement à la PHA qui agit uniquement sur les lymphocytes T, le PWM provoque une stimulation de la prolifération des lymphocytes T et B par liaison à leur surface cellulaire, ce qui entraîne l'apparition de plasmocytes (cellules blastiques). (34, 70)

Les cinq protéines constitutives du PWM sont mitogènes pour les cellules T, mais Yokohama *et al.* ont démontré que seul le composé Pa-1 est également mitogène pour les cellules B, par action directe. Le PWM est donc utilisé en laboratoire comme mitogène des lymphocytes B. Le ligand des lymphocytes T est le complexe TCR-CD3, et le récepteur des cellules B n'a pas encore été identifié. (34)

3.2. Applications

a) Infection par le VIH

Comme la PHA, le PWM présente un potentiel important pour traiter les infections par le VIH. Bien que le PWM ne bloque pas la liaison de la protéine gp120 aux récepteurs membranaires des CD4, une réaction leucémoïde prolongée bloquerait l'invasion du virus par inactivation des récepteurs.

La voie d'administration préférée pour les mitogènes chez l'homme est la voie intraveineuse, mais la voie orale pourrait s'avérer plus avantageuse pour le PWM. Si le PWM s'avère curatif par voie orale, son utilisation pourrait être justifiée dans les pays en voie de développement. (34)

b) Tumeurs des chiens et des chats

Mann (30) a effectué des investigations poussées en laboratoire, ainsi que des études expérimentales chez les souris, les chiens et les chats. Ainsi, il a traité des chiens atteints d'une tumeur des cellules gliales (gliome) par 10 µg de PWM trois fois par semaine pendant six semaines par injections intra-péritonéales, après échec de la thérapie conventionnelle standard. Il a constaté une régression puis la disparition totale de la tumeur une à dix semaines après le traitement pour tous les chiens, alors que les chiens non-traités montraient une croissance de la tumeur puis mouraient.

Ces résultats ont convaincu Mann que le PWM se lie aux cellules tumorales puis provoque une différenciation de ces cellules, ce qui va entraîner l'apoptose. Il a alors fourni des mitogènes aux vétérinaires pour le traitement des cancers chez les chiens et les chats. En effet les réponses des tumeurs malignes aux traitements par le PWM ou la PHA étaient plus intéressantes que celles obtenues par transplantation de cellules souches dont l'usage doit prendre en compte l'âge, l'état de santé général et les troubles médicaux des receveurs, ainsi que les disponibilité des donneurs.

Cependant d'autres études portant sur la charge tumorale sont nécessaires pour établir avec précision les doses appropriées. En effet certains animaux ont récidivé après deux ou trois ans de rémission, ce qui pourrait insinuer que le dosage était insuffisant. (34)

c) Guerres biologiques et attaques terroristes

Le Docteur Ken Alibek développe dans son livre Biohazard publié en 1999 (34) les mesures

de protection qui pourraient contrôler les effets néfastes des attaques terroristes, en insistant sur la stimulation de l'immunité spécifique des victimes. Il mentionne l'application potentielle de la PHA et du PWM. (34)

3.3. Toxicité du Pokeweed Mitogen

Actuellement la seule observation de toxicité du PWM porte sur l'apparition d'une hypersensibilité de type I chez trois laborantins atopiques impliqués dans la production de la lectine.

Il semble que des quantités minimales d'allergène peuvent déclencher la réaction (rhinite, coryza, respiration sifflante). (34)

4. Les saponosides

4.1. *Phytolacca americana*

Les saponosides sont connus pour leurs diverses activités telles que l'induction de la production d'interférons immunitaires (γ -INF), d'agents anti-inflammatoires et du TNF (tumor necrosis factor), l'amélioration de la phagocytose des leucocytes et la promotion de la transformation de l'ADN, des effets contraceptif et molluscicide... (10, 39, 40)

Ils peuvent entraîner une destruction des globules rouges par hémolyse, ce qui serait dû à une réaction entre les saponosides et le cholestérol de la membrane cellulaire. (8)

Une étude publiée en 2007 a permis de montrer l'effet de certains des saponosides de *P. americana* sur l'inversion de l'activité du gène MDR (multi-drug resistance) dans le cancer des ovaires. Ce gène entraîne la sur-expression par les cellules cancéreuses de glycoprotéines

P, ce qui provoque un phénomène de multi-résistance, et le transport des agents anticancéreux de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule. Le composé le plus efficace est l'esculentoside M. (42)

L'esculentoside A est actuellement à l'étude dans le traitement des tumeurs et de l'hyperplasie des glandes mammaires, ainsi que l'endométriose. (43)

Une étude publiée en 2005 s'est intéressée aux propriétés toxicologiques vis-à-vis des mollusques d'extraits de fruits et de racines du Pokeweed. Les résultats de cette étude montrent que seuls les fruits mûrs ont des propriétés molluscicides détectables, aucun effet n'étant observé pour les fruits verts et les racines. (71)

4.2. *Phytolacca icosandra*

Les résultats d'une étude publiée en 2000 montrent que les saponosides 1, 2, 3 et 4 (figure 10) de *Phytolacca icosandra* présentent une toxicité élevée vis-à-vis des mollusques, ainsi qu'une activité hémolytique et spermicide.

L'activité molluscicide importante de l'extrait aqueux peut donc être attribuée à la présence de saponosides monodesmosidiques dérivés des acides serjanique et spergulagénique. L'espèce *Phytolacca icosandra* pourrait donc être un candidat prometteur pour le contrôle local de la schistosomiase en Afrique du Sud et de l'Est. (44)

4.3. *Phytolacca dodecandra*

a) Généralités

Les propriétés molluscicides de cette plante ont été découvertes en 1965 par le Docteur Aklilu Lemma, un scientifique éthiopien. (38, 45, 72, 73). Des études réalisées en Éthiopie ont permis de démontrer que *Phytolacca dodecandra* est un molluscicide puissant sans toxicité

importante pour les autres plantes, les poissons, la faune et l'environnement. (72)

Les composés qui en sont responsables sont des saponosides monodesmosidiques dérivés de l'acide oléanolique (squelette oléan-12-ène), dont la génine est une hédéragénine ou bayogénine, et les sucres, des trisaccharides. Ils sont formés à partir de la génine par une réaction enzymatique qui a lieu lors de l'extraction des baies broyées par l'eau. (44, 72). Le composé qui a montré l'activité molluscicide la plus importante, un glycoside de l'acide oléanolique, a été nommé « lemmatoxin » par Lemma qui a effectué les observations initiales pratiques, et qui est en grande partie responsable de sa découverte. (45)

La plante contient également des glycosides bidesmosidiques dérivés de l'acide oléanolique, qui sont inactifs.

Les teneurs en saponosides triterpéniques peuvent dépasser 25% du poids des baies sèches. (45)

Des études agrobotaniques en Éthiopie dans les années 80 (Lugt en 1981, Wolde-Yohannes et Kloos en 1989) ont montré une grande diversité morphologique de *Phytolacca dodecandra*, ce qui a ensuite permis de découvrir également une diversité de la composition en saponosides. (73)

Après la découverte de ces propriétés molluscicides, la plante a rapidement atteint une grande importance pour le contrôle local de la bilharziose et de la schistosomiase, en particulier en Afrique. (38)

Des essais pratiques avec des extraits aqueux des baies ont été effectués en Éthiopie dans le but de contrôler la propagation des *Shistosoma* en tuant les mollusques hôtes intermédiaires de ce parasite, et des études toxicologiques, chimiques et botaniques ont été effectuées de 1970 à 1990. (48)

L'acide oléanolique semble avoir également un effet anticancéreux important grâce à ses nombreuses propriétés anti-carcinome, anti-complément, anti-hépatotoxique, anti-inflammatoire, anti-leucémique, anti-leucotriène, anti-néphrétique, antioxydante, antivirale, antitumorale (sein, colon, rein, poumon, pancréas) et inhibiteur de l'aromatase. Il aurait aussi des effets de type hépatoprotecteur, immunomodulateur, leucocytogène, inhibiteur du facteur NF-kB et de la synthèse des prostaglandines. (19)

b) Le savon d'Endod

b.1) Introduction

Les baies de *Phytolacca dodecandra* sont traditionnellement utilisées en Éthiopie comme lessive pour laver les vêtements depuis plusieurs siècles. Elles sont broyées à l'état frais ou sec et utilisées directement comme savon. Les feuilles broyées sont également parfois utilisées, mais sont moins efficaces que les baies. Ce savon, appelé savon d'Endod, n'est pas commercialisé.

Mais l'usage de plus en plus important d'autres types de savons disponibles sur le marché a diminué l'utilisation de l'Endod. On suppose que cela a contribué à l'augmentation de la prévalence de la schistosomiase, mais les études ne sont pas assez nombreuses actuellement pour pouvoir l'affirmer avec certitude. Cependant des études en cours en Éthiopie tentent de déterminer le bénéfice de l'Endod sur l'incidence de la schistosomiase, d'établir des méthodes de cultures adaptées et de développer des méthodes de traitement des cours d'eau infectés par *Shistosoma*.

Les efforts mis en œuvre pour déterminer les possibilités de réintroduction de l'Endod comme savon pour lutter contre la schistosomiase ont donné lieu à une enquête menée en 1998 en Éthiopie, portant sur 255 personnes de toutes les générations.

➤ Habitat et distribution

Presque tous les gens interviewés disent que la plante pousse à l'état sauvage dans leur région, mais que sa distribution a beaucoup diminué à cause de la déforestation. Mais les agriculteurs affirment que la plante germe rapidement après avoir été abattue et qu'il est donc difficile de s'en débarrasser.

➤ Utilisation de l'Endod comme savon

Les baies sont utilisées pour la lessive par la moitié de la population lorsqu'elles sont facilement accessibles, c'est-à-dire si la plante pousse à proximité et durant la période de l'année où les fruits sont disponibles. Cependant certaines personnes sèchent et conservent les baies, ce qui leur permet d'utiliser l'Endod toute l'année.

➤ Intérêt pour la culture de l'Endod

L'intérêt à cultiver l'Endod pour utiliser ses baies comme savon est de seulement 15% en

Éthiopie et semble plus important pour les jeunes générations. En effet l'Endod, bien que très bon marché, donne une image de faible statut social : il est d'ailleurs appelé « savon du pauvre ». L'utilisation d'un savon commercial est donc largement préférée (93%).

De plus, les connaissances générales de la population sur l'utilisation des propriétés molluscicides de la plante pour lutter contre la schistosomiase sont faibles. On pense donc que l'intérêt pour l'Endod et son acceptabilité sociale peuvent probablement être augmentés par des informations sur la schistosomiase et sur les capacités de la plante à lutter contre cette maladie. (48)

b.2) Propriétés molluscicides et lutte contre la schistosomiase

➤ La schistosomiase

La schistosomiase est une parasitose chronique provoquée par des trématodes du genre *Shistosoma*. Plus de deux cent sept millions de personnes sont infectées dans le monde dont 85% vivent en Afrique. La maladie est endémique dans soixante-quatorze pays d'Afrique, d'Asie, d'Amérique du Sud et du Moyen-Orient.

Il existe deux formes cliniques principales de schistosomiase, intestinale et urogénitale, provoquées par cinq espèces dont deux sont à l'origine des schistosomiase humaine en Éthiopie :

- *Shistosoma mansoni* : il est transmis par les mollusques *Biomphalaria pfeifferi* et *Biomphalaria sudanica*. Il est largement répandu et se propage très rapidement à cause du développement des eaux et des mouvements de populations.
- *Shistosoma haematobium* : il est transmis par les mollusques *Bolinus abyssinicus* et *Bolinus africanus*

L'infection se produit, lorsque les larves du parasite, libérées par les gastéropodes d'eau douce, pénètrent dans la peau d'une personne lorsqu'elle est en contact avec une eau infestée.

⤴ Symptômes

Les symptômes sont causés par la réaction de l'organisme aux œufs, pas au parasite en lui-même.

La schistosomiase intestinale peut provoquer des douleurs abdominales, une diarrhée et l'apparition de sang dans les selles. L'hépatomégalie est courante dans les cas avancés et s'associe fréquemment à une accumulation de liquide dans la cavité péritonéale et à une hypertension dans les vaisseaux sanguins de l'abdomen. Dans ce cas, il arrive d'observer aussi une splénomégalie.

Le signe classique de la schistosomiase urogénitale est l'hématurie (sang dans les urines). On observe couramment une fibrose de la vessie et de l'urètre, ainsi que des lésions rénales dans les cas avancés. Le cancer de la vessie est aussi une complication possible à un stade tardif. La femme peut présenter des lésions génitales, des saignements du vagin, des douleurs pendant les rapports sexuels et des nodules dans la vulve. Chez l'homme, la schistosomiase urogénitale peut provoquer une pathologie des vésicules séminales, de la prostate et d'autres organes. La maladie peut avoir des conséquences irréversibles à long terme, comme la stérilité.

La schistosomiase a des répercussions économiques et sanitaires considérables. Elle pose un problème de santé publique majeur pour les humains et les animaux dans les climats tropicaux et subtropicaux. Chez l'enfant, elle peut causer une anémie, un retard de croissance, une diminution des capacités d'apprentissage mais, avec le traitement, ces effets sont en général réversibles. Dans sa forme chronique, elle peut nuire à la capacité d'un adulte de travailler et, dans certains cas, entraîner le décès. En Afrique subsaharienne, elle provoque plus de deux cent mille décès par an.

▲ Prévention et lutte

Les mesures de prévention et de lutte reposent sur le traitement préventif, la lutte contre les gastéropodes, l'amélioration de l'assainissement des eaux et l'éducation sanitaire.

Pendant les quatre dernières décennies, de nombreux moyens ont été mis en œuvre pour lutter contre cette maladie, ce qui a permis la découverte d'une molécule onéreuse, efficace et sûre, le praziquantel. C'est le seul médicament disponible contre toutes les formes de schistosomiase. L'OMS axe sa stratégie de lutte sur la réduction de la morbidité au moyen de traitements réguliers et ciblés au praziquantel, ce qui implique de traiter périodiquement toutes les personnes appartenant aux groupes exposés au risque de schistosomiase. Mais le coût de délivrance de cette molécule ainsi que la réinfestation rapide après le traitement limitent son utilisation en Afrique.

On sait aujourd'hui que pour que la lutte contre la schistosomiase soit le plus efficace possible, les molluscicides doivent toujours être utilisés en complément de la chimiothérapie. Cependant, diverses espèces de mollusques aquatiques servent d'hôtes intermédiaires en hébergeant les stades larvaires. Pour combattre efficacement cette maladie, il faut donc éliminer ces mollusques par application de molluscicides dans leur environnement.

Cependant les molluscicides chimiques sont coûteux et peu écologiques. De plus la réinfection rapide dans les zones de forte transmission a limité l'effet à long terme des traitements. Par conséquent, il y a eu prise de conscience que les programmes de lutte nationaux contre la schistosomiase doivent prendre en compte les moyens locaux tels que les molluscicides végétaux comme *Phytolacca dodecandra*, dont les propriétés molluscicides ont l'objet de nombreuses études en Afrique.

En 1983, l'Organisation Mondiale de la Santé a décidé d'envisager le développement de molluscicides à partir de plantes locales. Après avoir passé en revue plus de mille espèces présentes dans la littérature, la conclusion était que la plante molluscicide la plus prometteuse est la plante éthiopienne *Phytolacca dodecandra* et des analyses phytochimiques ont été effectuées. En 1986 l'OMS a déclaré l'utilisation de l'Endod dans la lutte contre la schistosomiase comme entraide communautaire.

Cependant, malgré l'impact important en terme de santé publique et au niveau socio-économique, le contrôle de cette maladie n'a toujours pas reçu la priorité des autorités de santé actuellement. (72, 74, 75, 76)

➤ Propriétés molluscicides

La découverte des propriétés molluscicides de l'Endod par le Docteur Lemma a permis d'importants progrès pour combattre les mollusques hôtes intermédiaires dans la lutte de la schistosomiase. De nombreuses études ont été réalisées et elles ont montré que l'Endod est un agent de contrôle efficace de la schistosomiase, surtout lorsqu'il est associé aux traitements médicamenteux. Les baies sont récoltées facilement et les composés molluscicides actifs sont extraits avec de l'eau.

En effet, d'après Lemma (1965) et Lugt (1981), les extraits aqueux de baies broyées (10 à 25 mg/mL) sont mortels pour les mollusques au bout de vingt-quatre heures d'exposition. Lugt a conclu que la concentration molluscicide est de 20 mg/mL et que les composés actifs doivent persister dans l'eau pendant quarante-huit heures pour assurer un effet molluscicide suffisant.

Par ailleurs au cours des dernières années, les incertitudes à propos du praziquantel sont de

plus en plus importantes en raison de la crainte des souches résistantes. (37, 72, 73, 74)

Des analyses des baies entières ont été effectuées afin de déterminer la composition en saponosides. D'après ces analyses, les saponosides détectés sont bidesmosidiques et donc sans activité molluscicide. En revanche la quantité de mousse formée est très importante, ce qui permet d'affirmer que l'action moussante n'est pas liée au pouvoir molluscicide. La formation de la mousse est probablement due à une teneur élevée en saponosides bidesmosidiques sans aucune action molluscicide.

Parkhurst *et al.* ont démontré en 1989 l'existence d'une enzyme estérase dans les graines. L'écrasement de ces baies permet de libérer l'enzyme qui va activer les saponosides bidesmosidiques inactifs contenus dans le péricarpe des fruits en les transformant par hydrolyse en saponosides monodesmosidiques actifs.

Le temps d'extraction par l'eau optimal est de deux heures pour les baies finement broyées et de trois heures pour celles dont le broyage est plus grossier. Il est inutile de tremper les fruits plus longtemps car la quantité de saponosides actifs n'est pas plus élevée.

On peut donc conclure qu'il est nécessaire de broyer finement les baies pour activer les saponosides afin d'obtenir un pouvoir molluscicide. (37)

L'espèce *Phytolacca dodecandra* étant dioïque, des études ont été effectuées en 1994 pour comprendre le rôle de la plante mâle dans la transformation des saponosides inactifs. En effet, on sait que la graine, composée d'un embryon et d'un tissu de stockage, est la première étape de la nouvelle génération produite par le processus de pollinisation. Dans ces études, on a comparé la quantité et la qualité des saponosides d'extraits de baies provenant d'une même plante femelle pollinisée par plusieurs plantes mâles. Les résultats de ces études concluent que l'origine du pollen n'a pas d'influence sur l'activité de l'enzyme estérase et donc que la plante mâle ne détermine pas la composition, la quantité et la libération des saponosides des extraits de baies. D'après cette étude, pour lutter efficacement contre la schistosomiase, il est donc important de sélectionner des plantes femelles qui produisent de nombreuses baies très puissantes. (37)

En 1994, un projet de contrôle de la schistosomiase intestinale a été initié à Kemise et Bati, deux villes du Nord-Est de l'Éthiopie. L'objectif était de développer une stratégie de lutte contre les mollusques, en utilisant les baies de l'Endod comme molluscicide.

A Kemise, des baies ont été mises en suspension puis pulvérisées dans les eaux contenant des

mollusques infectés. Cette opération s'est renouvelée deux ou trois fois par an. A Bati, des savons à base d'Endod ont été distribués à des gens qui lavent leur linge dans les torrents ou les rivières. Cette étude rapporte l'effet de ces deux stratégies sur la schistosomiase humaine après une période de quatre ans.

D'après les résultats, la comparaison avant et après l'intervention montre une réduction significative de la prévalence et de l'intensité de l'infection à *S. mansoni* dans les deux villes. L'intervention a permis d'éradiquer les mollusques hôtes intermédiaires présents dans l'eau ainsi que les larves de schistosomiase, mais il n'y a pas d'action sur les schistosomes présents chez les humains atteints de la maladie. La méthode d'application de baies d'Endod en suspension est préférée par rapport au savon à base d'Endod pour l'utilisation en parallèle à la chimiothérapie car elle nécessite moins de temps et d'organisation. De plus, à concentrations égales, cette méthode présente une efficacité plus importante sur la mortalité des mollusques. Cela peut être attribué à la fermentation des baies en suspension qui permet de libérer les principes actifs. Cette méthode semble permettre de libérer de plus grandes quantités de principes actifs. Elle paraît donc plus économique. (75)

Un autre projet mis en place à la fin des années 90 a permis de montrer que si les eaux utilisées pour la lessive sont des sites favorables pour les mollusques hôtes, le savon à base d'Endod est responsable d'un déclin progressif de ces mollusques et d'une réduction de l'infection à *Shistosoma*. (72)

➤ Implication de la population locale

Un autre projet de contrôle de la schistosomiase a été mis en place entre 1994 et 1998 au Zimbabwe, dans le district de Guruve où *Phytolacca dodecandra* pousse naturellement. Il concernait la participation active de la population locale au niveau de la croissance et de l'entretien des plantes, ainsi que les actions de lutte contre les mollusques.

Ce projet a permis d'apprendre la valeur de la coopération à la population dans un environnement où la participation communautaire, mise en place par l'OMS en 1978, était accueillie avec des sentiments mitigés pour des motifs individualistes et économiques. En effet de nombreuses personnes ont estimé que la schistosomiase était un problème de santé qui les concernait et qu'elles devaient s'impliquer. Cependant les facteurs politiques, économiques et sociaux ainsi que le contexte historique peuvent jouer un rôle important dans la participation communautaire. (77)

b.3) Toxicité pour l'environnement

Après la découverte des propriétés molluscicides de l'Endod, des études réalisées en Éthiopie ont permis de démontrer que cette plante est un molluscicide puissant sans toxicité importante pour les autres plantes et pour les animaux. (72)

➤ Mammifères

En effet, dans les tests de toxicité aiguë sur les mammifères, Lambert *et al.* (1991) ont démontré que l'extrait aqueux d'Endod ne présente pas de toxicité significative. Ils en ont conclu que l'utilisation des baies d'Endod dans la lutte contre les mollusques hôtes de *Shistosoma* est sans danger.

Cependant la poussière dégagée lors de l'écrasement des baies est irritante pour les yeux et les poumons. Cela peut être évité par la protection du visage pendant le broyage. (73)

➤ Poissons

En 1990, une étude sur la toxicité de l'extrait alcoolique d'Endod vis-à-vis de quatre espèces d'animaux aquatiques a été mise en place, deux poissons, *Gambusia affinis* et *Leponis macrochirus*, et deux mollusques, *Biomphalaria glabrata* et *Physa sp.* Le nombre d'animaux morts est compté au bout de vingt-quatre heures puis la CL50 (la concentration qui entraîne la mort de 50% des sujets) est déterminée. Les résultats ont montré que les poissons sont deux à quatre fois plus sensibles aux effets toxiques de l'Endod que les mollusques. D'autres rapports retrouvés dans la littérature confirment ces résultats et certaines études ont montré que la toxicité de l'Endod varie également en fonction des espèces de mollusques et que ces différences sont significatives. (76)

Des tests d'écotoxicité réalisés par Lambert *et al.* (1991) ont révélé une toxicité vis-à-vis de certains poissons et invertébrés aquatiques, à des doses toxiques équivalentes à celles des mollusques. (73)

b.4) Biodégradation

Les saponosides sont stables en solution aqueuse lorsqu'on ajoute 10% de propanol afin

d'éviter la prolifération bactérienne. Pour que la dégradation ait lieu, il faut qu'il y ait présence de micro-organismes capables d'utiliser ces composés comme source d'énergie.

La disparition des saponosides dans les eaux traitées est corrélée à une perte du potentiel molluscicide. Il semble probable que la biodégradation soit la principale cause de la diminution de la concentration en saponosides.

En effet on observe une production de dioxyde de carbone dans les eaux traitées. Il s'agit de la seule source de carbone, ce qui confirme que les saponosides subissent une transformation complète en biomasse, dioxyde de carbone et eau. Cette observation permet donc de dire que les saponosides de l'Endod sont facilement biodégradables dans l'environnement.

Lors du premier, voire du deuxième jour, on observe peu ou pas de dégradation, ce qui est probablement dû à l'adaptation des micro-organismes. En revanche, cinq jours après l'application molluscicide, on n'observe plus de saponosides présents dans l'eau. L'accumulation de composés molluscicides dans l'environnement est donc très improbable. En effet la biodégradation est rapide (moins d'une semaine) et l'impact négatif sur la faune et la flore sera donc limité.

Ces résultats démontrent l'innocuité vis-à-vis de l'environnement de l'utilisation de baies d'Endod dans la lutte contre les mollusques dans les eaux infestées par la schistosomiase.

Toutefois les recommandations actuelles préconisent un intervalle de deux semaines au minimum entre deux interventions pour assurer la protection des écosystèmes. (73)

Cependant, il est parfois difficile de prévoir l'impact que l'Endod peut avoir sur la faune et la flore environnantes, à cause de la variabilité des masses d'eau traitées. En effet on a observé que les mollusques tendent à éviter les eaux traitées avec de l'Endod et certaines études rapportent que les grenouilles adultes sautent instinctivement hors des eaux traitées. (76)

Conclusion

Du fait de leur toxicité importante, toutes les utilisations traditionnelles, médicinales ou non, des *Phytolacca* avaient été abandonnées et leur commercialisation est interdite en France, hormis dans le cadre d'un usage homéopathique.

Aujourd'hui il apparaît que de nombreuses espèces du genre *Phytolacca* possèdent des propriétés très prometteuses au niveau thérapeutique qui découlent des molécules qui les composent, comme l' α -spinastérol, les Pokeweed Antiviral Protein (PAP), le Pokeweed Mitogen ou les saponosides.

Ces molécules font actuellement l'objet d'études pharmacologiques et toxicologiques pour déterminer leurs mécanismes d'actions précis ainsi que leur toxicité afin de pouvoir les exploiter dans le futur dans le traitement de nombreuses pathologies d'origine virale, parasitaire et cancéreuse.

En effet ces études ont permis de démontrer que l' α -spinastérol pourrait inhiber le développement et la progression de la néphropathie diabétique, que les PAP sont très intéressantes dans le traitement de diverses pathologies virales graves, notamment les infections sexuellement transmissibles comme le VIH, l'Herpes Simplex, le Papillomavirus, le Cytomegalovirus ou l'Hépatite B, que le Pokeweed Mitogen pourrait se révéler un anticancéreux puissant dans certaines tumeurs, et que les saponosides molluscicides de l'espèce *Phytolacca dodecandra* permettraient de ralentir la propagation de la schistosomiase en Afrique tout en étant respectueux de l'environnement du fait de propriétés toxiques pour les mollusques hôtes des parasites, mais non toxiques pour les autres espèces.

Même si les études qui ont été d'ores et déjà été réalisées permettent d'affirmer que les espèces du genre *Phytolacca* constituent un apport potentiel thérapeutique très important pour le futur, d'autres études doivent être menées afin de mieux déterminer les modes d'actions et la toxicité de ses molécules pour pouvoir les commercialiser, et peut-être aussi découvrir de nouvelles propriétés encore inconnues actuellement.

BIBLIOGRAPHIE

- (□) NOWICKE JOAN W. Palynotaxonomic study of the *Phytolaccaceae*. Annals of the Missouri Botanical Garden, Vol. 55, No 5, 1998, p. 294-364
- (□) PLANCHON G., COLIN E. Les drogues simples d'origine végétale. Octave Doin editeur, 1895, 184 p.
- (□) DUPONT F., GUIGNARD JC. Botanique Les familles de plantes. Elsevier/Masson, 15ème édition, février 2012
- (□) www.theplantlist.org consulté en avril 2012
- (□) MERAT FV., DE LENS AJ. Dictionnaire universel de matière médicale et de thérapeutique générale. Société belge de librairie, 1837
- (□) BIANCHINI F., CORBETTA F. Atlas des plantes médicinales. Fernand Nathan, , 1978
- (□) Tela Botanica 2006 http://www.tela-botanica.org/page:Phytolacca_americana consulté en décembre 2011
- (□) Poisindex(R) Managements. Micromedex(r) Healthcare Series, Vol. 147, 1974-2011
- (□) SAUER Jonathan D. A geography of Pokeweed. Annals of the Missouri Botanical Garden, Vol. 39, No. 2, May 1952, p. 113-125
- (□□) ASHAF A.O.T, SUNMONU T.O, AFOLAYAN A.J. Toxicological evaluation of aqueous leaf and berry extracts of *Phytolacca dioica L.* in male wistar rats. Food and chemical toxicology, Vol. 48, Issue 7, July 2010, p. 1886-1889
- (□□) PEIXOTO PV, WOUTERS F, LEMOS RA, LORETTI AP. *Phytolacca dodecandra* poisoning in sheep in southern Brazil. Veterinary and Human Toxicology, Vol. 39, No. 2, October 1997, p. 302-3
- (□□) JOLLIFFE G. *Phytolacca*, a study of its properties and uses. British Homeopathic Journal, 1982
- (□□) JEONG SI, KIM KJ, CHOI MK, KEUM KS, LEE S, AHN SH, BACK SH, SONG JH, JU YS, CHOI BK, JUNG KY. α -Spinasterol isolated from the root of *Phytolacca americana* and its pharmacological property on diabetic nephropathy. Planta Medica, Vol. 70, No. 8, August 2004, p. 736-9
- (□□) PETERSON Dan. Common plant toxicology : a comparison of national and Southwest Ohio data trends on plant poisonings in the 21st century. Toxicology and Applied Pharmacology,

Vol. 254, No. 2, 2011, p. 148-153

(□□) OBRIG TG., MORAN TP., COLINAS RJ. Ribonuclease activity associated with the 60S Ribosome-inactivating Proteins Ricin A, Phytolaccin and Shiga Toxin. Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 130, No. 2, July 1985, p. 879-884

(□□) <http://www.botanical.com> consulté le 30 mai 2012

(□□) STOUT GH., MALOFSKY BM., STOUT VF. Journal of the American Chemical Society, Vol. 86, No. 5, March 1964, p. 857-8

(□□) DRIVER MG., FRANCIS FJ. Purification of phytolaccanin (betanin) by removal of phytolaccatoxin from *Phytolacca americana*. Journal of Food Science, Vol. 44, No. 2, 1979, p. 521-3

(□□) RAVIKIRAN G., RAJU AB., VENUGOPAL Y. *Phytolacca americana* : a review. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Vol. 2, Issue 3, September 2011

(□□) BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. Plantes médicinales des régions tempérées. Deuxième édition. Vigot Maloine, 1990, 384 p.

(□□) DELAVEAU P. Plantes agressives et poisons végétaux. Horizons de France, 1974, 237 p.

(□□) BONNESS MS, READY MP, IRVIN JD, MABRY TJ. Pokeweed antiviral protein inactivates pokeweed ribosomes ; implications for the antiviral mechanism. The Plant Journal, Vol. 5, No. 2, February 1994, p. 173-83

(□□) UCKUN FM., RAJAMOHAN F., PENDERGRASS S., OZER Z., WAURZINIAK B., MAO C. Structure-based design and engineering of a nontoxic recombinant Pokeweed Antiviral Protein with potent anti-Human Immunodeficiency Virus activity. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 47, No. 3, March 2003, p. 1052-1061

(□□) UCKUN FM., RUSTAMOVA L., VASSILEV AO., TIBBLES HE., PETKEVITCH AS. CNS activity of Pokeweed Antiviral Protein (PAP) in mice infected with Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV). BMC Infectious Diseases, Vol. 5, Issue 1, January 2005, p. 9

(□□) BARBIERI L., ARON GM, IRVIN JD, STIRPE F. Purification and partial characterization of another form of the antiviral protein from the seeds of *Phytolacca americana* L. (pokeweed). Biochemical Journal, Vol. 203, 1982, p. 55-59

(□□) D'CRUZ OJ., WAURZYNIAK B., UCKUN FM. Mucosal toxicity studies of a gel formulation of native pokeweed antiviral protein. Toxicologic Pathology, Vol. 32, No. 2, March-April 2004, p. 212-21

(□□) UCHIKOBA T., ARIMA K., YONEZAWA H., SHIMADA M., KANEDA M. Amino

acid sequence and some properties of phytotolacain G, a cysteine protease from growing fruit of pokeweed, *Phytolacca americana*. *Biochimica et Biophysica Acta*, Vol. 1523, Issue 1, 2000, p. 26-33

(□□) SCHLIEMANN W., JOY IV RV., KOMAMINE A., METZGER JW., NIMTZ M., WRAY V., STRACK D. Betacyanins from plants and cell cultures of *Phytolacca americana*. *Phytochemistry*, Vol. 42, Issue 4, July 1996, p. 1039-1046

(□□) www.dzpharm.com consulté en octobre 2011

(□□) JERZ G., SKOTZKI T., FIEGE K., WINTERHALTER P., WYBRANIEC S. Separation of betalaines from berries of *Phytolacca americana* by ion-pair high-speed counter-current chromatography. *Journal of Chromatography*, Vol. 1190, No. 1-2, 2008, p. 63-73

(□□) DUPONT F., GUIGNARD JL. Botanique systématique moléculaire. Quatorzième édition. Elsevier/Masson, Mai 2007, 285 p.

(□□) MATSUMOTO K., TAKAHASHI H., MIYAKE Y., FUKUYAMA Y. Convenient syntheses of neurotrophic americanol A and isomericol A by HRP catalyzes oxidative coupling of caffeic acid. *Tetrahedron Letters*, Vol. 40, Issue 16, April 1999, p. 3185-3186

(□□) COUPLAN F., STYNER E. Guide des plantes sauvages comestibles et toxiques. Delachaux et Niestlé, Mai 2010, 415 p.

(□□) WIMER BM., MANN PL. Mitogen information summaries. *Cancer biotherapy and radiopharmaceuticals*, Vol. 17, No. 5, 2002, p. 569-597

(□□) SCHLICK J., RADOM J. Étude des protéines antivirales de *Phytolacca americana* (Pokeweed) Mise en évidence d'un complexe protéique dans lequel l'activité de la PAP est inhibée. Réalisation de protéines chimériques associant la gonadotropin-releasing hormone (GnRH) à la PAP = Pokeweed antiviral proteins from *Phytolacca americana* (Pokeweed) Identification of a biological inactive complex form of pokeweed antiviral protein. Construction of chimeric proteins associating gonadotropin-releasing hormone (GnRH) with PAP. Thèse de doctorat d'université. Besançon : université de Besançon, 2000

(□□) ROBERGE R., BRADER E., MARTIN M.-L., JEHLE D., EVANS T., HARCHELROAD F. JR, MAGRENI G., GESUALDI G., BELARDI C., SAYRE M., HARTMANN A. The root of evil : Pokeweed intoxication. *Annals of emergency medicine*, Vol. 15, No. 4, 1986, p. 470-473

(□□) NDAMBA J., LEMMICH E., MOLGAARD P. Release of molluscicidal saponins from *Phytolacca dodecandra* aqueous berry extracts as influenced by the male plant and the extraction procedure. *Biochemical Systematics and Ecology*, Vol. 2, Issue 3, April 1994, p. 249-257

- (00) PERRET C., WOLFENDER J.-L., HOSTETTMANN K. Analysis of triterpene glycosides : rapid estimation of the saponin content of dried berries of *Phytolacca dodecandra*. *Phytochemical analysis*, Vol. 10, Issue 5, September/October 1999, p. 272-278
- (00) JIE M., QIANLIANG C., DAOWAN L., WENJI S., TIANYOU Z., YOICHIRO I. Separation and purification of triterpene saponins from roots of *Radix Phytolacca* by high-speed countercurrent chromatography coupled with evaporative light scattering. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 2010, Vol. 33, No. 4, p. 563-571
- (00) ROBERTO R., BRADER E., MARTIN M., JEHL D., EVANS TC., et al. The Root of Evil-Pokeweed Intoxication. *Annals of Emergency Medecine*, 1986, Vol. 15, No. 4, p. 470-473
- (00) TAKAHASHI I., NAMIKAWA Y., TANAKA M., FUKUYAMA Y. Triterpene glycosides from the culture of *Phytolacca americana*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, February 2001, Vol. 49, No. 2, p. 246-248
- (00) WANG L., BAI L., NAGASAWA T., HASEGAWA T., YANG X., SAKAI J., BAI Y., KATAOKA T., OKA S., HIROSE K., TOMIDA A., TSURUO T., ANDO M. Bioactive triterpene saponins from the roots of *Phytolacca americana*. *Journal of Natural Products*, January 2008, Vol. 71, No. 1, p. 35-40
- (00) GAO HM, LIU JX, WANG ZM, WANG WH. Phytolacacinoside A, a new triterpenoid saponin from *Phytolacca acinosa Roxb*. *Journal of Asian Natural Product Research*, Vol. 11, No. 5-6, 2009, p. 433-438
- (00) TREYVAUD V., MARSTON A., DYATMIKO W., HOSTETTMANN K. Molluscicidal saponins from *Phytolacca icosandra*. *Phytochemistry*, 2000, Vol. 55, No. 6, p. 603-609
- (00) ADAMS RP., PARKHURST RM., WOLDE-YOHANNES L., MAKHUBU LP. *Phytolacca dodecandra* in Africa : geographical variation in leaf chemistry. *Biochemical systemic and ecology*, 1990, Vol. 18, No. 6, p. 429-433
- (00) VAN TIEGHEM. *Traité de botanique*. 1893, 1656 p.
- (00) BUSSER C. Baies, fruits et pseudo-fruits toxiques utilisés en médecine populaire ou phytothérapie. *Phytothérapie*, 2007, Vol. 5, No. 1, p. 31-36
- (00) ESSER K.B., SEMAGN K., WOLD YOHANNES L. Medicinal use and social status of the soap berry endod (*Phytolacca dodecandra*) in Ethiopia. *Journal of Ethnopharmacology*, April 3003, Vol. 85, No., p. 269–277.
- (00) HAILU T., ENDRIS M., KALEAB A., TSIGE GM. Antimicrobial activities of some selected traditional Ethiopian medicinal plants used in treatment of skin disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, August 2005, Vol. 100, No. 1-2, p. 168-175

- (☐☐) DEMARQUE D., JOUANNY J., POITEVIN B., SAINT-JEAN Y. Pharmacologie et matière médicale homéopathique. Boiron, 3ème édition, 2003, 944 p.
- (☐☐) ABECASSIS J. et coll. Homéopathie : Pharmacotechnie et monographie des médicaments courants. Syndicat des Pharmaciens et Laboratoires Homéopathiques, 1979-1981
- (☐☐) Pharmacopée française X ème édition. Phytolaque pour préparations homéopathique
Phytolacca decandra pour préparations homéopathiques
- (☐☐) www.boiron.fr consulté en mars 2011
- (☐☐) JOUANNY J. Notions essentielles de matière médicale homéopathique. Boiron, 6ème édition, 1980, 454 p.
- (☐☐) VOISIN H. Matière médicale du praticien homéopathe. Vigot_Maloine, 2ème édition, 1989
- (☐☐) GUERMONPREZ M., PINKAS M., TORCK M. Matière médicale homéopathique. Boiron, 3ème édition, 2005, 560 p.
- (☐☐) COLAS H., AUBIN M., PICARD P., LEBECQ JC. Inhibition du test de transformation lymphoblastique (TTL) à la phytohéماغglutinine (PHA) par *Phytolacca americana* en dilutions homéopathiques. L'Homéopathie française, 1984, Vol. 72, No. 3-4, p. 219-224
- (☐☐) BILDET J., DUPONT H., AUBIN M., BARONNET S., BERJON JJ., GOMEZ H., MANLHIOT JL. Action in vitro de dilutions infinitésimales de *Phytolacca americana* sur la transformation lymphoblastique à la phytohéماغglutinine. L'Homéopathie française, 1984, Vol. 72, No. 3-4, p. 225-230
- (☐☐) EVANS WC. Trease and Evans' pharmacognosy. Saunders/Elsevier, 16ème édition, mai 2009
- (☐☐) HAMILTON RJ., SHIH RD., HOFFMAN RS. Mobitz type I heart block after pokeweed ingestion. Veterinary and Human Toxicology, 1995, Vol. 37, No. 1, p. 66-67
- (☐☐) OGZEWALLA CD., MOSSBERG HE., BECK J., FARRINGTON O. Studies on the toxicity of Poke Berries. Proc. Of the Okla. Acad. Of Sci., 1962
- (☐☐) BALTASAT DRAGO MA., PINEDA DE LA LOSA F., GUSPI BORI R. Allergy due to *Phytolacca dioica*. Allergy, May 2007, Vol. 62, No. 5, p. 568-569
- (☐☐) www.poissoncentre.be consulté en janvier 2012
- (☐☐) MANSOURI S., CHOUDHARY G., SARZALA PM., RATNER L., HUDAK KA. Suppression of Human T-cell Leukemia Virus I Gene Expression by Pokeweed Antiviral Protein. The Journal of Biol Chemistry, Vol. 284, No. 45, November 2009, p. 31453-31462
- (☐☐) TELTOW GJ., IRVIN JD., ARON GM. Inhibition of Herpes Simplex virus DNA

synthesis by pokeweed Antiviral Protein. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 23, No. 3, March 1983, p. 390-396

(00) ARON GM., IRVIN JD. Inhibition of Herpes Simplex Virus Multiplication by the Pokeweed Antiviral Protein. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 17, No. 6, June 1980, p. 1032-1033

(00) HE YW, GUO CX, PAN YF, PENG C, WENG ZH. Inhibition of hepatitis B virus replication by pokeweed antiviral protein *in vitro*. *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 14, No. 10, March 2008, p. 1592-1597

(00) http://www.oncoprof.net/Generale2000/g02_Prevention/Index/index_pr52.html

consulté en janvier 2012

(00) <http://medecinetropicale.free.fr/cours/htlv1.pdf> consulté en janvier 2012

(00) BODGER MP., MCGIVEN AR., FITZGERALD PH. Mitogenic proteins of pokeweed. *Immunology*, August 1979, Vol. 37, No. 4, p. 785-792

(00) ALDEA M., ALLEN-GI S. Comparative Toxicity of Pokeweed (*Phytolacca americana*) Extracts to Invasive Snails (*Viviparus georgianis*) and Fathead Minnows (*Pimephales promelas*) and the Implications for Aquaculture. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2005, Vol. 74, p. 822-829

(00) ABEBE F., ERKO B., GEMETCHU T., GUNDERSEN SG. Control of *Biomphalaria pfeifferi* population and schistosomiasis transmission in Ethiopia using the soap berry endod (*P. dodecandra*) with special emphasis on application methods. *Transactions of Royal Society and tropical Hygiene*, October 2005, Vol. 99, No. 10, p. 787-794

(00) MOLGAARD P., CHIHAKA A., LEMMICH E., FURU P., WINDBERG C., INGERSLEV F., HALLING-SORENSEN B. Biodegradability of the molluscicidal saponins of *P. dodecandra*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, December 2000, Vol. 32, No. 3, p. 248-255

(00) Site de l'Organisation Mondiale de la Santé www.who.int consulté en janvier 2012

(00) ERKO B., ABEBE F., BERHE N., MEDHIN G., GEBRE-MICHAEL T., GEMETCHU T., GUNDERSEN SG. Control of *S. mansoni* by the soapberry endod (*P. dodecandra*) in wollo, northeastern Ethiopia : post-intervention prevalence. *East African Medical Journal*, April 2002, Vol. 79, No. 4, p. 198-201

(00) STOBÆUS JK , HEATH GE, PARKHURST RM, JONES WO, WEBSTER JE. A laboratory study of the toxicity of the butanol extract of Endod (*P. dodecandra*) on two species of fresh water fish and two species of aquatic snails. *Veterinary and Human Toxicology*, June 1990, Vol. 32, No. 3, p. 212-216

(00) NDEKHA A., HANSEN EH., MOLGAARD P., WOELK G., FURU P. Community

participation as an interactive learning process : experiences from a schistosomiasis control project in Zimbabwe. Acta Tropica, March 2003, Vol. 85, No. 3, p. 325-338

UNIVERSITÉ DE NANTES
soutenance

Année de la

FACULTÉ DE PHARMACIE

2012

LE GALLIOT Claire

**Titre de la thèse : Les différentes espèces du genre *Phytolacca* :
connaissances
actuelles et recherches en cours pour des utilisations futures**

Résumé de la thèse :

Les espèces du genre *Phytolacca* possèdent de nombreuses vertus et ont longtemps été utilisées dans le traitement de pathologies diverses, ainsi que comme colorant alimentaire. Du fait de la grande toxicité des molécules les constituant, tous ces usages ont été interdits en France, et la commercialisation se limite aujourd'hui à l'homéopathie. Néanmoins, certaines molécules possèdent des propriétés très prometteuses d'un point de vue thérapeutique et font l'objet d'études actuellement en vue d'une commercialisation future dans le traitement de nombreuses pathologies d'origine virale, parasitaire ou cancéreuse.

**MOTS CLÉS : PHYTOLACCA, SAPONOSIDES, PHARMACOLOGIE,
TOXICOLOGIE, HOMÉOPATHIE**

JURY

**PRESIDENT : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : M. Olivier Grovel, Maître de Conférence de
Pharmacognosie**

Faculté de Pharmacie de Nantes

Monsieur Christian Zalay, Docteur en Pharmacie