



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed BOUDIAF

Faculté des Sciences de la nature et de la vie

Département de Biotechnologie

Polycopié du Cours : Evaluation toxicologique et pharmacologique des plantes médicinales

Destiné aux étudiants M1 Biotechnologie et Valorisation des Plantes

Présenté par Dr. **BOKHARI HASSIBA**



ANNEE UNIVERSITAIRE : 2023/2024

Préambule

Ce polycopié est destiné aux étudiants de première année de Master en Biotechnologie et Valorisation des Plantes conformément au programme du Comité Pédagogique National (CPN), pour acquérir les notions générales et fondamentales nécessaires à la compréhension des grands principes de la toxicologie et de décrire les différents types de toxicité. De plus, il aborde les enjeux liés à l'évaluation des risques associés aux plantes médicinales et décrit les effets des substances toxiques sur différents organes cibles. Cela semble être un outil précieux pour les étudiants qui souhaitent approfondir leur compréhension des aspects toxicologiques liés aux plantes et à leurs produits.

La liste des figures

Figure 1 : Pictogrammes et indication de danger

Figure 2 : Exposition à un poison

Figure 3 : Schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme

Figure 4 : Relation dose-effet (Réponse =Mortalité)

Figure 5 : *Ricinus communis* L

Figure 6 : *Datura stramonium* L.

Figure 7 : *Peganum harmala* L.

Figure 8 : *Atractylis gummifera* L.

La liste des tableaux

Tableau 1 : Interactions possibles entre certains produits chimiques.

Préambule

La liste des figures

La liste des tableaux

Sommaire

Introduction générale.....1

I. Rappels sur la toxicologie.....3

I.1. Généralités.....3

I.2. Historique.....4

I.3. Définitions.....4

I.3.1. Toxicologie.....4

I.3.2. Poison.....4

I.3.3. Toxique.....5

I.3.4. Xénobiotique.....5

I.3.5. Empoisonnement.....5

I.3.6. Toxémie.....5

I.4. Classification des toxiques.....5

I.4.1. Selon la nature chimique.....5

I.4.2. Selon le mécanisme d'action toxique.....6

I.4.3. En fonction de la nature du danger.....6

I.5. Les voies d'expositions à un toxique..... 8

I.6. Cheminement d'un toxique dans l'organisme.....10

I.6.1. Facteurs toxicodynamiques.....11

I.6.2. Facteurs toxicocinétiques.....12

II. Le principe de la dose-réponse.....13

III. Les effets toxiques.....	14
III.1. Définition de l'effet toxique.....	15
III.2. Définition de la toxicité.....	15
IV. La classification des effets toxiques.....	16
V. Les facteurs influençant les effets toxiques.....	16
V.1. La toxicité.....	16
V.2. L'individu.....	17
V.3. L'environnement.....	18
VI. Les interactions toxicologiques.....	18
VI.1. Facteurs influençant la réponse des organes à l'intoxication.....	19
VI.1.1. Les facteurs liés au toxique.....	19
VI.1.2. Facteurs physiologiques liés au sujet consommateur.....	20
VI.1.3. Interactions entre pesticides.....	21
VI.1.4. Interactions complexes chez les plantes médicinales.....	22
VII. Mécanismes quantitatifs : Synergie, Antagonisme.....	24
VIII. Cibles toxiques.....	27
VIII.1. Cibles fonctionnelles.....	28
VIII.2. Cibles moléculaires.....	28
VIII.3. Cibles multifonctionnelles.....	29
IX. Diversité des processus de détoxification et problèmes associés.....	32
IX.1. Exemple de plantes toxiques en Algérie.....	34
IX.1.1. Le ricin (<i>Ricinus communis</i> L.) ...	34
IX.1.2. Le Datura (<i>Datura stramonium</i> L.).....	35
IX.1.3. Le Harmal (<i>Peganum harmala</i> L.)	36

IX.1.4. Le Chardon à glu (<i>Atractylis gummiifera</i> L.).....	39
IX.2. Impact des plantes toxiques sur la santé humaine.....	40
Conclusion générale.....	42
Références bibliographiques.....	43

Introduction générale

Depuis l'apparition de l'être humain sur la terre, les plantes, leurs propriétés et leur toxicité ont été étudiées par l'homme. La connaissance des plantes, en particulier toxiques, a toujours été recherchée et a été source de pouvoir et de crainte. Dans les diverses civilisations (Egyptiens, Grecs, Romains, Phéniciens, Carthaginois, Italiens) les intoxications par les plantes ont pris un statut d'expédient important en politique comme dans la guerre. Et à l'aube des temps modernes, l'attentat au poison avait toujours sa place dans les conflits. Ainsi, à l'époque de la guerre coloniale en région méditerranéenne, le datura, les jusquiames, le chardon à glu, le laurier rose furent couramment utilisés par les résistances populaires pour ralentir la pénétration de l'occupant étranger, en s'en prenant à ses agents ou à ses troupiers.

Les plantes toxiques ont toujours fait partie de la vie quotidienne. Au XIXe siècle, les empoisonnements dus aux plantes ont atteint des niveaux quasi épidémiques car les gens cherchaient souvent des sources de nourriture dans les plantes naturelles. Aujourd'hui, des plantes potentiellement dangereuses peuvent encore être trouvées tout autour de nous. Les plantes toxiques font souvent partie de l'aménagement intérieur des maisons et des paysages extérieurs. Cette situation est de plus en plus problématique, car de plus en plus de plantes cultivées et exotiques du monde entier sont introduites dans le paysage.

Les plantes toxiques sont des plantes qui ont dans leur constitution des composés chimiques ou des principes actifs qui, par contact, inhalation ou ingestion, sont capables de causer des blessures, des maladies et même la mort chez les humains et les animaux. Ces composés peuvent être des alcaloïdes, des glycosides, des saponines, des oxalates, des tanins, entre autres. La toxicité des plantes diffère d'une plante à l'autre et dépend de plusieurs facteurs, à savoir les différents produits chimiques qui la caractérisent.

La partie de la plante ingérée, sa concentration, les substances chimiques présentes, l'âge, les conditions physiques de son développement (type de sol, humidité, température, période de l'année) et l'état de maturation de ses fruits sont des aspects à prendre en considération.

Chaque année, les services hospitaliers enregistrent des centaines de cas d'intoxications, parfois mortelles, suite à l'usage impropre ou inconsidéré de certains végétaux. Les enfants sont souvent les victimes des intoxications par des plantes vénéneuses ornementales ou de poussé spontané dans la nature, à cause de leur curiosité, leur inconscience du danger et leur tentative à porter à la bouche des fragments de plantes colorées, de beau aspect ou tendres.

L'évaluation toxicologique et pharmacologique des plantes médicinales est une étape cruciale dans ce processus. La toxicologie vise à identifier et à comprendre les effets nocifs potentiels des composés présents dans les plantes, tandis que la pharmacologie examine les effets thérapeutiques et les mécanismes d'action de ces composés. Ce double processus permet de s'assurer que les bénéfices des plantes médicinales l'emportent sur leurs risques, et de déterminer les doses sûres et efficaces pour l'utilisation humaine.

Cette évaluation repose sur une série d'études et de tests, allant des analyses chimiques et des essais in vitro aux expérimentations animales et aux essais cliniques sur l'homme. En outre, elle nécessite une compréhension approfondie des aspects réglementaires et des normes de qualité pour garantir que les produits finis sont non seulement efficaces mais aussi sûrs pour la consommation.

I. Rappels sur la toxicologie

I.1. Généralités

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme étant la science des poisons. Elle étudie les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants. Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques :

-Chimique : la connaissance des propriétés chimiques des substances toxiques, leur structure moléculaire, leur réactivité, leur métabolisme et leurs interactions avec les biomolécules dans les organismes.

-Biologique : comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents aux effets toxiques, y compris la biologie cellulaire, la physiologie, la génétique et l'écologie.

-Pharmacologique : étudier la manière dont les substances chimiques interagissent avec les systèmes biologiques, y compris leurs effets pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

-Médecine : comprendre les effets des toxines sur la santé humaine et animale, les symptômes d'intoxication, les traitements et les mesures préventives.

-Toxicocinétique : étudier la manière dont les substances chimiques sont absorbées, distribuées, métabolisées et excrétées dans l'organisme.

-Épidémiologique : analyser la distribution et les déterminants des problèmes de santé liés à l'exposition à des substances toxiques dans les populations humaines.

-Écotoxicologique : évaluer les effets des substances chimiques sur les écosystèmes et les populations d'organismes non humains.

-Toxicologie analytique : développer et utiliser des méthodes pour détecter des toxiques.

I.2. Historique

La toxicologie est une science aussi austère que passionnante ; en effet la connaissance des poisons est très ancienne car il semble que les premiers toxiques utilisés aient servi à empoisonner des flèches destinées à la chasse ou à la guerre. Le terme de toxique dérive d'ailleurs du mot grec « **toxon** » qui signifie arc et « **logos** » discours. Autrefois l'administration des remèdes était donnée par voie buccale et le mot « **Poto** » veut dire boire va être transformé en **potion** ou remède et plus tard sera changé en **poison**.

La toxicologie a eu des débuts, dans la plus haute antiquité. En effet les poisons organiques, puis les poisons minéraux, ont été connus et employés par les Egyptiens, les Grecs, les Romains et les Barbares. L'emploi de ces poisons à des fins criminelles se poursuivra au cours du moyen âge et de la renaissance, ce n'est qu'au début du XVIIIème siècle et notamment au XIXème siècle que la toxicologie devient réellement une discipline scientifique. Le père de la toxicologie **Paracelse** (1493-1541) médecin et philosophe a largement contribué au développement de la toxicologie scientifique on lui reconnaît sa célèbre phrase « **Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison** ».

Grace à ses travaux Claude Bernard a créé le concept de toxicité d'organe et de mécanisme de toxicité cellulaire. A partir du 19e siècle, la toxicologie est devenue une science sérieuse avec des bases scientifiques.

I.3. Définitions

I.3.1. Toxicologie : c'est l'ensemble des connaissances concernant les poisons, leurs effets sur l'organisme, les moyens de les déceler et les procédés thérapeutiques destinés à les combattre.

I.3.2. Poison : toute substance qui est susceptible, après introduction dans l'organisme et selon la dose, le mode de pénétration, l'état du sujet, de perturber certaines fonctions vitales, de léser gravement des structures organiques ou d'entraîner la mort.

I.3.3. Toxique : produit d'origine animale, végétale ou minérale qui provoque l'intoxication, la destruction d'un organisme vivant.

I.3.4. Xénobiotique : toute substance étrangère au consommateur qui peut causer des troubles plus ou moins importants. Ce sont par exemple des polluants, des contaminants et des résidus de produits agrochimiques et vétérinaires.

I.3.5. Empoisonnement : troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).

I.3.6. Toxémie

Troubles dus à la production des toxines, c'est à dire des substances toxiques produites par des bactéries ou des parasites et véhiculées par le sang.

I.4. Classification des toxiques

Parmi les nombreuses classifications proposées, les plus importantes sont celles qui se basent sur : la nature chimique du composé, le mécanisme d'action toxique, l'usage ou enfin la nature du danger.

I.4.1. Selon la nature chimique :

- **Les toxiques gazeux :** Oxyde de carbone CO, ammoniac NH₃, anhydride sulfureux...
- **Les toxiques minéraux :** Métalloïdes (arsenic, phosphore), métaux (mercure, plomb, cadmium)...
- **Les toxiques organiques :** Alcools, phénols, composés hétérocycliques, alcaloïdes, hétérosides...

I.4.2. Selon le mécanisme d'action toxique :

- **Toxiques caustiques** : Les acides et les bases concentrés, les phénols, les halogènes, certains sels de métaux lourds.
- **Toxiques thioloпрives** : Ces toxiques (As, Pb, Hg) se fixent sur les groupements thiols - SH des acides aminés soufrés ou des enzymes, inhibant ainsi leurs activités.
- **Toxiques méthémoglobinisants** : (nitrates et nitrites, chlorates, paracétamol chez le chat).
- **Toxiques convulsivants** : C'est le cas de la strychnine, du métaldéhyde, de la crimidine.
- **Toxique anti-cholinestérasiques** : Les insecticides organophosphorés et les carbamates ont une grande affinité pour les cholinestérases et entrent en compétition avec l'acétylcholine qui est leur substrat naturel.
- **Toxiques provoquant des biosynthèses anormales** : Le plomb agit sur la biosynthèse de l'hème, à partir du succinyl coenzyme A.
- **Autres manifestations toxiques** : Les autres manifestations de la toxicité révélées par des études expérimentales (pouvoir irritant, action allergisante, atteinte hépatique, rénale, sanguine, etc...) doivent également être prises en considération pour l'évaluation du risque toxique pour les animaux. Les intoxications provoquées par les insecticides, les herbicides, les fongicides et les raticides (rodenticides).

I.4.3. En fonction de la nature du danger :

En fonction de divers critères (propriétés physiques et chimiques, nature et intensité des effets toxiques, conditions d'exposition, ...), les substances et préparations dangereuses sont classées en **15 catégories de danger désignées par des abréviations** et des symboles (Pictogrammes). Figure 1

▪ Explosif : E ▪ Comburant : O ▪ Extrêmement inflammable : F+ ▪ Facilement inflammable : F ▪ Inflammable : R10 ▪ Très toxique : T+ ▪ Toxique ; T ▪ Nocif : Xn ▪ Corrosif : C	▪ Irritant : Xi ▪ Sensibilisant : R42 et/ou R43 ▪ Cancérogène ; Carc ▪ Mutagène : Muta ▪ Toxique pour la reproduction : Repr ▪ Dangereux pour l'environnement : N et/ou R52, R53, R59
--	--

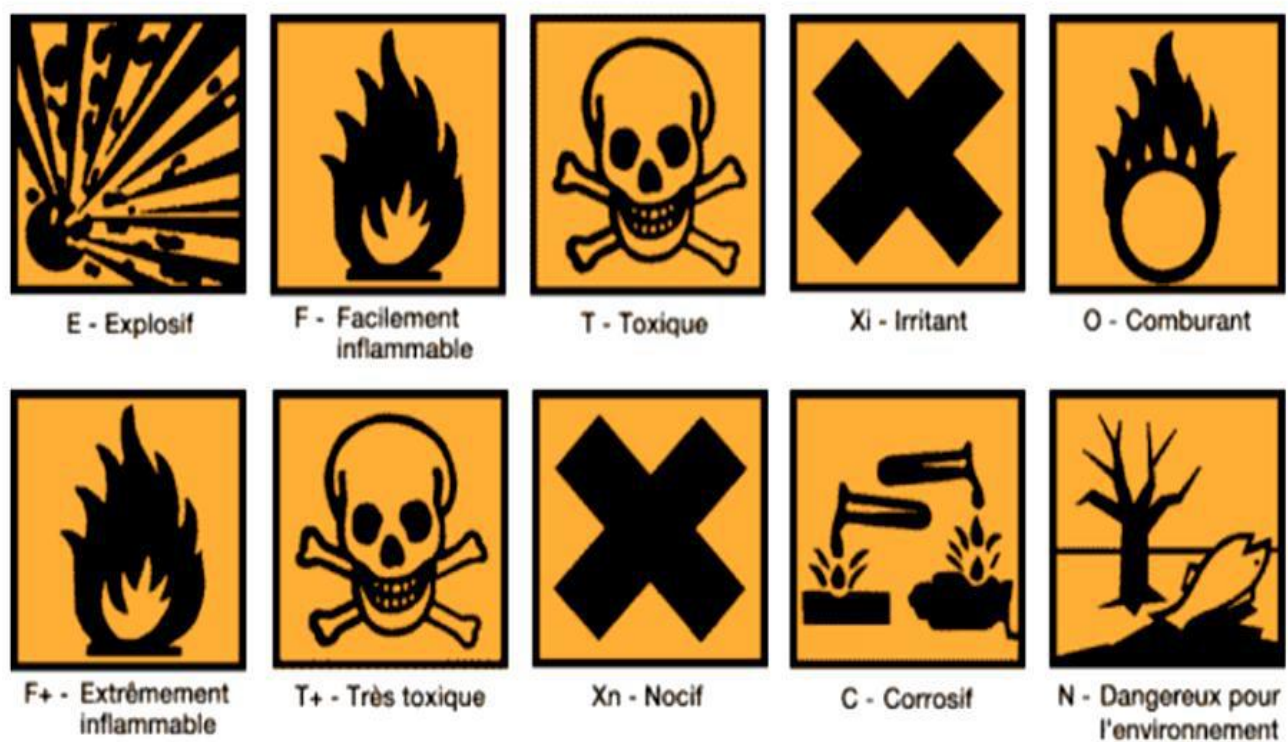


Figure 1 : Pictogrammes et indication de danger

I.5. Les voies d'expositions à un toxique

L'organisme est exposé à de nombreux toxiques présents dans l'environnement. Ces toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme par trois portes d'entrée principales :

- **La voie digestive** pour toute substance ingérée est la principale voie d'absorption pour les substances ingérées sous forme solide ou liquide.

Après ingestion, les substances passent par le tube digestif où elles peuvent être absorbées dans la circulation sanguine à travers la paroi intestinale.

Processus :

- **Digestion et Solubilisation** : Les enzymes digestives décomposent les substances complexes en composés plus simples et solubles.
- **Absorption Intestinale** : Les composés solubles sont absorbés par les cellules de l'épithélium intestinal et passent dans le sang ou la lymphe.
- **Métabolisme Hépatique** : Les substances absorbées sont souvent transportées au foie via la veine porte, où elles subissent un premier passage métabolique (effet de premier passage).

Implications Toxicologiques et Pharmacologiques :

- Les substances peuvent subir des transformations métaboliques avant d'atteindre la circulation systémique, ce qui peut réduire ou modifier leur activité.
 - Le risque de toxicité hépatique est élevé pour les substances métabolisées par le foie.
- **La voie respiratoire** pour les substances gazeuses, mais aussi pour les particules en suspension ou les aérosols, qui contaminent l'environnement.

Processus :

- **Inhalation** : Les substances sont inspirées avec l'air et atteignent les voies respiratoires.
- **Diffusion Alvéolaire** : Les gaz et les particules fines diffusent à travers les membranes alvéolaires et passent dans le sang.
- **Transport Sanguin** : Les substances absorbées sont rapidement distribuées dans l'ensemble de l'organisme par le système circulatoire.

Implications Toxicologiques et Pharmacologiques :

- Les substances inhalées peuvent provoquer des irritations ou des dommages aux voies respiratoires et aux poumons.
- L'absorption rapide par les alvéoles peut entraîner des effets systémiques rapides et potentiellement graves.

-La voie percutanée pour les substances capables de traverser la peau. Ces substances pénètrent la peau et peuvent atteindre la circulation sanguine.

Processus :

- **Pénétration Cutanée** : Les substances traversent l'épiderme et le derme pour atteindre les capillaires sanguins.
- **Absorption Systémique** : Une fois dans le sang, les substances sont distribuées dans l'ensemble du corps.

Implications Toxicologiques et Pharmacologiques :

- La perméabilité de la peau varie en fonction de l'âge, de l'état de la peau et des propriétés physico-chimiques des substances.
- Les substances percutanées peuvent provoquer des réactions locales (irritation, dermatite) et des effets systémiques.

La compréhension des différentes voies d'absorption est cruciale pour évaluer la toxicité et l'efficacité des substances médicinales et toxiques. Chacune de ces voies présente des

défis uniques et nécessite des approches spécifiques pour évaluer les risques et les bénéfices potentiels. En intégrant ces connaissances, les chercheurs et les professionnels de la santé peuvent mieux protéger la santé publique et développer des traitements plus sûrs et plus efficaces.

I.6. Cheminement d'un toxique dans l'organisme

Après sa pénétration dans l'organisme, toute substance toxique se distribue dans différents compartiments de l'organisme. Elle subit de nombreuses transformations métaboliques qui ont lieu surtout au niveau du foie mais aussi au niveau d'autres organes (rein, intestin, peau...) pour aboutir à des dérivés plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétés. La substance chimique ou ses métabolites peuvent se fixer de manière réversible ou irréversible sur les molécules cibles. Elle peut parfois être éliminée sous forme inchangée dans l'urine ou dans l'air expiré. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques illustrés sur la figure 2.

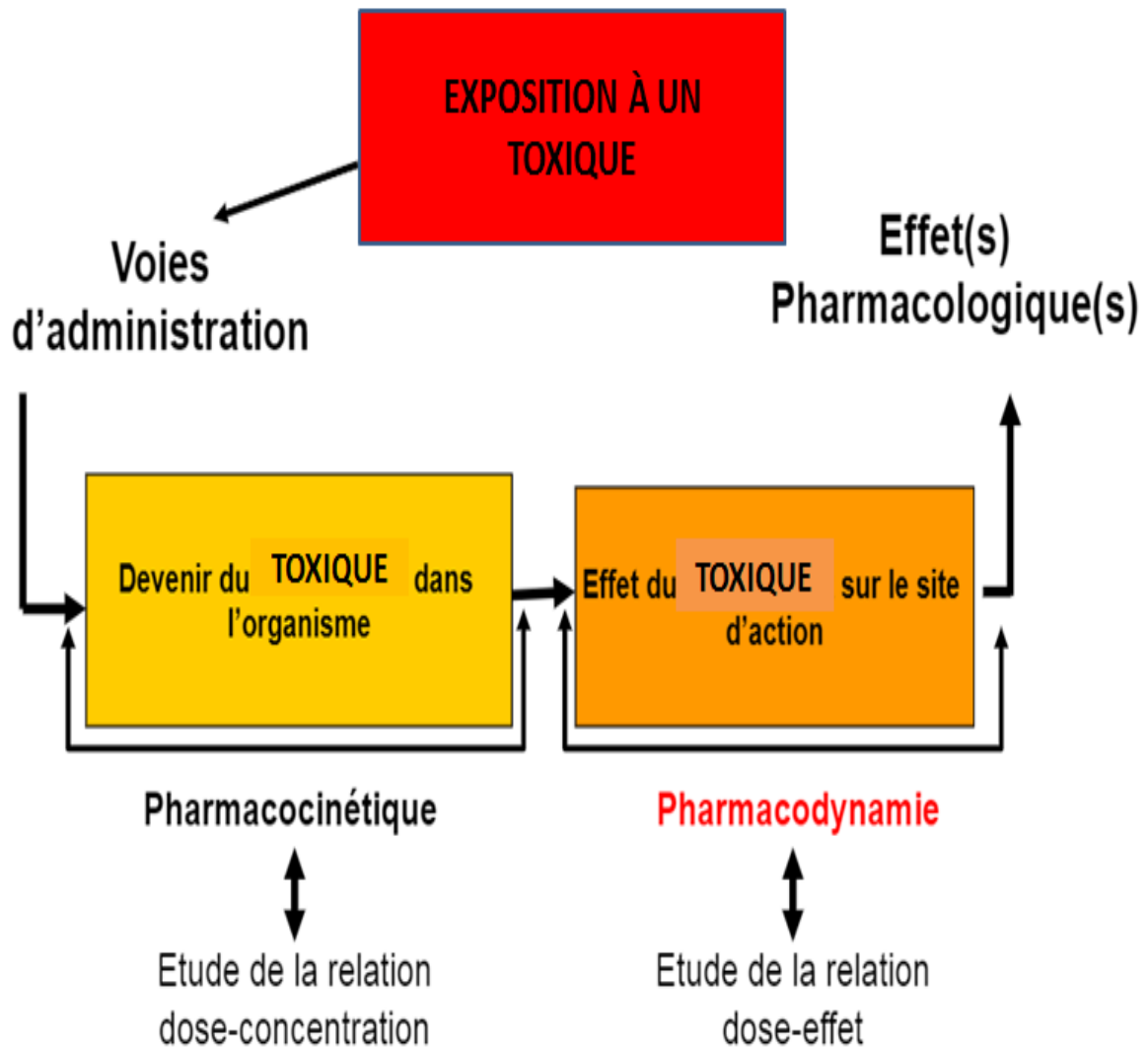


Figure 2 : Exposition à un poison

I.6.1. Facteurs toxicodynamiques

La toxicodynamie s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique. Lors du contact avec toute substance étrangère, l'organisme met en jeu plusieurs mécanismes de défense pour la neutraliser l'éliminer :

- En interférant avec la fixation du toxique sur ses sites d'action ou avec ses répercussions (affinité des récepteurs, processus de réparation).
- En modifiant la réceptivité des molécules aux substances étrangères lors des affections acquises.
- Une compétition entre substances étrangères pour le même site d'action, peut aussi modifier la réponse toxique.
- La nature et l'importance des réactions d'homéostasie et de réparation peuvent aussi conditionner la réponse immédiate ou tardive.

I.6.2. Facteurs toxicocinétiques : les paramètres qui définissent la cinétique de la substance, de son absorption jusqu'à son éventuelle élimination, sont des éléments déterminants de l'apparition d'une toxicité. La toxicocinétique est l'étude du cheminement de la substance mise en contact avec l'organisme, à partir du point d'entrée (absorption) jusqu'au site où se produiront les effets toxiques, elle correspond à une suite plus ou moins complexe de phénomènes biophysiques et physiologiques : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination représentés sur la figure3.

...

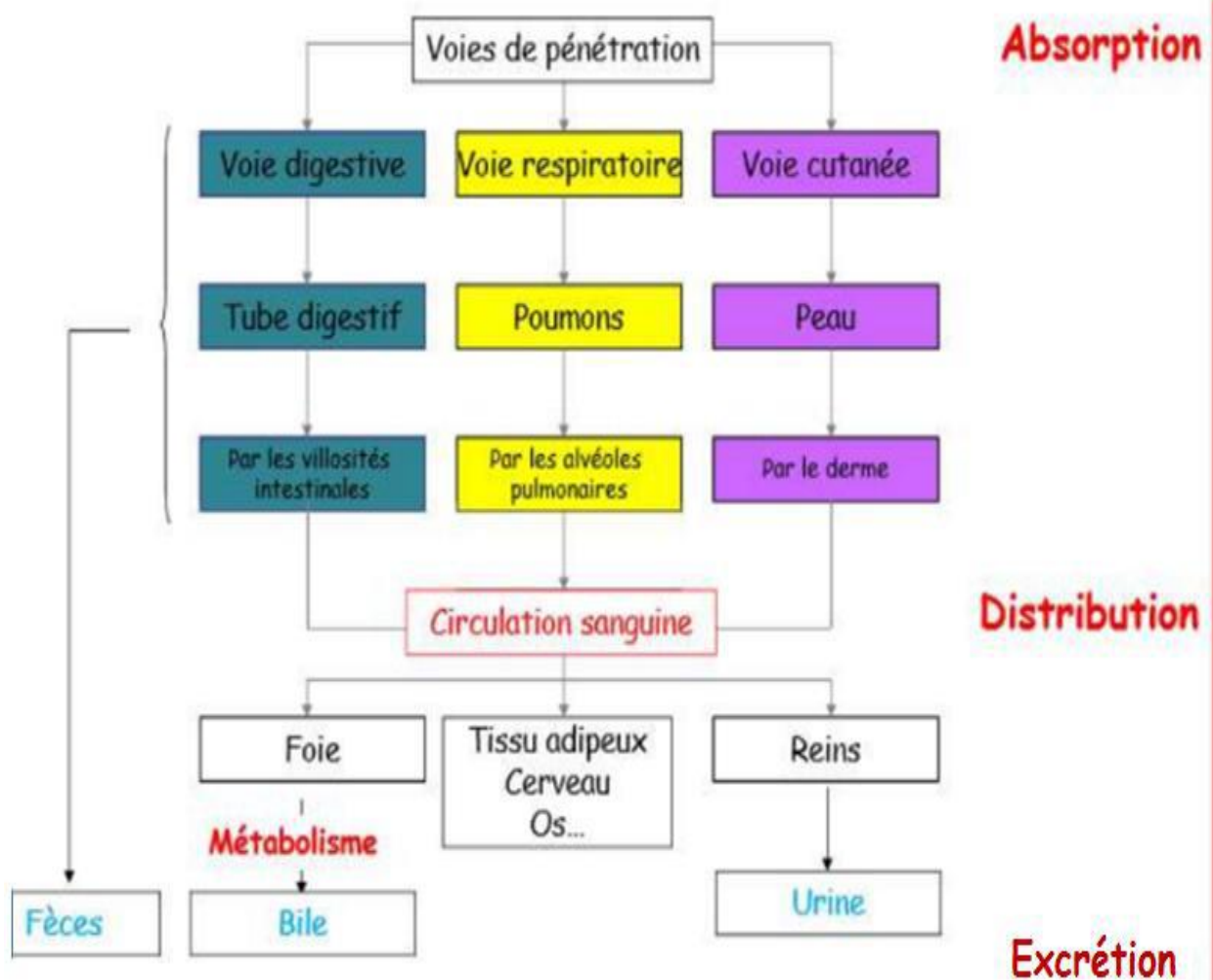


Figure 3 : Schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme

II. Le principe de la dose-réponse

Un principe important en toxicologie veut que toutes les substances chimiques soient toxiques, car il existe toujours une dose pouvant causer un effet nocif. La relation dose-effet est définie comme étant l'augmentation et la diversité des effets toxiques suite à l'exposition à des doses croissantes d'individus affectés mais aussi le pourcentage d'individus affectés.

La relation entre la dose d'une substance introduite dans un organisme et la réponse qu'elle détermine se matérialisent par une courbe en S représentée sur la Figure 4.

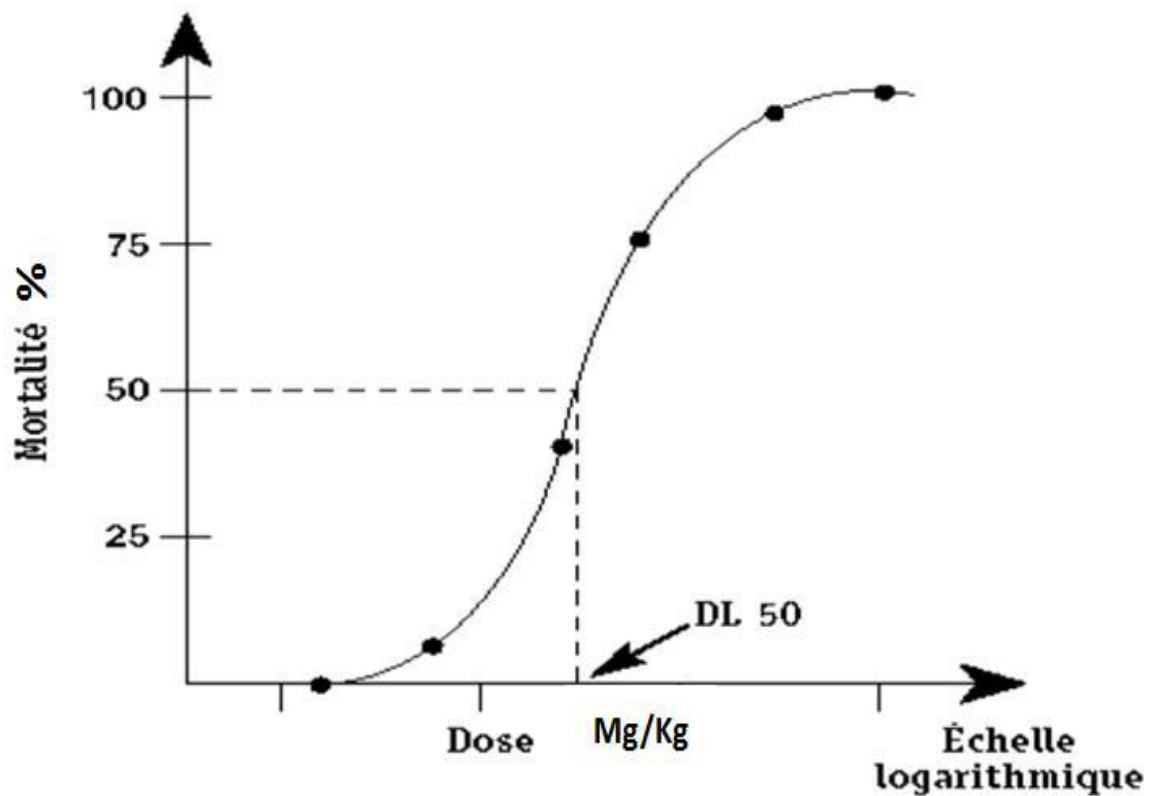


Figure 4 : Relation dose-effet (Réponse =Mortalité)

III. Les effets toxiques

Lorsqu'un individu absorbe des produits chimiques, divers effets biologiques peuvent se produire et se révéler bénéfiques (ex. : l'amélioration de la santé après l'administration d'un médicament) ou néfastes (ex. : une atteinte pulmonaire suivant l'inhalation d'un gaz corrosif). La notion d'effet toxique suppose des conséquences nocives pour l'organisme.

Le fait d'inhaler, de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement un effet toxique. Par exemple, le dioxyde de carbone (CO₂) est un métabolite du corps humain expiré par les poumons qui se trouve également dans l'environnement. Il cause l'asphyxie s'il est présent en quantité suffisante dans un espace clos ou mal ventilé. Paradoxalement, l'absorption d'une substance en faible quantité peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves, tandis que l'absorption en grande quantité d'une autre substance peu toxique peut produire un effet bénin. L'effet toxique est ainsi lié à la notion de toxicité.

III.1. Définition de l'effet toxique

C'est la perturbation et le dysfonctionnement de l'équilibre des processus d'adaptations de l'organisme face à de nombreuses situations d'agression (biologique, chimique, physique).

III.2. Définition de la toxicité

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

- **L'effet néfaste** est lié à la **dose**, à la **voie d'absorption**, au **type** et à la **gravité** des lésions ainsi qu'au **temps** nécessaire à l'apparition d'une lésion.
- **Un effet aigu** se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours),
- **Un effet chronique** ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années).
- **Un effet local** survient au point de contact,
- **Un effet systémique** survient à un endroit éloigné du point de contact initial.

IV. La classification des effets toxiques

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple :

- La durée : aiguë, chronique.
- Le type d'action : locale, systémique.
- Le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur.
- La voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive.
- Le tissu ou l'organe affecté : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique).
- La nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérogène.
- L'utilisation : pesticides, savons, solvants.
- L'étiquetage : matière corrosive.
- La famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.

La classification des toxiques est donc abordée de plusieurs points de vue. Elle dépend souvent du domaine d'application, de l'objectif poursuivi par un organisme ou même du champ d'activité d'un individu.

V. Les facteurs influençant les effets toxiques

V.1. La toxicité

Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité, certains ont une faible toxicité, même si on les absorbe en grande quantité, par exemple le sel de table, tandis que d'autres ont une forte toxicité, même si on en absorbe de faibles quantités, notamment les dioxines. On peut en partie expliquer de telles variations par les différences qui existent entre la structure chimique des substances. Ces différences peuvent affecter la capacité des substances à perturber le fonctionnement de l'organisme.

De plus, les caractéristiques physico-chimiques, par exemple la grosseur des poussières, la volatilité et la solubilité dans l'eau, interviennent également dans la réponse toxique. Ainsi, la connaissance des caractéristiques physico-chimiques des toxiques proprement dits se révèle importante pour en évaluer la toxicité.

V.2. L'individu

La grande variabilité qui existe entre individus fait qu'ils soient affectés différemment (relation dose-réponse). Deux principales catégories de facteurs contribuent à expliquer la nature et l'intensité des effets toxiques :

Facteurs génétiques : Des différences génétiques peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer des toxiques.

Facteurs physiopathologiques :

- **L'âge** : La sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les animaux jeunes et âgés.
- **Le sexe** : Il existe des différences entre les mâles et les femelles, notamment en ce qui concerne le métabolisme des toxiques.
- **L'état nutritionnel** : La toxicité peut être influencée par la masse de tissus adipeux, la déshydratation.
- **L'état de santé** : Les animaux en bonne santé sont plus résistants, car ils métabolisent et éliminent les toxiques plus facilement que ceux qui souffrent de maladies hépatiques ou rénales.
- **La gestation** : Il se produit des modifications de l'activité métabolique des toxiques au cours de la gestation.

V.3. L'environnement

Certains facteurs environnementaux, c'est-à-dire les éléments extérieurs à l'individu, peuvent influencer la toxicité. La lumière et la température peuvent notamment modifier les effets d'un toxique.

VI. Les interactions toxicologiques

L'exposition simultanée ou séquentielle à plusieurs produits peut entraîner des conséquences imprévues qui peuvent différer de la somme des réponses causées par chacun des composants du mélange.

Il existe différents termes pour décrire les interactions toxicologiques : addition, synergie, potentialisation ou antagonisme (Tableau 1).

- Addition (additivité)

La réponse est égale à la somme des réponses des substances prises individuellement, il n'y a pas d'interaction.

- Synergie

La réponse est supérieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

- Potentialisation

Elle se produit lorsqu'une substance ayant peu ou pas de toxicité augmente la réponse d'une autre substance.

- Antagonisme

La réponse est inférieure à la somme des réponses des substances prises individuellement

Tableau 1 : Interactions possibles entre certains produits chimiques.

INTERACTION		MODELE	EFFET
Additivité*	ADDITION	1+2=3	AUCUNE INTERACTION
Supraadditivité	SYNERGIE	1+2=5	AUGMENTATION
	POTENTIALISATION	0+3=5	
Infraadditivité	ANTAGONISME	0+3=2	DIMINUTION
		-2+3=1	

* L'additivité est souvent prise en considération « par défaut » lorsqu'il n'existe pas d'information connue sur l'interaction.

VI.1. Facteurs influençant la réponse des organes à l'intoxication

VI.1.1. Les facteurs liés au toxique

Un principe important en toxicologie veut que : toutes les substances chimiques soient toxiques, car il existe toujours une dose pouvant causer un effet nocif.

Mais le fait d'inhaler, de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement l'apparition d'un tel effet.

-La dose est la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé.

Des doses croissantes résultent généralement en une augmentation de l'intensité et de la diversité des effets toxiques. C'est ce qu'on appelle la relation dose-effet ou exposition-effet (relation entre l'exposition et l'intensité d'un effet).

-La valeur seuil représente la quantité minimale sous laquelle il ne se produit pas d'effet. Au-dessus de ce seuil, l'effet observé dépend de la dose,

Ce seuil s'explique par le fait que le corps humain est constitué d'un grand nombre de cellules, de tissus et d'organes ayant une sensibilité variable et qu'il possède des mécanismes de défense ou d'adaptation.

-La population d'individus, de nombreux effets possibles peut se manifester différemment chez plusieurs personnes exposées à une même dose d'un toxique. C'est ce qu'on appelle la relation dose-réponse ou exposition-réponse.

Ainsi, • une augmentation de la dose peut entraîner une augmentation des effets chez un individu ; et • la proportion des individus affectés par une dose donnée devrait augmenter avec l'accroissement de la dose.

VI.1.2. Facteurs physiologiques liés au sujet consommateur

- Etat de santé : certaines plantes sont déconseillées ou contre-indiquées chez les sujets présentant certaines pathologies notamment hépatiques et rénales.

- L'âge : les personnes à jeun et âgées sont généralement plus sensibles aux effets nocifs. Chez l'adulte, 60 amandes amères provoquent la mort, cependant chez les jeunes enfants, seules 5 à 10 amandes provoquent la mort.

- L'état nutritionnel : la toxicité peut être modifiée par la masse des tissus adipeux, l'état d'hydratation et d'autres facteurs.

-Grossesse et allaitement : du fait de leurs activités pharmacologiques (œstrogénomimétiques, abortifs, emménagogues...) ou de leur passage à travers la membrane placentaire, certaines plantes peuvent provoquer des lésions pouvant conduire à l'avortement.

Les plantes ne doivent pas être utilisées pendant l'allaitement car elles peuvent être véhiculées par le lait, entraînant des complications.

VI.1.3. Interactions entre pesticides

Les pesticides : Herbicides, insecticides, acaricides, raticides et souricides.

- **Les herbicides** sont généralement présentés sous une forme concentrée : en poudre, granulés ou sous forme liquide. Ils existent huit familles d'herbicides plus ou moins dangereuses.
- **Les fongicides** répartis en deux familles sont peu dangereux pour les bovins.
- **Les insecticides et acaricides** séparés en trois familles sont également présentés sous différentes formes. On retrouve la famille des pyréthrinoïdes qui est très utilisée dans le monde agricole.
- **Les destructeurs de nuisibles** comme les anti-limaces, les raticides, les souricides sont peu toxiques pour les ruminants, ce sont surtout les jeunes animaux qui y sont sensibles.
- **Les ruminants** s'intoxiquent avec des pesticides le plus souvent de façon accidentelle ou alors de façon volontaire et dans ce cas, on parle de malveillance.
- Les cas d'intoxication par des herbicides et des fongicides sont rares si les produits sont utilisés en respectant les indications du fabricant.

L'intoxication dues aux herbicides et aux fongicides peut se produire quand :

- Les animaux pâturent une prairie récemment traitée.
- Le lessivage d'une pâture traitée en amont contamine une pâture située en aval.
- L'animal ingère des substances stockées.
- L'éleveur confond le pesticide avec un médicament ou un aliment.

Les intoxications dues à des insecticides ou acaricides se produisent quand :

- L'animal a accès aux semences traitées ou au lieu de stockage des produits ou si l'éleveur confond l'aliment avec des semences traitées,
- L'animal est traité par un produit phytosanitaire et non par un antiparasitaire,

- L'animal reste dans des bâtiments durant la désinsectisation de ces derniers.

VI.1.4. Interactions complexes chez les plantes médicinales

La toxicité des plantes médicinales peut être expliquée par :

La toxicité intrinsèque des constituants

Les plantes médicinales sont des entités complexes contenant une multitude de composés chimiques. Leur composition peut varier en fonction de divers facteurs tels que la génétique de la plante, les conditions de croissance, le moment de la récolte et les méthodes de traitement. Les molécules actives présentes dans les plantes médicinales comprennent souvent des hétérosides, des alcaloïdes, des anthocyanes, des tannins et des stéroïdes, parmi d'autres.

Ces composés peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé, mais ils peuvent également présenter des risques, notamment s'ils sont consommés à des concentrations élevées ou s'ils interagissent avec d'autres médicaments ou substances. La variabilité naturelle dans la composition des plantes peut également entraîner des variations dans leur efficacité et leur sécurité d'une préparation à une autre.

C'est pourquoi il est essentiel de comprendre la composition chimique des plantes médicinales, ainsi que les doses sûres et les éventuelles interactions avec d'autres médicaments, avant de les utiliser à des fins thérapeutiques. La recherche scientifique continue à jouer un rôle crucial dans l'élucidation de ces aspects afin de garantir l'utilisation sûre et efficace des plantes médicinales.

L'identification imprécise des composants

Une préparation à base de plantes peut devenir toxique lorsqu'un de ses constituants, qui est susceptible d'avoir des effets toxiques graves, n'est pas identifié ou est mal identifié :

En 1991 et 1992, la substitution de *Stephania tetrandra* par *Aristolocha fangchi* dans une préparation amaigrissante a été la cause de néphropathies graves chez des consommatrices.

L'*Aristolocha fangchi* contient des composés, tels que l'acide aristolochique, qui peuvent être toxiques pour les reins et avoir des effets néfastes sur la santé. Lorsqu'il a été substitué à *Stephania tetrandra*, qui est une plante aux propriétés différentes et moins toxiques, les consommatrices ont été exposées à des risques inattendus et graves pour leur santé.

Cet incident met en lumière l'importance cruciale de l'identification précise des plantes utilisées dans les préparations médicinales, ainsi que des contrôles de qualité rigoureux pour garantir la sécurité des produits. Une connaissance approfondie des plantes, de leurs composants actifs et de leurs éventuels effets secondaires ou toxiques est essentielle pour prévenir de tels incidents et assurer l'efficacité et la sécurité des préparations à base de plantes.

Les altérations

La toxicité peut être le résultat de divers facteurs, notamment la présence de composants qui peuvent altérer chimiquement les préparations à base de plantes ou les interactions entre différents ingrédients, qu'ils soient d'origine végétale ou chimique. Par exemple, dans le domaine des préparations médicinales à base de plantes, certaines combinaisons de plantes peuvent produire des effets indésirables ou même toxiques en raison de réactions chimiques entre les composants actifs.

De plus, même si une substance en soi peut être sûre, sa concentration, son dosage, ou la manière dont elle est préparée peuvent influencer son niveau de toxicité. C'est pourquoi il est crucial de comprendre les interactions potentielles entre les différents composants d'une préparation, ainsi que les bonnes pratiques de préparation et d'utilisation pour minimiser les risques.

En somme, la toxicité peut découler d'une multitude de facteurs, et une approche prudente et éclairée est nécessaire lors de l'utilisation de préparations à base de plantes ou de substances médicamenteuses.

Les contaminations

Les plantes médicinales peuvent être exposées à divers contaminants tout au long de leur cycle de vie, depuis la culture jusqu'à la récolte, la transformation et la distribution. Les contaminants courants incluent les pesticides, les métaux lourds provenant du sol ou de l'environnement, ainsi que les pollens, les champignons microscopiques et les moisissures.

Les pesticides utilisés dans la culture des plantes médicinales peuvent contaminer les produits finis s'ils ne sont pas correctement éliminés lors du processus de transformation. De même, les métaux lourds présents dans le sol peuvent être absorbés par les plantes et se retrouver dans les produits finaux, ce qui peut poser un risque pour la santé lorsqu'ils sont consommés régulièrement.

Les allergènes tels que les pollens, les champignons et les moisissures peuvent également contaminer les produits à base de plantes et déclencher des réactions allergiques chez certaines personnes sensibles.

Pour atténuer ces risques, il est important de sélectionner des sources de plantes médicinales de haute qualité, idéalement cultivées de manière biologique et exemptes de contaminants. De plus, des normes de contrôle de la qualité strictes tout au long du processus de production sont essentielles pour garantir la sécurité des produits à base de plantes médicinales

VII. Mécanismes quantitatifs : Synergie, Antagonisme

La production de substances chimiques toxiques est souvent bénéfique pour les plantes, car elle les rend moins agréables au goût et leur offre une protection contre les animaux ou les insectes qui les consomment. Les substances responsables des empoisonnements ou des réactions toxiques proviennent de nombreuses voies différentes au sein des plantes.

Les asclépiades, par exemple, produisent plusieurs types de toxines qui les rendent généralement désagréables pour les animaux en quête de nourriture. Le simple fait de goûter à ses feuilles amères fait fuir la plupart des brouteurs potentiels, à moins qu'ils ne soient extrêmement affamés.

De nombreux composés toxiques sont des métabolites secondaires, qui sont produits comme sous-produits des processus physiologiques primaires d'une plante. Dans certains cas, les scientifiques ne comprennent pas encore pourquoi un type particulier de plante ou de champignon produit de tels poisons. Même au sein d'une même espèce, certains individus peuvent présenter des concentrations élevées de composés toxiques, tandis que d'autres en ont des quantités minimales.

Au cours de milliers d'années, en domestiquant les plantes, nous avons appris à sélectionner et à reproduire des souches moins toxiques, ce qui a permis à l'homme de transformer des espèces toxiques en aliments importants. La pomme de terre commune (*Solanum tuberosum*) est un bon exemple ; ses espèces sauvages dans les Andes sud-américaines sont amères et toxiques en raison d'intenses concentrations d'alcaloïdes nocifs. Au fil de nombreuses générations, les horticulteurs indigènes ont développé des variétés de pommes de terre douces et comestibles et ont appris à les transformer pour réduire au minimum ces toxines.

Les Espagnols ont introduit la pomme de terre dans le reste de l'Europe à la fin des années 1500 et après une période de doute et de suspicion, elle a été adoptée comme aliment de base dans de nombreux pays. Pourtant, la pomme de terre domestique produit des alcaloïdes dangereux dans ses feuilles, ses fruits et ses pousses, et même dans ses tubercules s'ils sont exposés à la lumière et commencent à devenir verts. De nombreuses espèces apparentées à la pomme de terre, notamment la belladone (*Atropa belladonna*), la morelle noire (*Solanum nigrum*), la jusquiame (*Hyoscyamus niger*) et le tabac (*Nicotiana* spp.), contiennent ces alcaloïdes et sont donc très toxiques pour les humains et les animaux.

Les plantes toxiques sont classées selon :

La partie toxique :

- Plantes toxiques par toutes leurs parties (exemple : le colchique).
- Plantes toxiques par leur rhizome, bulbe, tubercule (exemple : le chardon à glu).
- Plantes toxiques par leurs feuilles, tiges (exemple : la grande ciguë).
- Plantes toxiques par leurs écorces (exemple : If).
- Plantes toxiques par leurs fruits/baies (exemple : douce-amère).
- Plantes toxiques par leurs fruits secs (exemple : Ricin)

La toxicité :

• **Plante légèrement toxique** : L'ingestion de +10 baies peuvent provoquer un trouble digestif mineur isolé. Par exemple : Aubépine, pomme à sucre.

• **Plante moyennement toxique** : L'ingestion de petites quantités peut provoquer des troubles digestifs médiocres, isolés ; plus de 10 baies = symptômes extradigestifs : Amande amère, baie de Cerise, Muguet.

• **Plantes fortement toxiques** : elles peuvent provoquer de graves intoxications. L'ingestion nécessite toujours une hospitalisation. Par exemple : Belladone, Tortue rouge, Aconit, Chardon, Colchique, Mandala, Ricin, Laurier rose.

Cependant, il est difficile de classer les plantes en fonction de leur toxicité, car celle-ci varie en fonction de l'âge de la victime (directement lié au poids corporel) ainsi que d'autres facteurs qui influencent les niveaux de principes toxiques dans les plantes, tels que l'environnement et le stade de croissance de la plante.

VIII. Cibles toxiques

Le concept de cible toxicologique est en effet crucial dans le domaine de la toxicologie, où il désigne la structure biologique spécifique à laquelle une substance toxique se lie ou exerce son effet. Cette notion revêt une importance particulière en raison de son lien avec la distinction entre les effets intentionnels et non intentionnels des substances toxiques.

Les effets intentionnels font référence aux effets recherchés ou attendus d'une substance toxique, souvent dans le contexte de son utilisation à des fins médicales ou dans des situations de manipulation délibérée, comme dans le cas des médicaments ou des produits chimiques utilisés en agriculture.

En revanche, les effets non intentionnels sont ceux qui surviennent de manière involontaire ou indésirable, par exemple lors d'une exposition accidentelle à des produits toxiques présents dans l'environnement, sur le lieu de travail ou dans des produits de consommation courante.

L'ambiguïté réside dans le fait que, dans certains cas, une substance toxique peut avoir à la fois des effets intentionnels et non intentionnels sur une cible spécifique. Par exemple, un médicament peut être conçu pour se lier à un récepteur spécifique dans le corps afin de produire un effet thérapeutique désiré, mais il peut également avoir des effets secondaires indésirables en se liant à d'autres récepteurs ou en provoquant des réactions imprévues dans l'organisme.

Cette distinction entre les effets intentionnels et non intentionnels est importante tant du point de vue de la sécurité des substances toxiques que de leur utilisation appropriée dans divers contextes. Elle souligne la nécessité pour les chercheurs, les régulateurs et les praticiens de la santé de comprendre pleinement les mécanismes d'action des substances toxiques et leurs effets potentiels sur les cibles biologiques, afin de minimiser les risques pour la santé humaine et l'environnement.

VIII.1. Cibles fonctionnelles :

En effet, une fonction physiologique ou comportementale chez les plantes est assurée par un ensemble complexe de réactions moléculaires. Par exemple, la photosynthèse, qui est une fonction physiologique cruciale pour la production de l'énergie et la croissance des plantes, implique une série de réactions biochimiques.

VIII.2. Cibles moléculaires :

La distinction entre molécule et fonction est floue pour révéler une présentation de choix, seul quelques aspects particulièrement importants pour la toxicologie sont présentés :

-Le génome : la fonction de reproduction est fondée sur la stabilité du génome des organismes et surtout sur sa fiabilité et sa transmission aux générations suivantes, pour cela il constitue une cible majeure à atteindre par de nombreuses substances étrangères à l'organisme. Une fonctionnalité qui peut perturber toute la fonction cellulaire, les structures moléculaires impliquées, la membrane nucléaire, l'ADN, l'ARN, l'ensemble des enzymes impliquées dans la duplication, la transcription et la traduction, mais aussi dans le contrôle et la préparation des erreurs de la transcription avec des effets de mutation.

-Les cibles hormonales : les plantes ont leur propre système hormonal complexe qui régule divers aspects de leur croissance, développement et réponse aux stimuli environnementaux. Ces substances, souvent désignées sous le terme générique "d'hormones végétales", agissent comme des messagers chimiques, coordonnant les processus cellulaires et physiologiques au sein de la plante. Les principales hormones végétales comprennent l'auxine, la cytokinine, l'acide abscissique, la gibbérelline et l'éthylène, ainsi que d'autres composés moins connus.

Par exemple, l'auxine est impliquée dans la croissance cellulaire, la division et l'allongement, ainsi que dans la formation des racines et le contrôle de l'orientation de la croissance.

La cytokinine, quant à elle, favorise la division cellulaire et la formation de bourgeons, contrebalançant souvent les effets de l'auxine. L'acide abscissique régule la dormance des bourgeons et des graines, ainsi que la réponse au stress hydrique. La gibbérelline contrôle la croissance des tiges et la germination des graines, tandis que l'éthylène est impliqué dans la maturation des fruits, la sénescence des feuilles et diverses réponses au stress.

La compréhension de ces mécanismes hormonaux est cruciale pour la manipulation des plantes dans l'agriculture, l'horticulture et la recherche en biologie végétale.

-Cibles moléculaires végétales :

La lutte contre les adventices a conduit à un essor considérable du marché des herbicides. La plupart des herbicides sont conçus pour cibler un large éventail de plantes, avec peu de spécificité. La différenciation réside souvent dans le moment et la méthode d'application. Pour pallier ce problème, l'introduction de gènes de résistance aux herbicides par génie génétique dans certaines espèces cultivées est devenue une stratégie populaire. Cela permet aux agriculteurs d'utiliser des herbicides sans endommager leurs cultures, offrant ainsi une méthode plus ciblée de lutte contre les mauvaises herbes.

VIII.3. Cibles multifonctionnelles :

Certaines cibles moléculaires sont importantes parce qu'un mécanisme commun contrôle de nombreuses fonctions biochimiques vitales. Voici quelques exemples pertinents pour les plantes :

- **Phosphorylation**

La phosphorylation est opérée par une famille d'enzymes appelées kinases, qui partagent des points communs de fonctionnement et peuvent donc constituer une cible

commune pour un toxique actif sur l'une des enzymes de cette famille. Les fonctions impliquées, communes à tous les êtres vivants, comprennent :

1. Phosphorylation de molécules en présence d'ATP (Kinases)

Les kinases ajoutent un groupe phosphate à des molécules en utilisant l'ATP, ce qui modifie l'activité, la localisation ou les interactions de ces molécules. Cela est crucial pour la signalisation cellulaire et la régulation des fonctions cellulaires chez les plantes.

2. Activation de récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux chez les plantes, comme ceux pour l'auxine, la cytokinine et l'acide abscissique, sont souvent activés par des cascades de phosphorylation. Cette activation permet aux plantes de réagir à divers stimuli environnementaux et de réguler leur croissance et développement.

3. Phosphorylation post-traductionnelle de nombreuses protéines

De nombreuses protéines végétales subissent des modifications post-traductionnelles par phosphorylation, modifiant leur fonction, stabilité, activité enzymatique ou localisation. Cela joue un rôle clé dans les processus de développement et de réponse au stress chez les plantes.

4. Glycogénolyse

Bien que les plantes stockent de l'énergie principalement sous forme d'amidon, la phosphorylation régule les enzymes impliquées dans la dégradation de l'amidon. Cela influence la disponibilité des sucres pour la respiration cellulaire et d'autres processus métaboliques.

5. Régulation des hormones

La phosphorylation régule la synthèse, la sécrétion et l'action des hormones végétales. Par exemple, la phosphorylation de l'enzyme ACC synthase, impliquée dans la biosynthèse de l'éthylène, influence la production de cette hormone.

6. Mouvement cellulaire

Chez les plantes, la phosphorylation régule les mouvements cellulaires, tels que l'élongation cellulaire et la morphogenèse. Les protéines cytosquelettiques sont souvent phosphorylées pour contrôler ces processus.

- **Facteurs Polyvalents**

Les systèmes utilisant l'AMP cyclique (AMPC) et le GMP cyclique (GMPc) constituent des cibles polyvalentes. Ces molécules jouent des rôles de messagers secondaires dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire chez les plantes, régulant des processus tels que la réponse aux hormones, la transcription des gènes et la modulation des canaux ioniques.

- **AMP Cyclique (AMPC)**

Régulation des réponses au stress : L'AMPC est impliqué dans la signalisation des réponses aux stress abiotiques, comme la sécheresse et la salinité, en modifiant l'expression des gènes et l'activité des enzymes.

- **GMP Cyclique (GMPc)**

Signalisation de l'acide abscissique (ABA) : Le GMPc joue un rôle dans la signalisation de l'ABA, une hormone clé dans la réponse des plantes à la sécheresse. Il régule l'ouverture et la fermeture des stomates, influençant la transpiration et la perte d'eau.

Ces mécanismes montrent comment des processus communs, tels que la phosphorylation et les systèmes de signalisation par nucléotides cycliques, sont essentiels pour le fonctionnement et la survie des plantes. Cela en fait des cibles importantes pour la recherche et le développement d'herbicides et d'autres agents de régulation.

IX. Diversité des processus de détoxification et problèmes associés

On appelle phytothérapie, la thérapeutique par les plantes (du grec phyto : plante et thérapie : soin). C'est une thérapeutique qui utilise les plantes ou formes galéniques dérivées de plantes. Ainsi de nombreuses formes galéniques peuvent être utilisées comme tisanes (infusées, décoctées, macérées), extraits, teintures, ou des huiles essentielles.

La phytothérapie est le traitement des maladies par des plantes dites médicinales. Depuis des millénaires, les plantes ont été utilisées à des fins thérapeutiques dans diverses cultures à travers le monde. Cette pratique repose sur l'utilisation de substances naturelles dérivées de plantes pour prévenir, traiter ou soulager des maladies.

La phytothérapie repose sur l'idée que les plantes contiennent des composés actifs pouvant avoir des effets bénéfiques sur la santé humaine. Ces composés peuvent inclure des alcaloïdes, des flavonoïdes, des glycosides, des tanins, des huiles essentielles, des vitamines et des minéraux.

La Pharmacopée française Xème éd donne une définition claire des plantes médicinales :

« Les plantes médicinales sont des drogues végétales qui possèdent des propriétés médicamenteuses. Ces plantes médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques ».

On peut distinguer deux approches de la phytothérapie, deux utilisations distinctes des plantes médicinales :

1. La plante entière ou une partie de la plante est utilisée en l'état sans avoir subi d'extraction physico-chimique préalable.

-Le terme de totum est alors employé pour désigner l'ensemble ou la partie du végétal utilisé. -Le totum contient de nombreuses familles d'actifs agissant en synergie.

-Le patient peut l'ingérer sous forme de gélules contenant la poudre de plante, de comprimés ou de tisane (extraction des composés hydrosolubles) ...

2. La plante entière ou une partie de la plante subit une extraction physico-chimique. On obtient alors un extrait aqueux, hydroalcoolique... selon le solvant d'extraction utilisé.

- Cet extrait liquide subit généralement une étape de dessiccation. On obtient alors un extrait sec.
- L'extrait sec est concentré en actifs de la même famille chimique.

Les phytomédicaments : on entend par phytomédicaments les produits à base de plantes ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou un enregistrement auprès des autorités compétentes qui sont les Agences nationales (en France l'AFSSAPS) ou dans certains cas l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA : European Medicines Agency).

L'obtention d'une AMM nécessite la réalisation par les industriels des Laboratoires Pharmaceutiques d'un dossier.

Ce dossier, le CTD (Common Technical Document), est composé de 5 modules (présentés ci-après) ; il est donc soumis aux autorités compétentes en vue de l'obtention d'une AMM et donc d'une indication thérapeutique pour le médicament considéré.

Module 1, Informations administratives.

Module 2, Rapports d'expert concernant les parties « Qualité », « Pharmacotoxicologique » et « Clinique » du dossier.

Module 3, " Qualité pharmaceutique ". Informations sur la composition, la méthode de fabrication, le contrôle des matières premières, du produit intermédiaire et du produit fini ainsi que sur la stabilité du principe actif et du produit fini.

Module 4, " Innocuité ". Etudes non-cliniques : pharmacologiques et toxicologiques.

Module 5, " Efficacité ". Etudes cliniques.

IX.1. Exemple de plantes toxiques en Algérie :

IX.1.1. Le ricin (*Ricinus communis* L.): est une plante de la famille des Euphorbiacées qui produit des graines contenant une substance toxique appelée ricine. Originnaire d'Afrique et d'Asie, mais elle est maintenant répandue dans diverses régions du monde (Figure 5).

Le ricin est un arbuste à feuilles larges qui peut atteindre plusieurs mètres de hauteur. Il produit des capsules de graines ovales qui sont couvertes d'épines molles et contiennent des graines de ricin.



Figure 5 : *Ricinus communis* L.

Partie toxique : toute la plante de Ricin est considérée comme entérotoxique, ce qui signifie qu'elle peut causer des troubles gastro-intestinaux lorsqu'elle est ingérée.

Cependant, la partie la plus toxique de la plante est les graines, qui contiennent la ricine, l'une des toxines végétales les plus nocives connues.

La ricine est principalement présente dans les graines et est responsable des effets toxiques graves lorsqu'elle est ingérée, inhalée ou injectée. Les autres parties de la plante, bien qu'elles puissent causer des troubles gastro-intestinaux, ne contiennent pas de concentrations significatives de ricine et sont donc moins toxiques que les graines.

Principe actif : est une lectine : La ricine est un poison protéique présent dans les graines de Ricin (*Ricinus communis*). Elle agit en interférant avec la synthèse protéique, ce qui peut entraîner des effets toxiques graves voire mortels chez les mammifères, y compris les humains. Les graines de ricin contiennent environ 1 à 10% de ricine.

En plus de la ricine, les graines de ricin contiennent également une huile qui représente environ 50 à 70% de leur composition.

Cette huile est principalement composée d'un triglycéride dont les chaînes d'acide gras sont constituées à près de 90% d'acide ricinoléique. Les acides oléique et linoléique sont également présents en quantités significatives, représentant environ 4% et 3% respectivement des chaînes d'acides gras. D'autres composés tels que les acides palmitique, stéarique et linoléique sont présents en quantités minoritaires, chacun représentant moins de 1% de la composition globale.

IX.1.2. Le Datura (*Datura stramonium* L.) connu sous le nom de stramoine, est une plante à fleurs appartenant au genre *Datura* de la famille des Solanacées.

Le Datura est une plante herbacée annuelle ou vivace, selon les espèces, qui peut atteindre plusieurs mètres de hauteur. Elle produit de grandes fleurs en forme de trompette, généralement blanches mais parfois violettes ou jaunes, qui s'ouvrent la nuit (Figure 6).

On trouve le *Datura* dans diverses régions du monde, principalement dans les climats tempérés à tropicaux. Certaines espèces sont indigènes en Amérique du Nord, en Amérique du Sud et en Asie.



Figure 6 : *Datura stramonium* L.

Partie toxique : toutes les parties de la plante peuvent être toxiques, surtout les graines qui sont ingérées. Moins fréquemment on trouve les racines, les feuilles, les fleurs voire même la tige. Toutes les parties de la plante contiennent les alcaloïdes toxiques comme l'hyosciamine, scopolamine et atropine. En raison de leur importance pharmaceutique, elles ont été étudiées en détail par les biochimistes. La quantité d'alcaloïdes contenus dans les différentes parties de la plante varie selon l'âge, le climat et la région. La plante conserve sa toxicité après sa dessiccation. Les doses toxiques sont : Une dose toxique chez l'enfant de 2 à 5 g de graines (0,1 mg/kg de scopolamine). Une dose létale chez l'adulte de 10 à 12 g de graines (> 2 à 4 mg de scopolamine). Notons aussi que 30 à 50 graines induiraient, chez la majorité des patients, des hallucinations visuelles et mydriase (avec 1g $\approx$ 125 graines).

Principe actif : Toutes les parties de la plante renferment des alcaloïdes : hyoscyamine (A), atropine (B) et scopolamine (C). Leurs quantités et leurs proportions varient selon l'espèce considérée, la partie de la plante et les conditions environnementales. Les plantes du genre *Datura* présentent une teneur totale en alcaloïdes de 0,2% à 0,6% ; le tiers est de la scopolamine ; les 2 tiers restants de l'hyoscyamine et de l'atropine. Les jeunes plantes seraient plus riches en scopolamine que les plantes adultes.

IX.1.3. Le Harmal : également connu sous le nom de *Peganum harmala*, est une plante herbacée de la famille des Zygophyllacées.

Le Harmal est une plante herbacée vivace, originaire principalement des régions d'Asie centrale et du Moyen-Orient. Elle a des feuilles pennées et produit des fleurs blanches à jaunes en forme d'étoile (Figure 7).



Figure 7 : *Peganum harmala* L.

Partie toxique : Toute la plante est toxique par l'intermédiaire d'un alcaloïde dont le taux est plus élevé dans la graine (3 à 4%) que dans la racine ou la tige (0,36%) ou encore la feuille (0,52%).

Il est important de noter que l'utilisation de cette plante à des fins médicinales ou récréatives doit être entreprise avec une extrême prudence en raison de sa toxicité. La consommation de 3 grammes de graines moulues, peut entraîner des effets néfastes pour la santé.

Il est également intéressant de noter que la teneur en alcaloïdes de la plante peut varier en fonction de divers facteurs, tels que la saison et le stade de maturité de la plante. La concentration en alcaloïdes peut être plus élevée pendant l'été, lors de la maturation des fruits et de la récolte des graines.

En raison de sa toxicité et de ses effets potentiellement dangereux, il est recommandé de ne pas utiliser cette plante sans une connaissance approfondie de ses propriétés et des précautions nécessaires. Si quelqu'un envisage d'utiliser Harmal à des fins médicinales ou rituelles, il est crucial de consulter un professionnel de la santé ou un expert en phytothérapie pour obtenir des conseils appropriés sur son utilisation sécuritaire et efficace.

Principe actif : les principales toxines présentes dans la plante Harmal sont des alcaloïdes, dont les plus courants sont l'harmane, l'harmine, la harmaline et l'harmalol (ou harmol). Ces alcaloïdes partagent une structure chimique similaire, qui associe un noyau indole à un noyau pyridine.

L'harmaline est particulièrement abondante dans la graine de la plante, constituant environ les deux tiers des alcaloïdes totaux présents. Cette substance est souvent considérée comme plus toxique que l'harmine, un autre alcaloïde présent dans la plante. L'harmaline est un méthoxy-harmalol et une dihydroharmine, ce qui signifie qu'elle est dérivée de l'harmalol et qu'elle possède une structure de dihydroharmine.

Cette similitude structurale entre ces alcaloïdes dérive du tryptophane et peut contribuer à leurs effets toxiques et psychoactifs observés chez les individus qui consomment la plante ou ses extraits.

Comme mentionné précédemment, en raison de la toxicité de ces alcaloïdes, il est crucial de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de la plante Harmal à des fins médicinales ou rituelles, et de consulter un professionnel de la santé ou un expert en phytothérapie pour obtenir des conseils appropriés.

IX.1.4. Le chardon à glu, également connu sous le nom scientifique de *Atractylis gummifera* L., est une plante herbacée appartenant à la famille des Asteraceae.

Le chardon à glu est une plante vivace qui pousse principalement dans les prairies sèches, les pelouses et les landes en Europe, en particulier dans les régions méditerranéennes. Elle se distingue par ses fleurs solitaires ou en petits groupes, de couleur jaune à blanc crème, entourées de bractées épineuses qui forment une coupe ou un bol (Figure 8).



Figure 8 : *Atractylis gummifera* L.

Partie toxique : toutes les parties de la plante contiennent les principes toxiques du chardon à glu. Ces parties, classées par ordre de concentration décroissante sont : la racine, la tige, les bractées, la fleur, la graine et la feuille. Ce sont les parties aériennes de la plante qui sont les moins toxiques.

Principe actif : les principes toxiques du chardon à glu sont des hétérosides à génine diterpénique dérivée du kaurène. La génine du composé majoritaire le carboxyatractyloside (CTAR), ou Gummiférine, est substituée en C-4 par 2 carboxyles et en 2 et 15 par 2 hydroxyles. La partie osidique de la molécule est constituée d'un glucose disulfaté en 3' et 4' et acylé en 2' par un acide isovalérique. L'autre composé : l'atractyloside est monocarboxylique en C-4. Ces composés sont à l'origine de la toxicité du chardon à glu et peuvent avoir des effets nocifs sur la santé s'ils sont ingérés en quantités suffisantes.

IX.2. Impact des plantes toxiques sur la santé humaine

Les plantes toxiques peuvent avoir divers impacts sur la santé humaine, allant de légers inconforts à des conséquences graves, voire mortelles. Voici quelques aspects de l'impact des plantes toxiques sur la santé humaine :

1. **Intoxication :** L'ingestion, l'inhalation ou le contact avec des plantes toxiques peuvent entraîner une intoxication. Les symptômes peuvent inclure des nausées, des vomissements, des diarrhées, des étourdissements, des maux de tête et, dans les cas graves, des convulsions et des troubles respiratoires.
2. **Effets allergiques :** Certaines plantes peuvent déclencher des réactions allergiques chez les individus sensibles. Les symptômes peuvent inclure des éruptions cutanées, des démangeaisons, un gonflement et des difficultés respiratoires.

3. **Effets dermatologiques** : Le contact direct avec des plantes toxiques peut provoquer des irritations cutanées, des dermatites de contact ou des réactions inflammatoires locales, parfois sévères.
4. **Effets systémiques** : Certaines plantes toxiques contiennent des substances qui affectent directement le système nerveux, cardiovasculaire ou respiratoire, entraînant des symptômes graves comme des troubles du rythme cardiaque, une dépression respiratoire ou des perturbations neurologiques.
5. **Toxicité spécifique** : Chaque plante toxique a ses propres mécanismes toxiques et ses effets spécifiques sur les organes cibles du corps humain. Par exemple, certaines peuvent affecter le foie (toxicité hépatique), les reins (néphrotoxicité), ou même le système nerveux central (neurotoxicité).
6. **Risques pour les enfants et les animaux** : Les enfants et les animaux domestiques sont souvent plus vulnérables aux effets des plantes toxiques en raison de leur curiosité et de leur tendance à explorer leur environnement en mettant des objets à la bouche.
7. **Traitement** : En cas d'intoxication présumée par une plante toxique, il est crucial de consulter immédiatement un professionnel de santé. Le traitement dépendra de la plante impliquée, des symptômes et de la gravité de l'exposition.

La prise en charge médicale immédiate est essentielle en cas d'intoxication par une plante toxique. Cela peut inclure le lavage gastrique, l'administration de charbon activé pour absorber les toxines restantes dans le tractus gastro-intestinal, ainsi que le traitement des symptômes spécifiques et la réhydratation du patient pour prévenir les complications graves.

Conclusion générale

L'évaluation toxicologique et pharmacologique des plantes médicinales est une démarche rigoureuse et systématique visant à garantir leur sécurité et leur efficacité. Ces évaluations fournissent des bases scientifiques solides pour maximiser les bienfaits thérapeutiques tout en minimisant les risques pour la santé. Les résultats de ces études sont essentiels pour :

- **Réglementation et Normes de Sécurité** : Les données issues des évaluations toxicologiques et pharmacologiques permettent aux autorités sanitaires de réglementer les plantes médicinales et d'établir des normes de sécurité strictes.
- **Éducation des Professionnels de Santé** : Les informations fournies par ces études aident les professionnels de la santé à conseiller correctement les patients sur l'utilisation des plantes médicinales, en tenant compte des potentiels effets secondaires et interactions.
- **Innovation et Développement** : La recherche continue dans ce domaine encourage l'innovation et le développement de nouveaux traitements basés sur les plantes médicinales, offrant des solutions thérapeutiques naturelles et efficaces.

En somme, ces évaluations sont essentielles pour intégrer de manière sûre et efficace les plantes médicinales dans les pratiques de santé modernes, en assurant que les produits disponibles sur le marché sont à la fois sûrs et bénéfiques pour les consommateurs.

Références bibliographiques

- Al-Snafi, A. E. (2017).** Medical importance of *Datura fastuosa* (syn: *Datura metel*) and *Datura stramonium*-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 7(2), 43-58.
- Benkirane, R. (1994).** L'intoxication au chardon a glue poisoning by *Atractylis gummifera* L. *Medical Esperance*, 8, 49-50.
- Bismuth, C. (2000).** Toxicologie clinique, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 5 éd., 1092 p.
- Bruneton, J. (1996).** Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. *Tec Doc, Paris*.
- Burcham, P.C. (2014).** An introduction to toxicology. Première édition. *Springer London*. 327p.
- Burnat, P., Delacour, H., Ceppa, F., Fontan, E., Carde, A., Vaillant, C., & Ragot, C. (2002).** La ricine, toxine potentielle de guerre et de terrorisme. *Médecine et armées*, 30(3), 243-249.
- Calvert, G. M. (2016).** Agricultural pesticide exposure and chronic kidney disease: new findings and more questions. *Occupational and environmental medicine*. Vol. 73, n° 1, pp. 1-2.
- Flesch, F. (2005).** Intoxications d'origine végétale. *EMC-médecine*, 2(5), 532-546.
- Gaire, B. P., & Subedi, L. (2013).** A review on the pharmacological and toxicological aspects of *Datura stramonium* L. *Journal of integrative medicine*, 11(2), 73-79.
- Fournier, E. 1993. Toxicologie. Ed : ELLIPSES. 848p.
- Jones, A.L., Dargan, P. I. (2008).** Toxicologie d'urgence, Belgique, Elsevier, 163 p.
- Menu, E. Mehring, M. (2019).** Toxicologie 2^{ème} edition De Boeck Supérieur, 158p.

Quemeneur, E., Lamazurier, E. et Ménager, M.T.(2012). « La toxicologie : la multidisciplinarité au service de la sécurité sanitaire et environnementale », *L'Actualité chimique*, no 367-368, p. 17-23.

Silbergeld, E.K. (1990). « Developing formal risk assessment methods for neurotoxicants: An evaluation of the state of the art», dans B.L. Johnson, W.K. Anger, A. Durao et C. Xintaras (directeurs de publication) : *Advances in Neurobehavioral Toxicology* (Chelsea, Michigan, Lewis).

Viala, A. Botta, A. (2009). *Toxicologie tec et doc / em inter / lavoisier* 1122p.