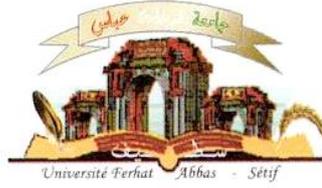


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة فرحات عباس، سطيف 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE

N°/SNV/2014

MÉMOIRE

Présenté par

GHEDJATI Nadhra

Pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER EN BIOLOGIE

Spécialité: **BIOCHIMIE: TOXICOLOGIE, ENVIRONNEMENT ET SANTÉ**

THÈME

**Toxicité aigue et subaigüe des alcaloïdes naturels et synthétiques
des graines du *Datura stramonium***

Soutenue publiquement le/...../2014

DEVANT LE JURY

Président	Bounechada Mustapha	Pr UFA Sétif 1
Directeur	Bouzidi Abdelouahab	Pr UFA Sétif 1
Examineurs:	Houcher Bakhouche	Pr UFA Sétif 1
	Mahdadi Rachid	MCA UFA Sétif 1

Remerciement

*Je remercie en premier lieu **le Dieu** qui m'a donné la santé, la patience et la volonté pour arriver à ce stade et réaliser ce travail.*

***A mes chers parents**, de leur confiance, encouragement et de leur sacrifice durant toute ma vie je souhaite que ce travail soit le fruit de leurs efforts...*

***A mes sœurs et mes frères**, de leur soutien, aide, encouragement et de leurs conseils.*

***A mes nièces et mes neveux**, de leurs moments de rire et de joie qui les m'ont oublié les fatigues. Je vous aime.*

*A monsieur le directeur de ma mémoire **Pr. Bouzidi Abdelouahab** professeur de l'université de Sétif, pour m'avoir accepté de diriger mes travaux de mémoire, en me faisant bénéficier de son expérience, ses conseils et ses encouragements. Pour m'a laissé beaucoup de liberté, mais il n'était jamais loin pour me guider. Pour sa disponibilité, son savoir (mon «puits de science») et ses nombreux conseils (souvent judicieux).*

J'ai eu la chance et le plaisir d'effectuer ce travail de recherche sous la direction de vous.

Mes profonds respects et gratitude.

*A mon président de mémoire **Pr. Bounechada Mustapha** professeur de l'université de Sétif, pour m'avoir accepté de présider cette mémoire, je souhaite que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance, mes profonds respects.*

*A mon jury de mémoire, **Pr. Houcher Bakhouche** et **MCA. Mahdadi Rachid** qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, je souhaite que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance, mes profonds respects.*

*A monsieur le **Dr. Abdellouche** médecin chef de laboratoire d'anatomi-pathologique au C. H. U. de Sétif, pour m'avoir accepté de réaliser les coupes histologiques, de sa humanité, coopération et de sa compétence, mes profond gratitude. Je n'oublie pas **Dr. Ouhida** et toutes les techniciennes du laboratoire, de leur chaleur humaine, de leur gentillesse et de leur aide pour réaliser les coupes histologiques.*

*A monsieur le **Dr. Touabti** directeur de laboratoire centrale du C. H. U. de Sétif et tous les techniciens pour leur aide.*

*À ma formidable amie **Sarra**, qui avec elle j'ai partagé les souffrances et dépassé les obstacles, mais malgré ça nous avons passé des bons moments qui je les n'oublie jamais.*

*À monsieur le doyen **Gharzouli Rachid** professeur de l'université de Sétif, de sa humanité et son aide qui grâce à lui j'ai démarré mon pratique. Mes chaleureux respects.*

*À **Dr. Mahdeb Nadia**, **Boussoualim Naoul** et **Daamouche Zahrate El Yaom** pour leurs aides et services durant la réalisation de ce travail.*

À tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la finalisation de ce travail et tous ceux qui ont souhaité ma voir arriver à ce stade.

الملخص:

تعد نبتة الداتورا سترامونيوم المعروفة محليا باسم السيكران نبتة عشبية سنوية من عائلة الباذنجانيات، حيث تحتوي هذه النبتة على القلويدات التروبانية و بصفة سائدة الأتروبين و السكوبولامين المسؤولين عن سميتها. سمح استخلاص القلويدات الكلية لبذور الداتورا سترامونيوم بتقنية سائل- سائل بالحصول على مردود قدره $0.03 \pm 0.19\%$. كشف التحليل النوعي لهذا المستخلص بكمياتوغرافيا الطبقة الرقيقة وجود القلويدات السائدة المتمثلة في الأتروبين و السكوبولامين.

لم تبدي دراسة السمية الحادة لمستخلص القلويدات الكلية للنبتة على جرذان إناث معالجة بالمسلك الصفاقي بجرعة 120 مغ/كغ ($\approx 1/3 \text{ DI}_{50}$) أي عرض سمي خلال فترة الدراسة. سُجل ارتفاع معنوي في الوزن الجسمي للجرذان المعالجة و المضحي بها بعد 5 أيام و في الوزن النسبي لكل من الكبد و القلب و المخ و الكلى للجرذان المعالجة و المضحي بها بعد 24 ساعة. سجل تطور إيجابي لمختلف الأعضاء باستثناء الكلى عند الجرذان المعالجة و المضحي بها بعد 5 أيام. كشفت الوسائط البيوكيماوية لتقدير الوظيفة الكلوية انخفاضاً معنوياً للكرياتينين (creatinine) عند الجرذان المعالجة و المضحي بها بعد 5 أيام في حين بينت العوامل البيوكيماوية لتقدير الوظيفة الكبدية ارتفاعاً معنوياً في ASAT عند الجرذان المعالجة و المضحي بها بعد 24 ساعة و التي تعود إلى حالتها الطبيعية عند الجرذان المعالجة و المضحي بها بعد 5 أيام. سجلت الوسائط الدموية انخفاضاً معنوياً في GR و HGB و HCT عند الجرذان المعالجة و المضحي بها بعد 5 أيام. بيّن تقدير سلوك الحيوانات المعالجة باستعمال اللوح المثقوب انخفاضاً معنوياً في عدد المربعات المقطوعة خلال اليوم الخامس كما سجل ارتفاع معنوي في عدد عمليات التنظيف خلال اليوم الأول لتعود إلى حالتها الطبيعية خلال اليوم الخامس. أبدت المقاطع النسيجية للجرذان المعالجة وجود نخر للأنايب (خلال اليوم الأول) و ضمور كببي و احتقان دموي على مستوى الكلى (خلال اليوم الأول و الخامس) و احتقان دموي على مستوى الكبد و كذلك وجود بؤر نخر (خلال اليوم الأول) و وذمات (خلال اليوم الأول و الخامس) على مستوى المخ.

لم تبدي دراسة السمية شبه الحادة للقلويدات التجارية على جرذان إناث معالجة بالمسلك الصفاقي بجرعة 10.5 مغ/كغ sulfate d'atropine monohydrate و 5.2 مغ/كغ scopolamine hydrochloride أي عرض سمي خلال 28 يوم من الملاحظة. سجلنا سوى ارتفاعاً معنوياً للكرياتينين عند الحيوانات المعالجة أما دراسة سلوك الحيوانات فقد أظهر ارتفاعاً معنوياً في عدد عمليات التنظيف. أبدت المقاطع النسيجية للجرذان المعالجة وجود ضمور كببي على مستوى الكلى و احتقان دموي على مستوى الكبد و كذلك وجود تغيرات خلوية على مستوى المخ.

الكلمات المفتاحية: داتورا سترامونيوم، القلويدات، السمية، جرد، كبد، كلى، مخ، السلوك.

Résumé

Datura stramonium L., localement connue sous le nom Sikrane est une plante herbacée annuelle de la famille des solanacées. Cette plante renferme des alcaloïdes tropaniques majoritairement l'atropine et la scopolamine, responsables de sa toxicité.

L'analyse quantitative et qualitative des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. a permis d'obtenir un rendement de 0.19 ± 0.03 % et la mise en évidence des alcaloïdes majoritaires l'atropine et la scopolamine.

L'étude de la toxicité aiguë des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. sur des rats femelles albinos Wistar traitées par la dose de 120 mg/kg ($\approx 1/3$ DL₅₀) et par voie intra-péritonéal n'a montré aucun signe de toxicité pendant la période de l'étude. Une augmentation significative a été enregistrée dans le poids corporel des rates traitées au 5^{ème} jour. Les animaux traités (sacrifiés après 1 jour) montrent une élévation significative dans la masse relative de foie, cœur, cerveau et des reins et une évolution positive des différents organes à l'exception des reins sont observées chez les animaux traités (sacrifiés après 5 jours). Les paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction rénale ont révélé une diminution significative de la créatinine chez les animaux traités (sacrifiés après 5 jours), tandis que ceux de la fonction hépatique ont montré une augmentation significative de l'ASAT au 1^{er} jour qui se normalise au 5^{ème} jour. Les paramètres hématologiques ont enregistré une diminution significative dans le nombre de GR, l'HCT et l'HGB pendant le 5^{ème} jour. L'évaluation du comportement des animaux traités par le test de planche à trous a montré une diminution significative du nombre de carrés traversés au 5^{ème} jour et une élévation significative de toilette chez les animaux traités (sacrifiés après 1 jour) qui se normalise au 5^{ème} jour. Les coupes histologiques des rates traitées révèlent l'existence des nécroses tubulaires (1^{er} jour), des atrophies glomérulaires localisées et des congestions sanguines dans les reins (1^{er} jour et 5^{ème} jour), des congestions sanguines dans le foie et des œdèmes péri-vasculaires (1^{er} jour et 5^{ème} jour) et quelques foyers de nécrose (1^{er} jour) au niveau du cerveau. L'étude de la toxicité subaiguë chez les rates albinos Wistar traitées par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg scopolamine hydrochloride) n'a montré aucun signe de toxicité pendant 28 jours d'observation. Une augmentation significative a été enregistrée seulement dans la créatinine chez les rates traitées. Le comportement du groupe traité montre une élévation significative du nombre de toilette. Les coupes histologiques révèlent l'existence des atrophies glomérulaires dans le rein, des congestions sanguines dans le foie et des modifications cellulaires au niveau du cerveau.

Mots clés: *Datura stramonium* L., alcaloïdes, toxicité, rat, foie, rein, cerveau, comportement.

Abstract

Datura stramonium L., of the local name Sikrane is an herbaceous annual plant of the solanaceae family. This plant contains tropane alkaloids mainly the atropine and scopolamine responsible for its toxicity.

The quantitative and qualitative analysis of total alkaloids of *Datura stramonium* L. seeds has afforded a yield of 0.19 ± 0.03 % and revealed the existence of the majority alkaloids atropine and scopolamine.

The acute toxicity study of total alkaloids of *Datura stramonium* L. seeds on female albinos Wistar rats treated with 120 mg/kg ($\approx 1/3$ DL₅₀) by intraperitoneal injection did not show any sign of toxicity for the period of the study. A significant increase was recorded in the body weight of treated rats on the 5th day. The treated animals (sacrificed after 1 day) show a significant rise in the relative mass of liver, heart, brain and of the kidneys, and a positive evolution of the various organs except for the kidneys is observed in the treated animals (sacrificed after 5 days). The biochemical parameters of the evaluation of the renal function revealed a significant reduction in creatinine in the treated animals (sacrificed after 5 days), while those of the hepatic function showed a significant increase in the ASAT on the 1st day which is normalized on the 5th day. The hematologic parameters recorded a significant reduction in the number of RBC, the HCT and the HGB during the 5th day. The evaluation of the behavior of the animals treated with the hole-board test showed a significant reduction in the number of squares crossed on the 5th day and a significant rise in the toilet, in the treated animals (sacrificed after 1 day) which is normalized on the 5th day. The histological cuts of treated animals reveal the existence of tubular necrosis (1st day), glomerular atrophy and blood congestions (1st day and 5th day) in the kidneys, blood congestions in the liver and perivascular edema (1st day and 5th day) and some hearths necrosis (1st day) on the brain. The sub-acute toxicity study on the female albinos Wistar rats treated by the commercial alkaloids (10.5 mg/kg sulphate of atropine monohydrate and 5.2 mg/kg scopolamine hydrochloride) did not show any sign of toxicity during 28 days of observation. A significant increase was recorded only in creatinine at treated animals. The behavior of the treated group shows a significant rise in the number of toilet. The histological cuts reveal the existence of the glomerular atrophies in the kidney, blood congestions in the liver and cellular modifications on the brain.

Key words: *Datura stramonium* L., alkaloids, toxicity, rat, liver, kidney, brain, comporment.

Liste des abréviations

*: Différence significative, $p < 0,050$.

ALAT: Alanine aminotransférase.

AMP_c: Adénosine Monophosphate Cyclique.

ASAT: Aspartate aminotransférase.

CCM: Chromatographie sur Couche Mince.

CCMH (MCHC): Concentration Corpusculaire Moyenne En Hémoglobine.

DAG: Diacylglycérol.

DL₅₀: Dose Létale de 50% des animaux d'expérience.

EDTA: Ethylène Diamine Tétracétique.

FNS: Formule Numérique Sanguine.

GB: Globule Blanc.

GC/MS: Chromatographie Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse.

G_i: G protéine Inhibitrice.

G_q: G protéine excitatrice.

GR: Globule Rouge.

H & E: Hématoxyline et Eosine.

HCT: Hématocrite.

HGB: Hémoglobine.

IDP: Indice de Distribution des Plaquettes.

IDR: Indice de Distribution des globules Rouges.

IP: Intra Péritonéal.

IP₃: Inositol 1, 4, 5-triphosphate.

Min: minute.

NaCl: Chloride de Sodium.

PAL: Phosphatase Alcaline.

PLT: Plaquette.

SEM: Standard Error of Mean.

SNC: Système Nerveux Central.

TCMH: Teneur Corpusculaire Moyenne En Hémoglobine.

V: Volume.

VGM (MCV): Volume Globulaire Moyen.

VPM (MPV): Volume Plaquettaire Moyen.

Liste des tableaux

Tableau 1. Pourcentages de l'atropine et de la scopolamine dans les différentes parties de la plante <i>Datura stramonium</i> quantifié par la GC/MS.....	17
Tableau 2. Principales paramètres pharmacocinétiques des alcaloïdes de <i>Datura stramonium</i> chez l'homme.....	18
Tableau 3. Caractérisation des récepteurs muscariniques.....	19
Tableau 4. Nombre des carrés, des trous, des positions debout et des toilettes effectués par les rats femelles témoins et traités dans les conditions de la toxicité aiguë par la dose de 120 mg/kg des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.	36
Tableau 5. Le poids corporel (g) des rates témoins et traités dans les conditions de la toxicité aiguë par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	37
Tableau 6. La masse relative des organes des rates témoins et traités par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. et sacrifiées après 24h et 5 jours.....	37
Tableau 7. Valeurs des paramètres hématologiques des rates témoins et traités dans les conditions de la toxicité aiguë par la dose de de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	42
Tableau 8. Nombre des carrés, des trous, des positions debout et des toilettes effectués par les rats femelles témoins et traités dans les conditions de la toxicité subaiguë par les doses de 10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg scopolamine hydrochloride.....	47
Tableau 9. La masse relative des organes des rates témoins et traités dans les conditions de la toxicité subaiguë par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.....	48
Tableau 10. Valeurs des paramètres hématologiques des rates témoins et traités dans les conditions de la toxicité subaiguë par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.....	53

Liste des figures

Figure 1. La biosynthèse des alcaloïdes tropaniques du <i>Datura stramonium</i>	16
Figure 2. Structure chimique de l'atropine.....	17
Figure 3. Diagramme montrant la distribution des récepteurs muscariniques et nicotiniques chez l'homme.....	20
Figure 4. Structure moléculaire et physiologie des récepteurs muscariniques impairs (M ₃).....	21
Figure 5. Les différents symptômes en relation avec la dose d'atropine.....	23
Figure 6. Structure chimique de l'hyoscyamine.....	23
Figure 7. Structure chimique de la scopolamine.....	24
Figure 8. La plante <i>Datura stramonium</i> L.....	26
Figure 9. Fruit et graines de la plante <i>Datura stramonium</i> L.....	27
Figure 10. Extraction des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	29
Figure 11. Planche à trous pour l'étude du comportement des animaux.	32
Figure 12. Séparation des alcaloïdes tropaniques, atropine et scopolamine des graines de <i>Datura stramonium</i> L. par la chromatographie sur couche mince.....	35
Figure 13. Taux sérique de « la créatinine » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	38
Figure 14. Taux sérique de « urée et glucose » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	38
Figure 15. Taux sérique de « ALAT, ASAT, PAL » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	39
Figure 16. Taux sérique de « protéines totale » du rates traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	40

Figure 17. Taux sérique de « bilirubine directe et totale » du rates traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	40
Figure 18. Coupes histologiques de tissu rénale des rates témoins (A) et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg. (B): zone médullaire, C.S: congestion sanguine, N.T.: nécrose tubulaire. (C): zone corticale, A. G.: atrophie glomérulaire. Coloration (H & E).....	44
Figure 19. Coupes histologiques de tissu hépatique des rates témoins (A) et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg (B), C. S: congestion sanguine. Coloration (H & E).....	45
Figure 20. Coupes histologiques de tissu cérébrale des rates témoins (A) et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg (B) et (C): (Œdème péri vasculaire et foyer de nécrose). Coloration (H & E).....	46
Figure 21. L'évolution de poids corporel (g) des rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.....	48
Figure 22. Taux sérique de « créatinine » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.....	49
Figure 23. Taux sérique de « urée et glucose » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.....	50
Figure 24. Taux sérique de « ALAT, ASAT et PAL » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.....	50
Figure 25. Taux sérique de « protéines totale » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.....	51
Figure 26. Taux sérique de « bilirubine directe et totale » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.....	51

Figure 27. Coupes histologiques de tissu rénale des rates témoins **(A)** et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride) **(B)** A. G.: atrophie glomérulaire. Coloration (H & E).....54

Figure 28. Coupes histologiques de tissu hépatique des rates témoins **(A)** et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride) **(B)**, congestion sanguine. Coloration (H & E).....55

Figure 29. Coupes histologiques de tissu cérébrale des rates témoins **(A)** et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride) **(B)** modification cellulaire. Coloration (H & E).....56

Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I- La plante *Datura stramonium* L.

I-1 Etymologie.....	2
I-2 Historique	2
I-3 Classification (Position dans la systématique).....	2
I-4 Origine et aire de répartition.....	3
I-5 Habitat.....	3
I-6 Description botanique.....	4
I-7 Période de floraison.....	4
I-8 Principaux caractères d'identification.....	5
I-9 Noms communs : synonymes.....	5

II- Toxicité du *Datura stramonium* L.

II-1 Parties toxique de la plante.....	6
II-1-1 Doses toxiques de <i>Datura stramonium</i>	6
II-2 Les intoxications chez l'être humain.....	6
II-2-1 Intoxication involontaire.....	6
II-2-2 Intoxication volontaire.....	7
II-3 Les intoxications chez les animaux.....	7
II-4 Les symptômes d'intoxication.....	8
II-5 Traitement des intoxications par <i>Datura stramonium</i> L.....	9

III- Utilisations de *Datura stramonium* L.

III-1 Usages traditionnelles et médicinales.....	10
III-2 Usages agricoles.....	11
III-3 Autres utilisations.....	11

IV-Etude phytochimique

IV-1Généralité.....	12
IV-2 Les alcaloïdes.....	12
IV-2-1 Propriétés physico-chimiques.....	13

IV-2-2 Les alcaloïdes tropaniques.....	14
IV-2-2-1 Origine biosynthétique.....	14
IV-2-2-2 Distribution des alcaloïdes.....	16
IV-2-2-2 L'atropine (D, L-hyoscyamine).....	17
IV-2-2-2-1 Propriétés physico-chimique.....	18
IV-2-2-2-2 Pharmacocinétique.....	18
IV-2-2-2-3 Mécanisme d'action.....	19
IV-2-2-2-4 Effets pharmacologiques.....	21
IV-2-2-2-5 Utilisations thérapeutiques.....	22
IV-2-2-2-6 Doses toxique de l'atropine.....	22
IV-2-2-3 L'hyoscyamine.....	23
IV-2-2-4 Scopolamine (L- hyoscine).....	24
IV-2-2-4-1 Propriétés physico-chimique.....	24
IV-2-2-4-2 Pharmacocinétique.....	24
IV-2-2-4-3 Mécanisme d'action.....	24
IV-2-2-4-4 Effets pharmacologiques.....	25
IV-2-2-4-5 Utilisations thérapeutiques.....	25
IV-2-2-4-6 Dose toxique de la scopolamine.....	25

Chapitre II : Partie pratique

I- Matériel et méthode

I-1 Matériel végétale.....	26
I-1-1 Analyse phytochimique.....	27
I-1-1-1 Extraction des alcaloïdes totaux.....	27
I-1-1-2 Analyse qualitative des alcaloïdes totaux par la chromatographie sur couche mince (CCM).....	30
I-2 Matériel animal.....	30
I-2-1 Toxicité aigüe.....	30
I-2-2 Toxicité subaigue.....	31
I-2-3 Test de comportement- planche à trous.....	32
I-2-4 Etude de quelques paramètres hématologiques et biochimiques sérique.....	32
I-2-5 Réalisation des coupes histologiques.....	33
I-2-6 Analyse statistique.....	34

II Résultats et discussion

II-1 Résultats.....	35
II-1-1 Extraction des alcaloïdes totaux.....	35
II-1-2 Analyse qualitative des alcaloïdes totaux par CCM.....	35
II-1-3 Toxicité aigüe.....	36
II-1-3-1 Etude des paramètres biochimiques.....	37
II-1-3-2 Etude des paramètres hématologiques.....	41
II-1-3-3 Etude histopathologique.....	41
II-1-4 Toxicité subaigüe.....	47
II-1-4-1 Etude des paramètres biochimiques.....	49
II-1-4-2 Etude des paramètres hématologiques.....	51
II-1-4-3 Etude histopathologique.....	52
II-2 Discussion.....	57
Conclusion.....	63

Références

Introduction

L'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des maladies vient habituellement de la croyance qu'elles présentent une très faible toxicité du fait de leur origine naturelle. Selon l'organisation mondiale de la santé, autour de 80 % de la population du monde emploie la médecine traditionnelle pour le soin de santé (Gomes *et al.*, 2012). Parmi ces plantes on trouve *Datura stramonium* L.

Le *Datura stramonium* appartient à la famille des solanacées qui compte environ 2000 espèces. Cette famille est très importante pour l'homme, elle compte des végétaux alimentaires (la pomme de terre, la tomate...), des plantes médicinales et des espèces à toxicité élevée (belladone, datura et la jusquiame) (Reynaud., 2000; Goullé *et al.*, 2004). C'est une plante herbacée, annuelle, adventice des cultures maraichères et céréalières, connue dans la région de Sétif sous le nom de Sikrane (Bouzidi *et al.*, 2011).

Les cas d'intoxications par la stramoine surviennent préférentiellement en été, période de sa floraison. Elle touche accidentellement les enfants, qui sont attirés par les graines et les capsules et volontairement les jeunes adultes en quête de sensation (Steenkamp *et al.*, 2004; Burquier *et al.*, 2008). La toxicité de jimson weed est due à la présence des alcaloïdes tropaniques, l'atropine et la scopolamine, responsables du blocage des récepteurs muscariniques périphériques (les glandes exocrines, les muscles lisses et le tissu cardiaque), donc elle est caractérisée par la mydriase, la tachycardie, l'agitation, l'hallucination et la sécheresse buccale...etc. Mais à forte dose elle peut provoquer la mort (Spina et Taddei., 2007; Krenzelok., 2010). Toutes les parties de la plante sont toxiques, mais la quantité la plus élevée des alcaloïdes est contenue dans les graines mûres (Soni *et al.*, 2012).

Cette plante est largement utilisée dans la sorcellerie et dans la médecine traditionnelle pour le traitement de l'asthme, l'ulcère, le carie dentaire, le rhumatisme et pour soulager les douleurs associée à l'accouchement (Shea *et al.*, 2012; Gaire et Subedi., 2013).

A cause de la popularité de l'utilisation traditionnelle des plantes, il est important de les étudier afin de mettre en évidence leurs propriétés pharmacologiques et surtout toxicologiques. Pour cette raison, on a étudié l'effet toxique des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. et des alcaloïdes commerciaux (atropine et scopolamine) sur les rats femelles dans les conditions de la toxicité aiguë et subaiguë respectivement, pour évaluer leurs effets sur les organes vitaux tels que le foie, les reins et le cerveau et les paramètres hématologiques.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I- La plante *Datura stramonium* L.

I-1 Etymologie

Le mot datura est dérivé du mot tatorah chez les arabes, dhatura chez les hindoustanis et tat ou tatula chez les perses qui signifie piquant, transformé par les arabes en datura (Mountain., 1987; Richard et Senon., 2001).

Le mot stramonium est l'ancien nom générique, il est peut être dérivé du mot struma ou stroma qui signifie enflure (Mountain., 1987; Gaire., 2005).

I-2 Historique

En 1666, près de la ville de Jameston en Virginie, des soldats furent intoxiqués en masse après avoir consommé des plantes de *Datura stramonium* en guise de repas. Cet évènement est à l'origine de nom « Jimsonweed » qui vient de la contraction de Jameston et de weed (Arouko., 2003).

En Amérique du nord, plus particulièrement dans la région ouest, allant jusqu'au Guatemala en passant par le Mexique; sur toute cette zone géographique des traces de *Datura* ont été retrouvées et son utilisation rituelle et médicinale, à l'époque préhistorique (700-1000 après JC), a été démontrée. Les usages du *Datura* au sein des différents groupes sociaux de cette époque précolombienne sont nettement corrélés avec des céramiques retrouvées sur des sites archéologiques. Ces céramiques en forme de récipient « avec des épines » ont été trouvées lors de fouilles en 1937, 1944 et 1975 (Marc., 2000).

Ainsi en France au 16^{ème} siècle, les "endormeurs", compagnies de voleurs faisaient consommer à leurs victimes le *Datura* mélangé à du tabac, à une liqueur ou à du vin. Une fois plongées dans la confusion ou dans un sommeil profond, ces dernières étaient dépouillées de leurs biens (Fournier., 1999; Reynaud., 2002).

L'utilisation des *Datura* remonte aux origines de l'homme; elle a joué un rôle important dans les rites religieux et les pratiques magiques, voire criminelles (Marc., 2000).

I-3 Classification (Position dans la systématique)

Règne: Plantae.

Sous règne: Tracheobionta.

Embranchement: Spermatophyta.

Sous embranchement: Magnoliophyta.

Classe: Magnoliopsida.

Sous classe: Asteridae.

Ordre: Solanales.

Famille: Solanaceae.

Sous famille: Solanoideae.

Genre: *Datura*.

Espèce: *Datura stramonium* L. (Konarev *et al.*, 2004; Doncheva *et al.*, 2006; Sanjita *et al.*, 2012).

I-4 Origine et aire de répartition

Datura stramonium est originaire du Mexique et d'Amérique tropicale. Elle est introduite en Europe au 17^{ème} siècle comme plante ornementale (Reynaud., 2002). La stramoine pousse en Amérique, en Europe, en Asie et en Afrique du nord, mais sa distribution aujourd'hui est mondiale (Yun *et al.*, 1994; La Rousse., 2001). Elle est adaptée à toutes les régions dont le climat est globalement chaud et tempéré, notamment l'Europe et l'Afrique du sud. On en retrouve partout de façon variable d'une année à l'autre en fonction du climat (Berkov *et al.*, 2006; Masurel., 2007; Wang *et al.*, 2012).

I-5 Habitat

Datura est une plante de l'environnement urbain et rural (Roblot *et al.*, 1995; Bouziri *et al.*, 2011). On peut la trouver le long des bords des routes, dans les décombres et près des maisons (Yun *et al.*, 1994; Oerther *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2012) ou cultivé comme plante ornementale dans les jardins publics ou privés (Anger *et al.*, 2004).

Cette plante nécessite des endroits aérés et exposés au soleil parce qu'elle est sensible à la gelée et elle préfère les sols calcaires riches (Chopra *et al.*, 1960; Marc., 2000). Elle est présente sur sable et sur les terrains vagues incultes (El Bazaoui *et al.*, 2009).

En conclusion le *datura* est une plante adventice fréquente des cultures maraichères ou céréalières, parce que son développement est facilité par les azotés nécessaires à ces cultures (Chopra *et al.*, 1960; Griffin et Lin., 2000; Bruneton., 2005; Masurel., 2007).

I-6 Description botanique

Datura stramonium est une plante pouvant atteindre plus de 1mètre de hauteur. C'est une plante annuelle, vigoureuse, herbacée, glabre et dégageant une odeur désagréable (Debelmas et Delaveau., 1983; Bremness., 2005; Schauenberg et Paris., 2006).

❖ Partie aérienne

Tige: arrondie, robuste, épaisse, creuse, glabre et à division dichotomique jusqu'au sommet de la plante (Mountain., 1987; Couplan et Styner., 2000; Bruneton., 2005).

Feuille: vert foncé, molle, grande et elle mesure 8 à 25 cm de long sur 7 à 15 cm de large, ovale, aigue, pétiolée, alterne, profondément découpée en lobes inégaux pointus et marquées par des nervures saillantes à la face inférieure, bordée de grande dents aigues. La feuille âgée est pratiquement glabre (Beauquesne *et al.*, 1980; Paris et Hurabielle., 1981; Bruneton., 1999; Couplan et Styner., 2000; Bruneton, 2005).

Fleur: très grande «6-10 cm», solitaire à l'aisselle des feuilles ou par deux, à calice tubuleux «4-6 cm», vert très pâle ou violacé, à 5 sépales plissés anguleuses, à corolle blanche, évasée en entonnoir «6-12 cm», terminé par 5 lobes (Beauquesne *et al.*, 1980; Bonnier., 1990; Bock., 2012).

Fruit: capsule verte, dressée, de la taille d'une noix «5 cm», ovoïde, couverte d'épines robustes. Le fruit mûr est de consistance sèche, d'une couleur marron, s'ouvre au sommet par 4 valves et est divisée intérieurement en 4 loges (Bonnier., 1990; Salen *et al.*, 2003; Steenkamp *et al.*, 2004; Flesch., 2005).

Graine: peut-être jaune, marron ou noirâtre, réniforme, à surface réticulée, de 3 mm de longueur (de la taille des graines de tomate) (Debelmas et Delaveau., 1983; Steenkamp *et al.*, 2004; Clark., 2005). Elle conserve sa faculté germinative en terre jusqu'à un siècle (Mountain., 1987; Fournier., 1999).

❖ Partie souterraine

Racine: partie souterraine contient une racine principale, d'une couleur blanchâtre, distribuant plusieurs fibres très long et épais (Mountain., 1987; Bonnier., 1990; Gaire., 2005).

I-7 Période de floraison

La plante fleurit en été «Juillet» et ces fruits arrivent à maturité au cours de l'automne «Septembre - Octobre» (Cohen *et al.*, 2003; Flesch., 2005; Schauenberg et Paris., 2006; Forrester, 2006; Saviuc *et al.*, 2010).

I-8 Principaux caractères d'identification

- Aspect dû à la division dichotomique des tiges.
- Odeur désagréable des feuilles.
- Grandes fleurs blanches.
- Fruit épineux (Couplan et Styner., 2000; Richard et Senon., 2001; Bremness., 2005).

I-9 Noms communs: synonymes

Algérie: sikrane (Bouzidi *et al.*, 2011).

Tunisie: sak el ghoul (Bouziri *et al.*, 2011).

Maroc: chdeq ej-jmel (Eddouks *et al.*, 2002; El Bazaoui *et al.*, 2009), krenk (El-Hilaly *et al.*, 2003; Tahraoui *et al.*, 2007).

Iran: tatoore (Amini *et al.*, 2011).

Etats-Unis: jimson weed, locoweed, Jamestown weed, angel's trumpet (Mountain., 1987; Perrotta *et al.*, 1995; Salen *et al.*, 2003; Allerberger *et al.*, 2007).

France: pomme épineuse, stramoine, herbe à sorcier, herbe du diable, herbe à la taupe, herbe des démoniaques, pomme du poison, trompette de la mort, pomme folle (Roblot *et al.*, 1995; Birmes *et al.*, 2002; Arouko., 2003; Bock., 2012).

Allemagne: stechapfel, dornapfel, hexenkraut, igelnuss, teufelsapfel (Bonnier., 1990).

Italie: stramonio, noce-spinosa, noce-puzza (Bonnier., 1990).

Chine: man tuo luo (Yun *et al.*, 1994).

Cameroun: sipa (Noumi., 2004).

Nigeria: apikan (Egharevba et Ikhatua., 2008).

II- Toxicité du *Datura stramonium* L.

II-1 Parties toxique de la plante

Toutes les parties de la plante sont toxique aux animaux et aux hommes que ce soit vertes ou sèches (Hong *et al.*, 2003; Deng., 2005; Lapostolle et Flesch., 2006), mais plus particulièrement les graines (Salen *et al.*, 2003; Cheze *et al.*, 2005; Halpern et Sewell., 2005). La toxicité de cette plante est due à la présence des agents toxiques, qui sont les alcaloïdes tropaniques; l'atropine, la scopolamine et l'hyosciamine (Diker *et al.*, 2007; Tovar *et al.*, 2009; Bouziri *et al.*, 2011).

La teneur en alcaloïdes varie en fonction de la partie de la plante, du lieu où elle pousse et de la période de récolte (saison) (Desachy *et al.*, 1997; Marc *et al.*, 2007; Chollet *et al.*, 2010).

II-1-1 Doses toxiques de *Datura stramonium*

La dose toxique chez l'enfant est de 2 à 5 g de graines (0.1 mg/kg de scopolamine). La dose létale chez l'adulte est de 10 à 12 g de graines (2 à 4 mg de scopolamine), aussi la dose létale pour un adulte est de 15 à 100 g de feuilles et l'ingestion de 10 fleurs aux moyenne peut provoquer la mort (Goullé *et al.*, 2004; Diker *et al.*, 2007; Tovar *et al.*, 2009; Saviuc *et al.*, 2010).

II-2 Les intoxications chez l'être humain

Dans toutes les séries, l'intoxication survient souvent en été. C'est la période de floraison de la plante, c'est aussi la période pendant laquelle certains toxicomanes se retrouvent volontiers dans les jardins publics (Roblot *et al.*, 1995).

La faible différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique rend la consommation de *Datura stramonium* est extrêmement dangereuse (Djibo et Bouzoo., 2000; Cohen *et al.*, 2003). Les cas d'intoxication sont soit:

II-2-1 Intoxication involontaire

L'intoxication accidentelle au datura est exceptionnelle et elle touche généralement les jeunes enfants (Montcriol *et al.*, 2007; Burquier *et al.*, 2008).

Les enfants qui sont attirés par les capsules et les graines, s'intoxiquent en les mangeant (Stenkamp *et al.*, 2004; Marc *et al.*, 2007). Les autres cas d'intoxication accidentelle sont lors de l'ingestion de graines de datura très similaires au poivre (Marc *et al.*, 2007), ou par

consommation des aliments contaminés par la plante (Taha et Mahdi., 1984; Diker *et al.*, 2007):

- Aliments préparés avec des farines contaminés par les graines (Bruneton., 2005; Hamdaoui., 2011).
- Miel élaboré par des abeilles butinant des datura (Bruneton., 2005; Chollet *et al.*, 2010).
- Hamburger contaminé par datura (Steenkamp *et al.*, 2004).
- Lorsque des fleurs de datura se trouvent mêlées à du thé (Marc *et al.*, 2007).

II-2-2 Intoxication volontaire

L'intoxication volontaire est le plus souvent le fait des adolescents ou jeunes adultes en quête de sensations (Moncriol *et al.*, 2007; Burquier *et al.*, 2008), ou pour les effets hallucinés et euphoriques de la plante (Russell *et al.*, 2010; Amini *et al.*, 2011). La population concerné est le plus souvent jeune (15-20 ans) et très majoritairement, masculins (Desachy *et al.*, 1997).

Toutes les parties de la plante peuvent être utilisées, les racines, les feuilles, les fleurs, voir la tige. Dans la plupart des cas, l'organe choisi est consommé directement. Parfois, le consommateur prépare d'abord une infusion ou une décoction destinée à être bue (Bruneton., 2005). *Datura stramonium* est consommé sous diverses formes par les toxicomanes:

- ♣ L'ingestion des graines est actuellement le mode d'intoxication le plus fréquent ou le mâchement dans un but suicidaire (Steenkamp *et al.*, 2004; Flesch., 2005; Lapostolle et Flesch., 2006), ou l'inhalation en association à du tabac (Cohen *et al.*, 2003).
- ♣ Les feuilles sont fumées seules ou en association avec du cannabis (Arouko., 2003; El Bazaoui *et al.*, 2012), ou des feuilles sèches en poudre sont mélangées à du tabac pour produire une cigarette (dire pour ouvrir les poumons) (Wyk *et al.*, 2008).
- ♣ Consommation de la plante sous forme de décoction (Birmes *et al.*, 2002) ou la décoction peut être additionnée de coca-cola ou servir à imbiber une cigarette (Bruneton, 2005).
- ♣ Les fleurs séchées peuvent être utilisées pour faire des cigarettes (Bruneton, 2005).
- ♣ Les capsules chargées des petites graines peuvent être brassées comme un thé ou consommées pour ces effets hallucinogènes (Oerther *et al.*, 2010).

II-3 Les intoxications chez les animaux

Les cas d'intoxication par *Datura stramonium* chez les animaux sont considérablement moins fréquents (bétail, porcs, chiens, moutons, chèvres et volailles) (Binev *et al.*, 2006).

Les intoxications sont très rarement dues à l'ingestion de la plante fraîche car son odeur et sa saveur sont dissuasives (Bruneton., 2005). Les animaux d'élevage en général évitent de manger cette plante sauf en cas de sécheresse ou d'absence de fourrage frais (Mountain, 1987). Par contre, la contamination de fourrages, d'ensilage et même de tourteaux est possible et est à l'origine des intoxications observées chez les ruminants, mais aussi chez le porc et chez le cheval (Friedman., 2004; Masurel, 2007; Chollet *et al.*, 2010).

II-4 Les symptômes d'intoxication

Comme la plante contient des alcaloïdes anticholinergiques, son empoisonnement présente des symptômes et des signes de syndrome anticholinergique (Lapostolle et Flesch., 2006; Saviuc *et al.*, 2010; Amini *et al.*, 2012). Le syndrome anticholinergique ou atropinique est produit par des substances de type atropine qui inhibent les effets de la stimulation de la fibre post ganglionnaire du parasympathique et possèdent à doses élevées une action excitatrice centrale (Goullé *et al.*, 2000). Elles s'opposent donc, par un blocage compétitif et réversible des récepteurs périphériques et centraux, à l'action de l'acétylcholine (Goullé *et al.*, 2000; Birmes *et al.*, 2002).

Les signes atropiniques après consommation de *Datura stramonium* dépendent de la dose (Mahler., 1976; Marc *et al.*, 2007). Elles apparaissent rapidement 30-60 minutes après l'ingestion (Kit Chan., 2002; Oerther *et al.*, 2010).

➤ Les signes périphériques

Ils apparaissent à faibles doses:

Flush cutané, sécheresse cutano-muqueuse, diminution des sécrétions salivaires, sudorales et bronchiques, tachycardie est souvent égale ou supérieure à 120 battements par minute, pouvant dépasser 150 battements/minute, hypertension artérielle, hyperthermie, rétention urinaire, trouble de l'accommodation, détresse respiratoire et mydriase (Bruneton., 2005; Montcriol *et al.*, 2007; Tovar *et al.*, 2009).

➤ Les signes centraux

Ils se développent à grandes doses:

Anxiété, agitation, désorientation, hallucinations, délirium, confusion, troubles de comportement et des convulsions (Thabet *et al.*, 1999; Diker *et al.*, 2007).

L'intoxication par *Datura stramonium* peut provoquer la mort chez l'homme et les animaux (Forrester., 2006; Spina et Taddei., 2007).

Comme les alcaloïdes de cette plante retardent la vidange gastrique (Oerther *et al.*, 2010; Bouziri *et al.*, 2011) et ralentissent la motilité intestinale; donc absorption gastro-intestinale continu des toxines (Clark., 2005) ce qui peut prolonger l'élimination de ces toxines (Kit Chan., 2002), dans ce cas selon Spina et Taddei (2007) le retour à la normale est plus ou moins rapide: un à deux jours, mais aux doses élevées, les épisodes hallucinatoires peuvent persister quatre jours et les capacités mnésiques restent altérées pendant une semaine (Bruneton, 2005).

II-5 Traitement des intoxications par *Datura stramonium* L.

Les intoxications modérées ne sont pas traitées et les symptômes régressent spontanément (Bruneton., 2005). Le traitement reste symptomatique et se conduit en milieu hospitalier en raison du risque auto ou hétéro agressif (Montcriol *et al.*, 2007). Il est basé sur la surveillance en particulier le maintien des fonctions vitales (Marc., 2000; Cohen *et al.*, 2003). Il comprend:

- i. Décontamination gastro-intestinale pour enlever les restes de la plante par lavage gastrique et charbon activée à travers la bouche ou tube pour attacher le matériel non absorbé (Mahler., 1976; Thabet *et al.*, 1999; Cohen *et al.*, 2003; Forrester., 2006).
- ii. L'utilisation d'un anxiolytique non anticholinergique (Birmes *et al.*, 2002), de "benzodiazépines" dans un but sédatif, l'hydratation et l'utilisation de physostigmine dans les cas modérés ou graves (Goullé *et al.*, 2004; Saviuc *et al.*, 2010).

III- Utilisations de *Datura stramonium* L.

III-1 Usages traditionnelles et médicinales

- ✿ *Datura stramonium* a été largement utilisé dans les pratiques chamaniques ou la sorcellerie. Les indiens algonquins en utilisaient les racines dans la confection d'un breuvage qu'ils administraient aux jeunes hommes afin qu'ils perdent la mémoire de leur enfance (Arouko., 2003).
- ✿ Elle était employée pour soigner la folie (La Rousse., 2001).
- ✿ Les Mayas soignaient les ulcères et les hémorroïdes par l'application directe d'une préparation à base d'huile obtenue à partir des feuilles de *Datura stramonium* et les hypothermies par le frottement de feuilles de *Datura stramonium* au niveau des zones concernées (Marc., 2000).
- ✿ Les graines sont souvent utilisées comme aphrodisiaque (Gaire., 2005; El Bazaoui *et al.*, 2009).
- ✿ En Amérique du Sud, des décoctions de graines sont utilisés comme agent incapacitant pour les viols et les vols (Gaillard et Pepin., 1999).
- ✿ En Inde, le jus de la racine est utilisé localement dans les morsures de chien (Sharma *et al.*, 2001).
- ✿ En Chine, les anciens ont utilisés la plante pour traiter les symptômes de la grippe et soulager la douleur associée à l'accouchement (Shea *et al.*, 2012).
- ✿ En Nigeria, Les feuilles et les graines écrasées sont mélangées avec de l'huile de palme et appliqué à des cas graves de morsures et piqûres d'insectes (Egharevba et Ikhatua., 2008).
- ✿ Cette plante est fréquemment utilisée comme un traitement anti asthmatique; en fumigation du feuilles roulées en cigarette ou hachées et mêlées à du tabac (Spichiger *et al.*, 2002; Pretorius et Marx., 2006).
- ✿ La partie aérienne de la plante est utilisée pour traiter l'hypertension et la maladie cardiaque (Eddouks *et al.*, 2002).
- ✿ L'extrait de la plante est utile pour le traitement des empoisonnements par les organophosphorés (Devi *et al.*, 2011).
- ✿ L'extrait aqueux des graines est utilisé dans le traitement des douleurs gastrique et l'indigestion (Gidado *et al.*, 2007).
- ✿ Les fleurs sont anesthésiantes dans les cas de carie dentaire (Bremness., 2005).

- ✿ La teinture de stramoine est utilisée contre la toux spasmodique et la laryngite chronique (Schauenberg et Paris., 2006).
- ✿ La plante est utilisée pour traiter la diarrhée, les crampes intestinales et la nycturie (Chan., 2002).
- ✿ En Chine, à partir d'agglutinines à base de *Datura stramonium* ce fait le dépistage des carcinomes hépatocellulaires (Marc., 2000).
- ✿ L'extrait méthanoïque de la partie aérienne de *Datura stramonium* possède une activité antibactérienne (Eftekhar *et al.*, 2005).
- ✿ Autre utilisations médicinales de la plante sont: propriété anti-inflammatoire de toutes les parties de la plante, antioxydant, anti-rhumatoïde et hypoglycémique. Elle est aussi utilisée pour les brûlures, les ulcères, les infections des sinus, les maux de tête et les plaies (Devi *et al.*, 2011), contre les névralgies et l'épilepsie (Bonnier., 1990), pour la stimulation du système nerveux central (SNC), la décongestion des voies respiratoires, le traitement de mal de dents et l'alopecie (Gidado *et al.*, 2007), comme anesthésique et pour calmer les spasmes musculaire (Zhi-Yan *et al.*, 1994).

III- 2 Usages agricoles

- ✿ La culture de cette plante fonctionne comme un insectifuge, qui protège les plantes contre les insectes voisins (Sanjita *et al.*, 2012).
- ✿ La plante est utilisée comme antifongique contre plusieurs types de champignons, comme nématocide (Marc., 2000) et comme antiparasites de moutons et de poulets (Viegi *et al.*, 2003).

III-3 Autres utilisations

- ✿ Les graines de stramoine sont utilisées pour engraisser certains animaux (Bonnier., 1990).
- ✿ L'huile de graines peut être utilisée pour la fabrication de savon (Zhi-Yan *et al.*, 1994).
- ✿ *D. stramonium* L. a été identifiée comme une espèce prometteuse pour les matières premières du biodiesel (Wang *et al.*, 2012).

IV- Etude phytochimique

IV-1 Généralité

Les métabolites sont les molécules issues du métabolisme des végétaux (ou des animaux), on distingue deux classes: métabolites primaires et métabolites secondaires.

- **Les métabolites primaires:** ils sont caractérisés par leur propriété nécessaire et vitale à la survie de la cellule ou de l'organisme. Ils sont divisés en trois groupes; les glucides, les lipides et les acides aminées (Kone., 2009; Badiaga., 2012).
- **Les métabolites secondaires:** ils ne sont pas vitaux pour la cellule ou l'organisme, ces molécules sont présentes en très grand nombre et d'une variété structurale extraordinaire. Il est impossible de montrer une fonction commune à l'ensemble des métabolites secondaires, mais on peut remarquer de nombreuses interactions entre les plantes qui les élaborent et les autres organismes vivants. Ces métabolites sont divisés en trois groupes; les composés phénoliques, les terpénoïdes et stéroïdes et les composés azotés ou alcaloïdes (Guignard *et al.*, 1985; Badiaga., 2012).

IV-2 Les alcaloïdes

Le terme d'alcaloïde a été introduit par W. Meisner au début du 19^{ème} siècle pour désigner des substances naturelles réagissant comme des bases, ce terme est dérivé de l'arabe al kaly qui signifie la soude et de grec eidos qui signifie l'aspect (Bruneton., 1999).

Les alcaloïdes sont des substances organiques le plus souvent d'origine végétale, azotées, basiques et douées à faible dose de propriétés physiologiques marquées (Zenk et Juenger., 2007). Ils portent tous la terminaison « ine » (Paris et Hurabielle., 1981). A l'état normal, ils sont généralement salifiés par les acides organiques (tartrates, malates...) ou combinés à des tanins (Guignard *et al.*, 1985). On les classe sous trois groupes:

- * **Les alcaloïdes vrais:** l'azote inclus dans un hétérocycle, ce groupe représente la majorité des alcaloïdes.
- * **Les proto-alcaloïdes:** ils ne possèdent pas un azote intra-cyclique, ils ont une structure proche des amines (Guignard., 2000).
- * **Les pseudo-alcaloïdes:** ils présentent le plus souvent toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais, mais ne sont pas des dérivés des acides aminés (Bruneton., 1999).

Les alcaloïdes se rencontrent surtout chez les angiospermes; mais les monocotylédones, à l'exception des liliacées, sont pauvres en alcaloïdes et ils sont très répandus chez les

dicotylédones (Guignard *et al.*, 1985). Ils sont exceptionnels chez les bactéries et assez rares chez les champignons et il existe des structures alcaloïdiques chez les animaux (Bruneton, 1999).

La répartition des alcaloïdes dans les plantes, ce fait différemment suivant les espèces; par exemple: racine (Ipéca), feuille (Coca), fruit (Pavot), écorce (Quinquinas), graine (Colchique) ...etc. (Paris et Hurabielle., 1981). Les alcaloïdes se rencontrent surtout au niveau des épidermes, des laticifères et de façon générale dans tous les tissus en voie de croissance et ils s'accumulent surtout dans les vacuoles. Concernant leur synthèse, celle-ci se fait au niveau du réticulum endoplasmique (Guignard *et al.*, 1985).

A cause de l'amertume et de la toxicité des alcaloïdes, ils pourraient jouer un rôle de protection vis-à-vis des prédateurs et des herbivores (Guignard., 2000; Chintapakorn et Hamill., 2007). Comme d'autres fonctions, ils pourraient être des produits d'excrétion du métabolisme azoté; les alcaloïdes jouant chez les plantes le rôle de l'urée ou de l'acide urique chez les animaux et pourraient servir de réserves d'azote (Merghem., 2009). Ils trouvent cependant plusieurs applications pharmaceutiques chez l'homme, anti tumoraux (taxol), spasmolytiques (papaverine), antalgiques (morphine), vasodilatateurs (vincamine), émétiques (émétine) et anti arythmiques (quinidine) (Kone., 2009).

IV-2-1 Propriétés physico-chimiques

- Les alcaloïdes sont des corps de masses moléculaires faibles et de fonction basique (Facchini et Pierre., 2005). Cette dernière est un facteur d'instabilité pour ces molécules qui à l'état de base et en solution, sont sensibles à la chaleur, à la lumière et à l'oxygène (Bruneton., 1999).
- Les alcaloïdes non oxygénés (nicotine), sont des liquides huileux volatils, fréquemment odorants, par contre les alcaloïdes oxygénés sont en général solides, cristallisés, inodores et de saveur amère.
- Ils peuvent être fixés sur certains agents adsorbants tels que les charbons actifs ou les argiles du type bentonite (Fabre et Truhaut., 1961).
- Ils se combinent avec les acides et forment des sels, généralement solubles dans l'eau (Badiaga., 2012).
- La solubilité des alcaloïdes dans les solvants organiques tels que: l'alcool, l'éther, le benzène et le chloroforme est en général élevée par rapport à la solubilité dans l'eau, puisque la plupart de ces substances sont insolubles ou peu solubles dans l'eau (Merghem., 2009).

- Les procédés d'extraction des alcaloïdes sont basés sur la solubilité différentielle dans divers solvants (Awa., 2003).
- Les alcaloïdes précipitent avec certains réactifs spécifiques appelés « réactifs des alcaloïdes ». Les plus importants sont les réactifs iodés tels que:
 1. Solution neutre de mercuriiodure de potassium ou réactif de Mayer (précipité blanc jaunâtre).
 2. Solution acide d'iodobismuthite de potassium ou réactif de Dragendorff (précipité rouge orangé).
 3. Solution d'iodure de potassium iodé ou réactif de Bouchardat (précipité brun) (Paris et Hurabielle., 1981).
- La majorité des alcaloïdes sont dérivés à partir des acides aminés (Ford *et al.*, 1996) tels que: ornithine, lysine, phénylalanine, tyrosine et tryptophane (Guignard *et al.*, 1985; Luca et Pierre., 2000).

IV-2-2 Les alcaloïdes tropaniques

Les alcaloïdes tropaniques ont en commun un élément structural bicyclique azoté, l'azabicyclo [3, 2, 1] octane (Hosseini *et al.*, 2011). Ce sont des esters d'alcools tropaniques et d'acides de structure variable, aliphatiques ou aromatiques (Bruneton, 1999).

On connaît environ 200 alcaloïdes dans ce groupe, répartis dans quelques familles ex: Solanaceae, Erythroxylaceae, Convolvulaceae, Proteaceae, Rhizophoraceae, Brassicaceae et Euphorbiaceae (Drager., 2002). On les rencontre dans toutes les parties des plantes qui les renferment avec une concentration élevée dans les racines et les graines. Ils sont lipophiles et peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (Shea *et al.*, 2012).

Les alcaloïdes tropaniques naturels les plus importants sont la (-) -hyoscyamine et la (-) -scopolamine (également appelée hyoscine). De fortes concentrations de ces alcaloïdes ont été trouvées en particulier dans le *Datura stramonium* et le *Datura ferox*, ainsi que dans le *Datura innoxia* (Alexander *et al.*, 2008).

IV-2-2-1 Origine biosynthétique

La racine est le site principal de la synthèse des alcaloïdes tropaniques (Miraldi *et al.*, 2001; Kang *et al.*, 2004; Jordan *et al.*, 2006; Hartmann., 2007), leurs modifications secondaires se produisent dans les parties aériennes après leur transport via le xylème (Flores *et al.*, 1999; Berkov *et al.*, 2005).

La production des alcaloïdes tropaniques débute à partir de la fin de la deuxième semaine après la germination (Iranbakhsh *et al.*, 2006; Jakabová *et al.*, 2012).

Les alcaloïdes tropaniques tirent son noyau tropane à partir de l'ornithine et l'arginine. Ces derniers sont décarboxylés en putrescine par les deux enzymes l'ornithine-décarboxylase (ODC) et l'arginine décarboxylase (ADC) successivement (Deng., 2005). L'étape suivante est la méthylation de putrescine en N-méthylputrescine par l'enzyme Putrescine N-méthyl transférase (PMT) (Drager., 2002; Cordell., 2012). Par la suite, la N-méthyl putrescine est désaminé par une diamine oxydase (DAO) en 4-amino-butanol, qui subit une cyclisation spontanée pour former N-méthyl-D1-pyrrolinium cation (Grynkiewicz et Gadzikowska., 2008).

Le N-méthyl-D1-pyrrolinium cation condense avec l'acide acéto-acétique pour obtenir hygrine, la cyclisation de cette dernière donne tropinone qui sous l'action de tropinone réductase I (TRI) donne le tropanol (Deng., 2005).

Concernant l'acide tropique, il est dérivé de la L-phénylalanine (Grynkiewicz et Gadzikowska., 2008).

L'atropine se produit par racémisation de l'hyoscyamine (Reichl *et al.*, 2004; Palazón *et al.*, 2008). Ce dernier est sous l'action de l'enzyme hyoscyamine 6 B-hydroxylase (H6H) donne 6 B-hydroxyhyoscyamine (Vakili *et al.*, 2012), ainsi l'époxidation de ce dernier par 6 B-hydroxyhyoscyamine époxidase donne la scopolamine (Cordell., 2012), qui se fait au niveau des feuilles (Bever., 1983) (Fig. 1).

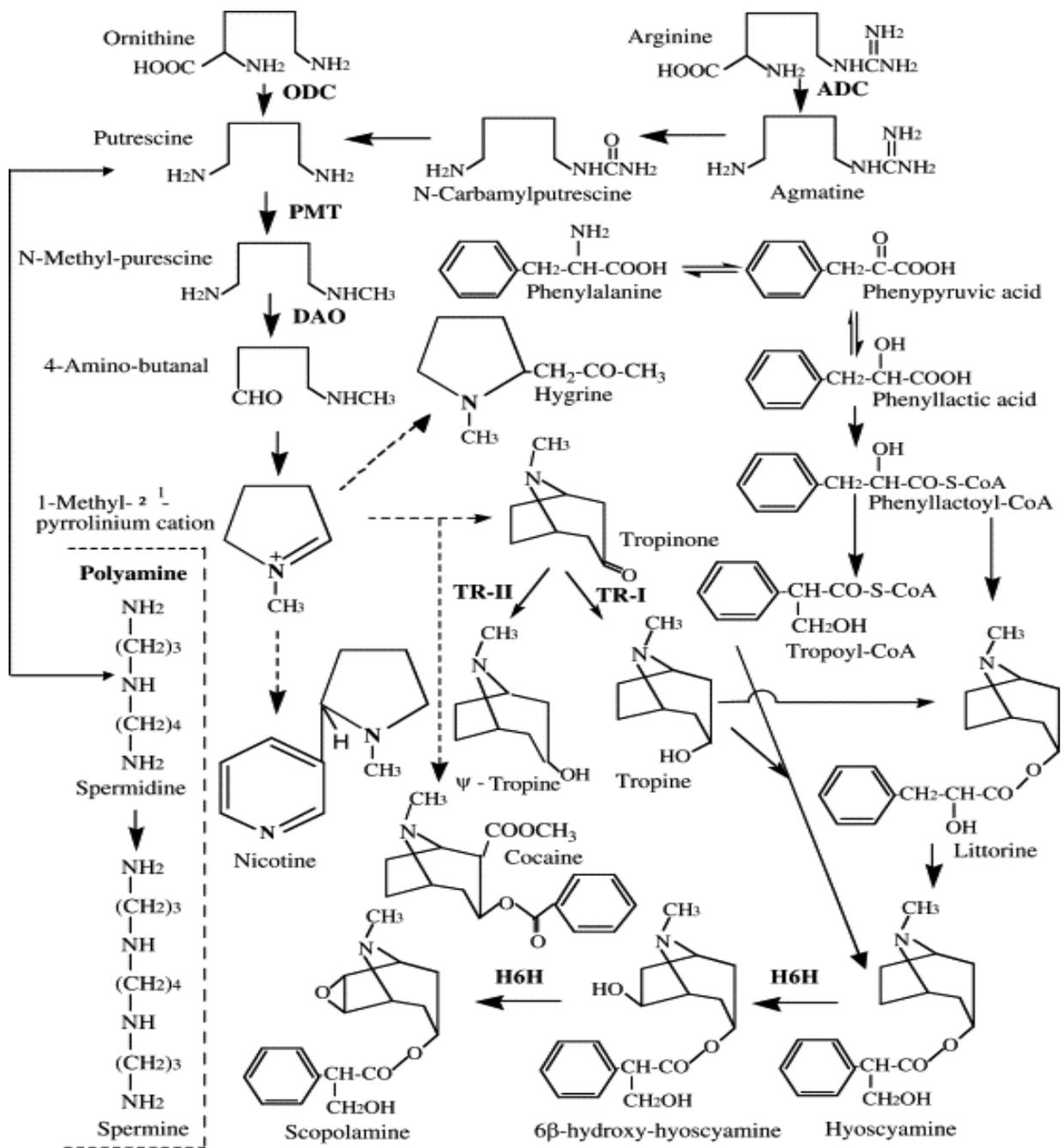


Fig.1: la biosynthèse des alcaloïdes tropaniques du *Datura stramonium* (Deng., 2005).

IV-2-2-2 Distribution des alcaloïdes

On a dit précédemment que la teneur en alcaloïdes dépend de plusieurs facteurs, parmi eux, les parties de la plante et le stade de développement (tableau 1) (Berkov *et al.*, 2005; Iranbakhsh *et al.*, 2006; Ricard *et al.*, 2012).

Généralement les parties jeunes de *Datura stramonium* contiennent une quantité plus élevée des alcaloïdes tropaniques que chez les parties adultes (Miraldi *et al.*, 2001; Iranbakhsh *et al.*, 2006; Jakabová *et al.*, 2012; Ricard *et al.*, 2012).

La partie aérienne de *Datura stramonium* est plus riche en alcaloïdes tropaniques que les racines (Iranbakhsh *et al.*, 2006).

La teneur en alcaloïdes tropaniques chez *Datura officinal* est comprise entre 0.2 et 0.6 %; le 1 tiers est de la scopolamine et les 2 tiers restants de l'hyoscyamine et de l'atropine (Gaillard et Pepin., 1999; Saviuc *et al.*, 2010; Ricard *et al.*, 2012). L'hyoscyamine représente l'alcaloïde prédominant (Peter., 1983; Miraldi *et al.*, 2001; Lapostolle et Flesch., 2006).

Tableau 1: Pourcentages de l'atropine et de la scopolamine dans les différentes parties de la plante *Datura stramonium* quantifié par la GC/MS (Iranbakhsh *et al.*, 2006).

Alcaloïdes	Atropine		Scopolamine		Totale	
	Phase végétative	Phase générative	Phase végétative	Phase générative	Phase végétative	Phase générative
Feuille	0.037	0.030	0.090	0.020	0.127	0.050
Pétiole	0.080	0.062	0.042	0.020	0.122	0.082
Capsule	0.064		0.034		0.098	
Tige	0.070	0.070	0.023	0.023	0.093	0.093
Racine	0.045	0.056	0.000	0.013	0.045	0.069
Graine	0.000		0.020		0.020	

IV-2-2-2 L'atropine (D, L-hyoscyamine)

L'atropine est l'ester du tropanol et de l'acide tropique (Cohen., 1990), c'est un mélange racémique de D et L- hyoscyamine (Vakili *et al.*, 2012) (Fig. 2).

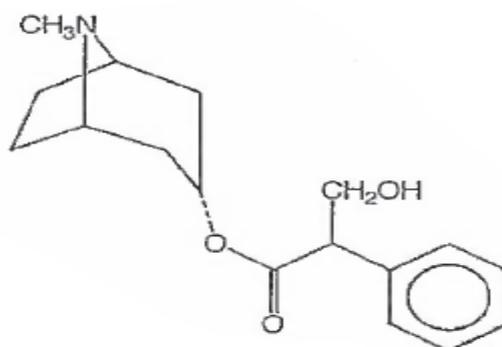


Fig. 2: structure chimique de l'atropine (Pujol *et al.*, 2006).

IV-2-2-2-1 Propriétés physico-chimiques

Formule moléculaire: C₁₇H₂₃NO₃ (Goullé *et al.*, 2004; Alexander *et al.*, 2008; El Bazaoui., 2009).

Poids moléculaire: 289.37 (Steenkamp *et al.*, 2004; Alexander *et al.*, 2008).

Couleur et état physique: l'atropine est une poudre blanche (Dangoumau *et al.*, 2006). Elle cristallise en aiguilles anhydres, incolores et soyeuses. Sa saveur est amère et désagréable. En solution aqueuse et surtout à chaud, elle est hydrolysée en acide tropique et tropanol (Fabre et Truhaut., 1961).

Solubilité: elle est peu soluble dans l'eau (Grevoz et Laubriet., 2007), soluble dans l'éther et l'acétate d'éthyle et très soluble dans le chloroforme et l'alcool (Fabre et Truhaut., 1961).

Point de fusion: 115.5°c (Fabre et Truhaut., 1961; Alexander *et al.*, 2008).

IV-2-2-2-2 Pharmacocinétique

L'atropine est rapidement absorbée par les muqueuses gastro-intestinale et respiratoire (Rodrigo et Rodrigo., 2002; Pretorius et Marx., 2006). Sa diffusion se fait dans tout l'organisme, y compris le système nerveux central, à travers le placenta et dans le lait (Moulin., 1998). Elle est métabolisée dans le foie (Ertekin *et al.*, 2005), environ 60 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine et la partie restante apparait dans l'urine sous forme de métabolites hydrolysés et conjugués (Katzung., 1996). Le tableau 2 montre quelques paramètres pharmacocinétiques des alcaloïdes de *Datura stramonium*.

Tableau 2: Principales paramètres pharmacocinétiques des alcaloïdes de *Datura stramonium* chez l'homme (Goullé *et al.*, 2000).

	Atropine (DL-hyoscyamine)	Scopolamine (L-hyoscine)	Hyoscyamine
Demi-vie (heure)	2 -5	3 -8	3-8
Volume de distribution (l/kg)	1-6	1.4	1.4
Concentrations thérapeutiques (ng/ml)	2-25	0.1 – 1.0	0.1 – 1.0
Concentrations toxiques (ng/ml)	20-30	-	-
Concentrations létales (ng/ml)	>200	-	-

IV-2-2-2-3 Mécanisme d'action

L'atropine est une substance classée comme un antagoniste compétitif non sélectif des récepteurs muscariniques (Halpern et Sewell., 2005; Pretorius et Marx., 2006; Diether *et al.*, 2007). Cette substance a des effets parasympholytiques (Attenhofer et Pellikka ., 2003; Barguil., 2011). Elle inhibe de façon compétitive et réversible la fixation de l'acétyl choline aux récepteurs muscariniques (Flesch., 2005), localisés dans les organes périphériques innervés par les fibres post- ganglionnaires parasymphatiques, ainsi que dans le système nerveux central (Bruneton., 1999; Salen *et al.*, 2003), d'où ses effets sympathomimétiques (Flesch., 2005). Seules les formes lévogyres (L-hyoscyamine, fraction L de la DL-atropine) ont une activité sur les récepteurs muscariniques (Goullé *et al.*, 2004).

Les récepteurs muscariniques appartiennent à la classe des récepteurs heptahéliques couplés à la protéine G. Ils existent 5 sous-types (Brown., 2010; Leach *et al.*, 2012), mais seuls 3 ont été bien caractérisés: M₁, M₂ et M₃ (Neal., 2003; Dangoumau *et al.*, 2006) (Tableau. 3).

Tableau 3: Caractérisation des récepteurs muscariniques (Dangoumau *et al.*, 2006).

Type	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
	Type 2: protéine G				
	G _q	G _i	G _q	G _i	G _q
Couplage	Phospholipase ↑	Adénylcyclase ↓	Phospholipase ↑	Adénylcyclase ↓	Phospholipase ↑
	IP3 ↑	AMPc ↓	IP3 ↑	AMPc ↓	IP3 ↑
Mécanismes	Postsynaptique canaux K ⁺ ↓ dépolarisation excitation	Présynaptique canaux K ⁺ ↑ Ca ⁺⁺ ↓ Hyperpolarisation Inhibition	Postsynaptique Ca ⁺⁺ ↑ Excitation		
Localisation	SNC	Cœur	Sécrétion glandulaire	orphelins pharmacologiques	
	sécrétion gastrique		muscle lisse viscéral		
	ganglion végétatif		Muscle lisse vasculaire: libération de NO (inhibiteur)		

Ces récepteurs sont situés dans le système nerveux parasympathique (les glandes exocrines, Les muscles lisses...), dans le système nerveux sympathique (glandes sudoripares) et dans le système nerveux central (Heide, 2007) (Fig. 3).

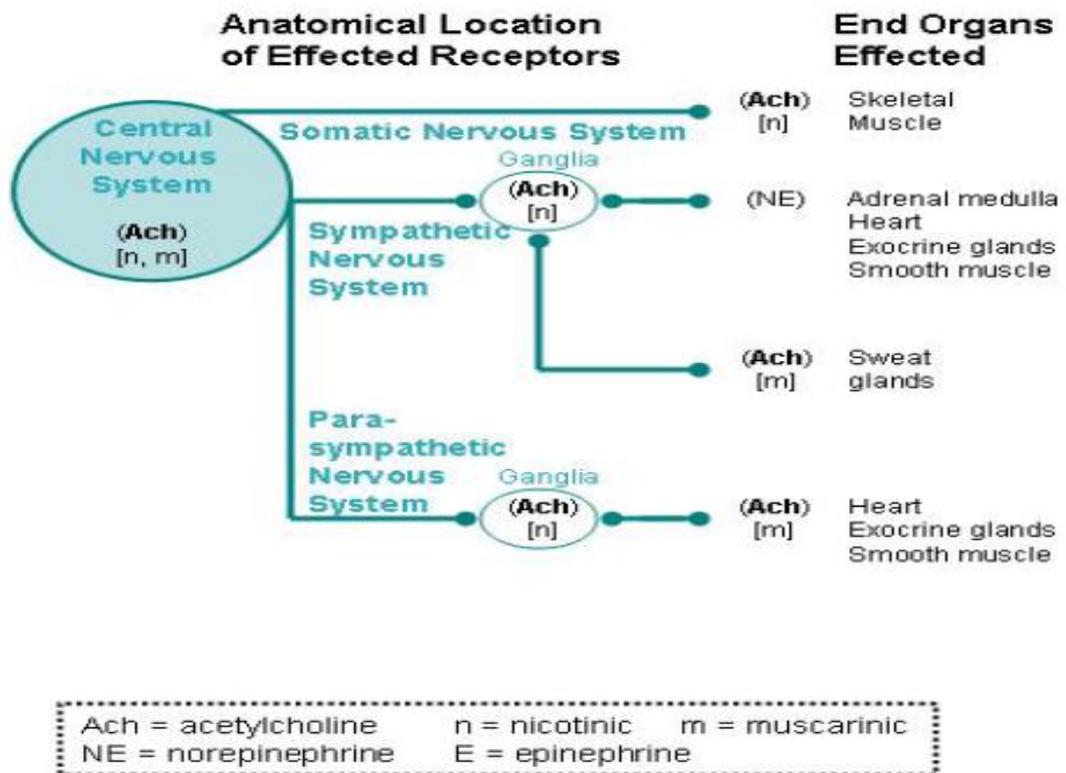


Fig. 3: diagramme montrant la distribution des récepteurs muscariniques et nicotiniques chez l'homme (Heide., 2007).

Les sous-types impairs des récepteurs muscariniques (M_1 , M_3 et M_5) sont couplés à une protéine excitatrice G_q (Gomez et al., 1999; Brown., 2010). Par son effet sur la phospholipase C, la protéine G_q actionne le système de l'inositol triphosphate (IP_3) et du diacyl-glycérol (DAG), les effets cellulaires dans la plupart des cas sont attachés par l'élévation du calcium interne (Schorderet et al., 1998; Billington et Penn., 2002; Jakubík et Fakahany., 2010) (Fig. 4).

Les sous types pairs des récepteurs muscariniques (M_2 et M_4) sont couplés à une protéine G_i inhibitrice de l'adénylatecyclase, là l'activation muscarinique diminue le taux d'AMPc (Schorderet et al., 1998; Jakubík et Fakahany., 2010).

Des récepteurs pré-synaptiques du type M_2 et M_4 diminuent la quantité de transmetteurs libérés aux synapses cholinergiques (autorécepteurs) (Brown., 2010).

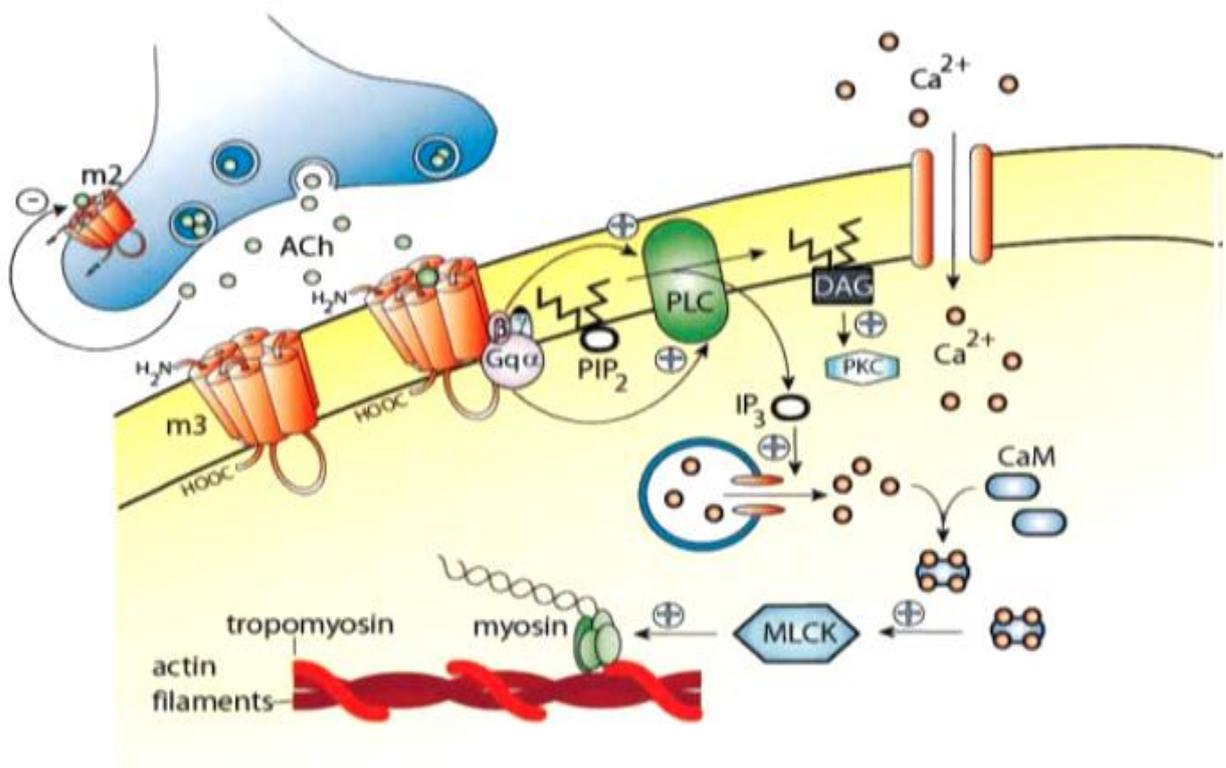


Fig. 4: structure moléculaire et physiologie des récepteurs muscariniques impairs (M₃) (Billington et Penn., 2002).

IV-2-2-2-4 Effets pharmacologiques

❖ Action sur le système nerveux central

Aux doses utilisées en thérapie, l'atropine ne produit pas d'effet au niveau du système nerveux central. Aux doses toxiques, elle provoque une excitation, une agitation, des hallucinations et un coma (Katzung., 1996; Stéphan., 2002).

❖ Action sur le système nerveux autonome

1. Sur le cœur

L'atropine supprime la bradycardie induite par l'acétylcholine et elle entraîne une tachycardie (Cohen., 1990).

2. Sur les vaisseaux

L'atropine à doses toxiques, ou même parfois thérapeutiques, dilate les vaisseaux cutanés, en particulier ceux du visage donnant un aspect rouge caractéristique (flush atropinique) (Bruneton., 1999; Goullé *et al.*, 2004).

3. Sur l'œil

Elle provoque une mydriase passive par paralysie de sphincter irien et une cycloplégie par paralysie du muscle ciliaire (immobilité des yeux, pupilles fixées et dilatées). Elle

provoque aussi une augmentation de la pression intraoculaire (Cohen., 1990; Katzung., 1996; Stéphan., 2002).

4. Sur les fibres lisses

L'atropine diminue la motilité gastro-intestinale et des voies biliaires, paralysie des uretères et elle est bronchodilatatrice (Cohen., 1990; Katzung., 1996; Moulin., 1998).

5. Sur les sécrétions

Les sécrétions salivaire, gastrique, pancréatique, bronchique, lacrymale et sudorale sont freinées. Ce dernier explique l'élévation de la température corporel « fièvre de l'atropine » (Katzung., 1996; Moulin., 1998).

IV-2-2-2-5 Utilisations thérapeutiques

- ✚ L'atropine est utilisée pour réduire les tremblements de la maladie de Parkinson (antiparkinsonien) (Bever., 1983; Takahashi *et al.*, 1997; Hong *et al.*, 2003; Reichl *et al.*, 2004).
- ✚ Elle est utilisée en collyre comme mydriatique pour l'examen de fond d'œil (Katzung., 1996).
- ✚ Elle est employée comme un traitement dans la bradycardie (Stéphan., 2002; Kirchhoff *et al.*, 2004; Halpern et Sewell., 2005).
- ✚ L'atropine est utilisée comme antispasmodiques (Mateus *et al.*, 1998; Schorderet *et al.*, 1998; Kirchhoff *et al.*, 2004), dans la constipation due à des spasmes, dans les colites ulcéreuses, les dysenteries, dans les coliques hépatiques et néphrétiques (Moulin., 1998; Cohen., 1990) et comme anti diarrhéique (Hong *et al.*, 2003). D'une façon générale elle est utilisée dans le traitement des maladies gastro-intestinales (Takahashi *et al.*, 1997).
- ✚ Elle est conseillée comme antiulcéreux dans les ulcères gastroduodénaux (Cohen., 1990).
- ✚ L'atropine est utilisée comme pré-anesthésique (Mateus *et al.*, 1998; Stéphan., 2002), pour diminuer les sécrétions et pour favoriser une broncho-dilatation (Moulin., 1998).
- ✚ Elle est utilisée comme antidote spécifique dans les intoxications par les carbamates (Hoving *et al.*, 2011) et les organophosphorés (Taylor et Taylor., 2008; Thiermann *et al.*, 2011; Jakabová *et al.*, 2012).

IV-2-2-2-6 Doses toxiques de l'atropine

En fonction de la dose considérée, les symptômes d'intoxication se manifestent par des effets parasympatholytiques périphériques et centraux (Reichl *et al.*, 2004) (fig. 5).

La dose létale approximative pour un homme adulte est de 10 mg d'atropine (Clark., 2005; Allerberger *et al.*, 2007).

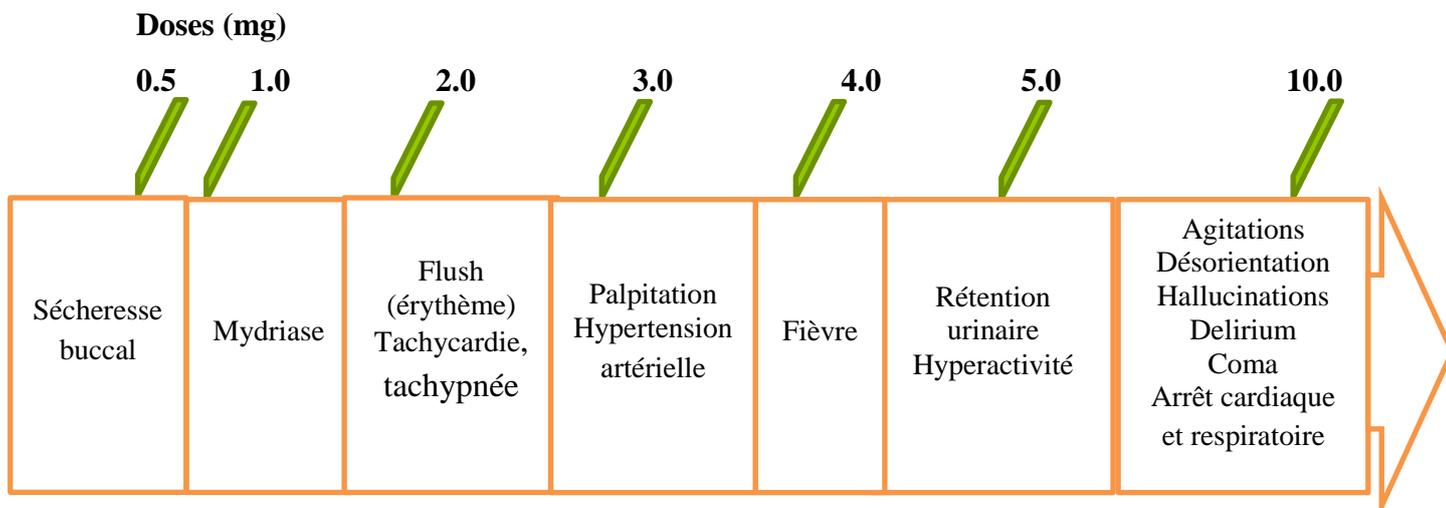


Fig. 5: Les différents symptômes en relation avec la dose d'atropine (Marc, 2000).

IV-2-2-3 L'hyoscyamine

L'hyoscyamine est l'ester de tropanol et de l'acide L-tropique (Gryniewicz et Gadzikowska., 2008). Elle est l'isomère lévogyre de l'atropine racémique (Peter., 1983) (Fig. 6).

Elle se transforme facilement en son isomère inactif l'atropine, quand on la chauffe (Fabre et Truhaut., 1961) ou durant les procédures d'extraction (Schorderet *et al.*, 1998; Iranbakhsh., 2006; Caligiani *et al.*, 2011).

L'hyoscyamine est deux fois plus active que l'atropine (Grevoz et Laubriet., 2007), mais cette dernière est la forme acceptée en médecine parce qu'elle est stable et moins sensible aux enzymes hydrolytiques (Gryniewicz et Gadzikowska., 2008).

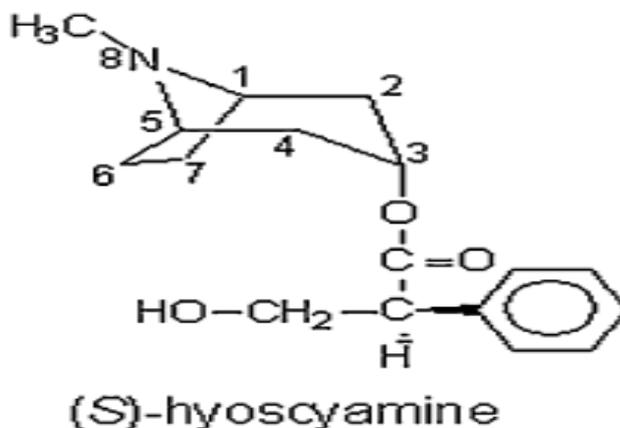


Fig. 6: structure chimique de l'hyoscyamine (Aehle et Drager., 2010).

IV-2-2-4 Scopolamine (L- hyoscine)

La scopolamine est l'ester de l'acide L- tropique et du scopanol (Cohen., 1990; Barguil *et al.*, 2006), cet dernier est un dérivé d'oxydation du tropanol (Dangoumau *et al.*, 2006) (Fig. 7).

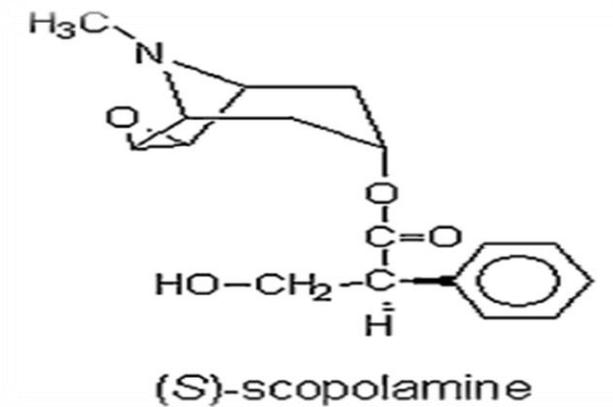


Fig. 7: structure chimique de la scopolamine (Aehle et Drager., 2010).

IV-2-2-4-1 Propriétés physico-chimiques

Formule moléculaire: C₁₇H₂₁NO₄ (Fabre et Truhaut., 1961; El Bazaoui., 2009).

Poids moléculaire: 303. 36 (Steenkamp *et al.*, 2004; Pujol *et al.*, 2006).

Couleur et état physique: la scopolamine est une poudre blanche, basique, dont les sels sont hydrosolubles (Dangoumau *et al.*, 2006).

Solubilité: elle est soluble dans la plupart des solvants organiques (Chopra *et al.*, 1960), tel que l'éthanol, l'éther et le chloroforme (Drager., 2002).

Point de fusion: 59°C (Drager., 2002; Alexander *et al.*, 2008).

IV-2-2-4-2 Pharmacocinétique

La scopolamine est rapidement absorbée par le tractus digestif (Saviuc *et al.*, 2010). Elle est presque entièrement métabolisée au niveau hépatique, sauf une dose moins de 5 % reste sous forme inchangée (Alexander *et al.*, 2008). La scopolamine est éliminée dans l'urine et la bile (Desachy *et al.*, 1997) (voir tableau 2).

IV-2-2-4-3 Mécanisme d'action

La scopolamine est un antagoniste des récepteurs muscariniques (Roldan *et al.*, 2001; Barguil *et al.*, 2006; Xiang *et al.*, 2006).

IV-2-2-4-4 Effets pharmacologiques

L'activité parasympatholytique de la scopolamine est identique à celle de l'atropine, mais moins marquée surtout au niveau myocardique. Néanmoins, il semble que la scopolamine, grâce à son pont époxyde dans le noyau tropane traverse mieux la barrière hémato-encéphalique (Pujol *et al.*, 2006), ce qui explique la forte puissance de la scopolamine sur le système nerveux central « SNC » que celle de l'atropine (Fig. 7).

Sur le SNC, elle provoque aux doses thérapeutiques somnolence et euphorie. Cependant aux doses toxiques, elle provoque excitation, désorientation, hallucination et délire (Beaver et Gavin., 1998; Moulin., 1998).

IV-2-2-4-5 Utilisations thérapeutiques

- ✚ La scopolamine est utilisée contre le mal des transports (Zenk et Juenger., 2007; Jakabová *et al.*, 2012).
- ✚ Elle est utilisée pour induire un état d'amnésie durant l'accouchement (Beaver et Gavin., 1998).
- ✚ La scopolamine est utilisée en solution injectable d'une part dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires et des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie (Pujol *et al.*, 2006).
- ✚ Elle est prescrite pour réduire les nausées et les vomissements postopératoire associés avec l'anesthésie et la chirurgie (Lin *et al.*, 2011).
- ✚ Elle est administrée avant la chirurgie sous l'anesthésie générale pour diminuer les sécrétions salivaires et muqueuses (Humphrey et O'Hagan., 2001).

IV-2-2-4-6 Dose toxique de la scopolamine

La dose létale de la scopolamine chez l'adulte est supérieure ou égale 2-4 mg (Perrotta *et al.*, 1995; Lin *et al.*, 2011).

Chapitre II

Partie pratique

I- Matériel et méthode

I-1 Matériel végétale

Les graines matures de la plante *Datura stramonium* L. sont récoltées en automne (entre mois de septembre – octobre), période de maturation des fruits de la plante, près des cultures maraichères, dans la région de Guedjal située à 14 Km au sud-est de la ville de Sétif (Fig. 8).



Fig. 8: La plante *Datura stramonium* L.

Les graines retirées des capsules des fruits (Fig. 9), sont séchées au laboratoire, à température ambiante, à l'abri du soleil pendant quinze jours. Les graines sont purifiées de toutes les impuretés et des graines immatures. Ensuite, elles sont conservées (au sec) dans un récipient hermétique jusqu'à leur utilisation.



Fig. 9: Fruit et graines de la plante *Datura stramonium* L.

I-1-1 Analyse phytochimique

I-1-1-1 Extraction des alcaloïdes totaux

L'extraction des alcaloïdes totaux à partir des graines est obtenue par une extraction liquide - liquide, basée sur la différence de solubilité des alcaloïdes en milieu acide et alcalin.

Une quantité de 80 g de graines sèches de la plante, sont finement broyées par un broyeur électrique. La poudre obtenue est dégraissée par 200 ml d'éther de pétrole par macération et sous agitation mécanique, à température ambiante pendant 2 heures.

Après filtration, le marc (graines moulues débarrassées de la matière grasse) est alcalinisé par 20 ml d'ammoniaque (0.5N) pendant au moins 8 heures à température ambiante, permettant ainsi aux alcaloïdes de passer de la forme sel à la forme basique.

La poudre alcalinisée est placée dans une cartouche en cellulose, celle-ci est placée à son tour dans le Soxhlet. Ce dernier est monté sur un ballon contenant du chloroforme. Les alcaloïdes en première étape sont extraits à chaud sous reflux par 300 ml de chloroforme pendant 3 à 4 heures (au moins 5 cycles sont nécessaires pour un épuisement total des graines).

A l'issue de cette opération, l'extrait brut est passé à la purification par trois extractions successives par une solution de 150 ml d'acide sulfurique (0.5N), les trois fractions sont reprises dans une ampoule à décantation et alcalinisées jusqu'à pH 10 par l'ajout de quelques ml d'ammoniaque (0.5N).

Nous épuisons ensuite la solution obtenue trois fois par 150 ml de dichlorométhane, en agitant doucement l'ampoule à chaque fois (Bruneton, 1999).

Nous récupérons les trois fractions organiques dans un erlen Mayer, qui seront déshydratées par filtration sur un buchner contenant du sulfate de sodium anhydre à l'aide d'une pompe à vide. L'extrait recueilli dans un bûcher taré est évaporé à sec sur plaque chauffante. Après refroidissement, nous pesons à nouveau le bûcher. Le résidu sec représente l'extrait des alcaloïdes totaux (Fig. 10).

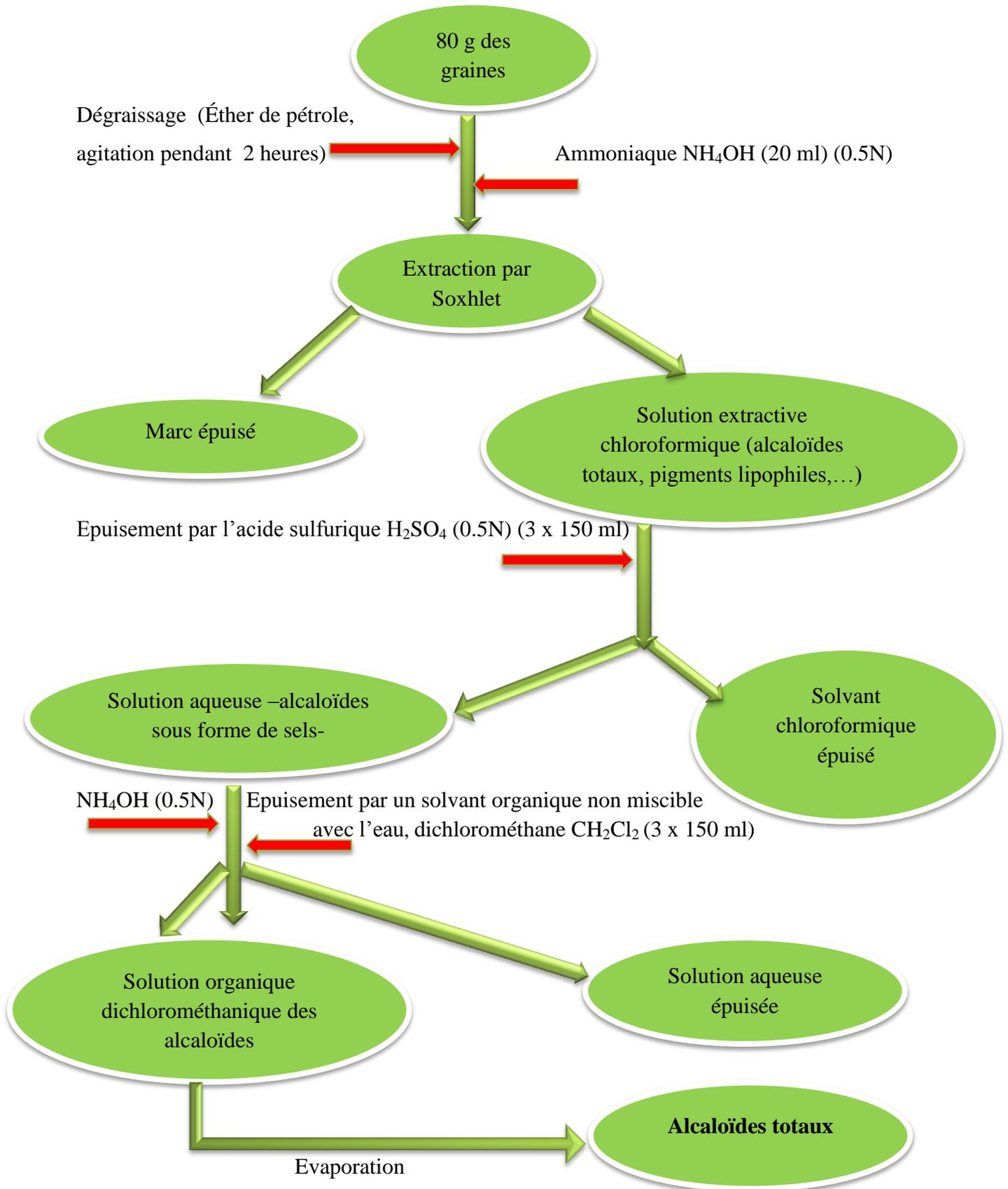


Fig. 10: Extraction des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. (Bruneton., 1999).

I-1-1-2 Analyse qualitative des alcaloïdes totaux par la chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince a été utilisée pour vérifier la présence des alcaloïdes au moins les majoritaires, l'atropine et la scopolamine dans l'extrait. Des plaques de CCM prêtes à l'emploi, de gel silice 60 F – Merck sur support d'aluminium de marque Macherey-Nagel avec des dimensions 20 x 20 cm, ont été utilisées.

La phase mobile utilisée est celle de Kurt (1971) modifiée, où nous avons utilisé un mélange de méthanol/chloroforme/ammoniaque: 78.5/20/1.5 (V/V/V).

Les témoins utilisés (sulfate d'atropine monohydrate et scopolamine hydrochloride) sont des poudres blanches, provenant de la firme «FLUKA - USA».

En pratique, après dissolution des témoins et de l'extrait dans du méthanol, nous déposons 10 µl de chaque solution (témoins et extrait) à l'aide d'une micropipette sur la plaque, préalablement activée dans une étuve à 110° c pendant 3 à 5 min, à 1 cm du bord inférieur sur la ligne de base. Chaque dépôt est séché à l'aide d'un sèche-cheveux. La plaque est ensuite mise dans la cuve contenant la phase mobile.

Quand le front du solvant arrive à 3 cm du bord supérieur de la plaque (la migration d'une seizaine de cm prend plus ou moins 1 heure), la plaque est retirée séchée et pulvérisée avec le réactif de Dragendorff jusqu'à l'apparition des spots colorés (orange).

I-2 Matériel animal

Des rats blancs femelles de la race albinos Wistar, pesant entre 170 et 235 g, provenant de l'institut Pasteur d'Alger ont été utilisées dans cette étude. Elles sont hébergées dans des cages en grille métallique, d'une longueur de 55 cm, d'une largeur de 33 cm et d'une hauteur de 19 cm.

Les animaux ont disposé d'eau du robinet et de nourriture standard (croquettes, Groupe Avicole de l'Est, ORAVIE, BP 379 route de Constantine, Oum El Bouaghi) *ad libitum*, cependant la litière est renouvelée deux fois par semaine.

Les animaux sont acclimatés aux conditions de l'expérimentation pendant une quinzaine de jours.

I-2-1 Toxicité aigue

Des rates albinos Wistar pesant entre 170 et 200 g, sont divisées en trois groupes, à raison de dix rates, où chaque animal a subi un marquage par une solution de Blue de méthylène sur une partie du corps:

- **1^{er} groupe:** représente le groupe traité qu'est sacrifié après 24 heures.
- **2^{ème} groupe:** représente le groupe traité qu'est sacrifié après 5 jours.
- **3^{ème} groupe:** représente le groupe témoin commun pour les deux groupes traités.

Les animaux sont mis à jeûne 24 heures avant le traitement et ils sont pesés juste avant le traitement par injection de l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium*.

Les rates traitées ont reçu par voie intra péritonéale (IP) la dose de 120 mg/kg ($\approx 1/3$ DL₅₀) d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* (Mahdeb., 2012), solubilisés dans l'eau physiologie (0.9 % NaCl) contenant quelques gouttes d'acide acétique. Le groupe témoin a reçu seulement de l'eau physiologie et quelques gouttes d'acide acétique. Les animaux sont observés après le traitement pour noter les signes de toxicité et tout changement dans leur comportement.

A la fin de l'expérience, les rates sont anesthésiées par inhalation de Diéthyl éther dans une cloche en verre et avant leurs sacrifices un prélèvement sanguin est effectué à partir de la veine orbitale à l'aide des tubes d'hématocrite.

Après dissection, le foie, la rate, les reins, les poumons, le cœur et le cerveau sont observés macroscopiquement *in situ*, puis prélevés et déposés dans l'eau physiologie, dégraissés, séchés par le papier filtre et pesés.

Des morceaux du foie, des reins et des cerveaux sont conservés dans une solution de formol 10 % pour l'étude histo-pathologique.

I-2-2 Toxicité subaiguë

Des rates albinos Wistar pesant entre 180 et 235 g, sont divisées en deux groupes; un groupe traité de douze rates et un groupe control de huit rates où chaque animal a subit un marquage par une solution de Blue de méthylène sur une partie de son corps.

Les animaux sont traités par les alcaloïdes commerciaux; sulfate d'atropine monohydrate et la scopolamine hydrochloride. Ces deux substances sont solubilisées dans l'eau physiologie et injectées aux animaux par voie intra-péritonéale six jours par semaine pendant 28 jours avec une dose de 10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride, au même temps le groupe control est injecté seulement par l'eau physiologie.

Les animaux des deux groupes sont pesés avant l'expérience, une fois chaque semaine pendant l'expérience et avant leurs sacrifices.

Après 28 jours, les rates sont anesthésiées, le sang est prélevé et les animaux sont sacrifiés. Les reins, le foie, les poumons, la rate, le cœur et le cerveau sont observés macroscopiquement *in situ*, ensuite prélevés, placés dans l'eau physiologie, dégraissés, séchés et pesés, le foie, le rein et le cerveau sont conservés dans le formol 10 % pour l'étude histopathologique.

I-2-3 Test de comportement- planche à trous-

A la fin de test de la toxicité aigüe et subaigüe, les rates sont soumises au test de la planche à trous. Dans ce test, on a utilisé une planche de 60 x 60 cm et de 20 cm d'hauteur, divisée en 30 carrés, percée de 16 trous de 2.5 cm de diamètre. Ce test permet d'évaluer le comportement exploratoire, l'activité locomotrice et la réaction émotionnelle des animaux (Abdoulaye., 1990; Kanyonga *et al.*, 2009).

On dépose l'animal au centre de la planche et on compte le nombre de trous explorés, le nombre de carré traversé, le nombre de toilette et le nombre de la position debout effectuée par l'animal pendant trois minutes. Après chaque utilisation, la planche est nettoyée soigneusement pour enlever les déchets et les odeurs des animaux (Fig. 11).



Fig. 11: Planche à trous pour l'étude du comportement des animaux.

I-2-4 Etude de quelques paramètres hématologiques et biochimiques sérique

Pour quantifier des paramètres hématologiques et biochimiques sériques (caractéristiques du foie et du rein), des prélèvements sanguins ont été effectués au niveau de la veine orbitale à l'aide des tubes d'hématocrite, après l'anesthésie des animaux par

inhalation de Diéthyl éther dans une cloche. Le sang a été collecté dans des tubes EDTA pour la FNS et des tubes héparines pour les paramètres biochimiques (bilan rénal et hépatique) pour chaque animal.

Les tubes héparines sont centrifugés à 2000 tours/min pendant 8 min, ensuite le surnageant (plasma) est placé dans des épendorffs afin de quantifier les paramètres biochimiques suivants: glucose, urée, créatinine, ASAT, ALAT, PAL, bilirubine directe et totale et protéines totale.

La quantification des paramètres sériques (Glucose, Créatinine, Urée, ASAT, ALAT, PAL) « BioSystems S. A. Costa Brava 30, Barcelona, Spain », bilirubine directe et totale et protéines totale « Spinreact, S. A. /S. A. U. Ctra Santa Coloma, Spain » a été fait à l'aide d'un Technicon RA-1000-USA. L'analyse des paramètres hématologiques (GR, CCMH, TCMH, HGB, GB, LPCR, PTC, IDP, VPM, PLT, HCT, IDR_a, IDR, VGM) a été effectuée à l'aide d'un Beckman coulter Médonic.

Les quantifications des paramètres sériques et hématologiques sont réalisées au niveau de laboratoire central de C.H.U de Sétif.

I-2-5 Réalisation des coupes histologiques

➤ Technique histologique

Après la fixation des fragments (des foies, reins, cerveaux) dans le formol 10 % pendant 24 heures, ils sont placés dans des cassettes en plastique numérotées selon l'échantillon déposé et mis dans l'automate. Cet appareil est équipé par 6 bacs d'alcool (déshydratation), 3 bacs de xylène (nettoyage) et 2 bacs de paraffine (solidification), dans chaque bac les cassettes restent une heure.

L'étape suivante est l'inclusion, qui consiste à enrober les fragments dans la paraffine liquide (67° c) à l'aide des moules métalliques et après refroidissement, on obtient des blocs de paraffine.

Puis les blocs sont dégrossés à 50 microns (enlever l'excès de paraffine) et coupés à 5 microns. Les coupes réalisées sont placées dans un bain d'alcool absolu et d'eau (v/v) puis dans l'eau gélatineuse sur des lames numérotées préalablement. Les lames restent une nuit dans l'étuve.

Pour la coloration, les lames sont lancées dans un appareil contenant 6 bacs de xylène (déparaffinage), 4 bacs d'alcool (hydratation), 1 bac d'eau (rinçage), 1 bac d'hématoxyline (coloration des noyaux en bleue), 1 bac d'eau (rinçage), 1 bac d'éosine (coloration du

cytoplasme en rose), 2 bacs d'eau (rinçage), 3 bacs d'alcool (déshydratation) et 3 bacs de xylène (l'éclaircissement). Dans chaque bac les lames restent 2 minutes.

Après la coloration, la lamelle est fixée sur la lame par l'Eukit (montage), immergée dans le xylène et séchée à l'air. Enfin Les lames sont prêtes à la lecture par le microscope optique.

Ces travaux ont été réalisés au niveau de laboratoire d'anatomie-pathologique de C.H.U de Sétif.

I-2-6 Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été analysés statistiquement par le test One Way ANOVA suivi de Tukey test et sont exprimés par la moyenne \pm Ecart type (ou SEM) pour la toxicité aigüe et subaigüe.

II-1 Résultats

II-1-1 Extraction des alcaloïdes totaux

L'extraction des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* par la méthode liquide - liquide, en utilisant le Soxhlet, nous a permis d'obtenir un extrait d'une couleur jaune brunâtre avec un rendement d'extraction de 0.19 ± 0.03 % (w/w).

II-1-2 Analyse qualitative des alcaloïdes totaux par CCM

La chromatographie sur couche mince a permis de séparer deux composants de l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium*. Ces composants sont apparus sous forme des spots orange après révélation par le réactif de Dragendorff. Le spot le plus important qui est migré le moins est l'atropine tandis que l'autre est la scopolamine et ceci en présence des standards (atropine sulfate monohydrate et scopolamine hydrochloride) (Fig. 12).

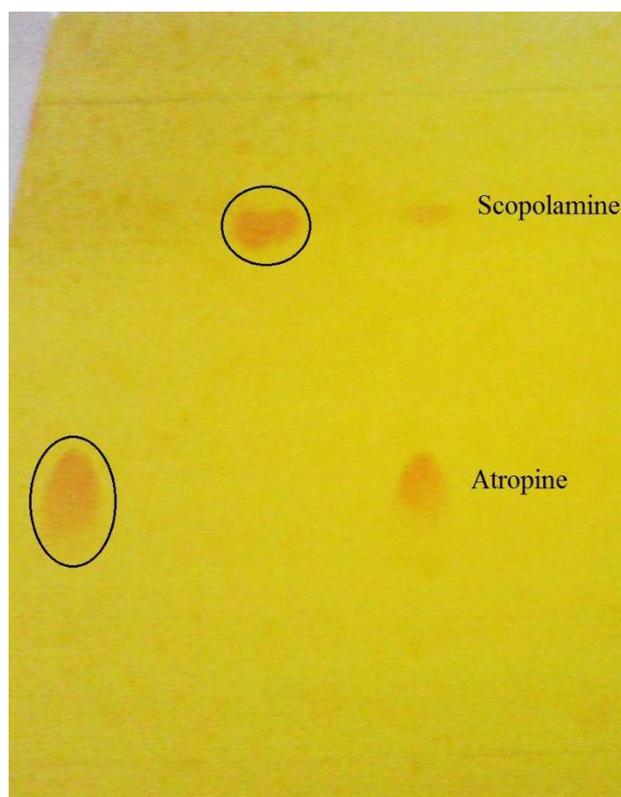


Fig. 12: Séparation des alcaloïdes tropaniques, atropine et scopolamine des graines de *Datura stramonium* L. par la chromatographie sur couche mince.

*Phase mobile: chloroforme/ méthanol/ ammoniacque: 20/78.5/1.5 (V/V/V).

*Les témoins: sulfate d'atropine monohydrate et scopolamine hydrochloride.

*Révélateur: réactif de Dragendorff.

II-1-3 Toxicité aigue

Les rates albinos Wistar traitées dans les conditions de la toxicité aigüe n'ont montré aucun signe de toxicité pendant la période de l'étude en comparaison avec les animaux témoins.

➤ L'effet sur le comportement

Les résultats de l'étude du comportement des rats femelles par le test de planche à trous sont présentés dans le tableau 4. Le comportement des animaux traités montre une diminution significative du nombre de carrés traversés au 5^{ème} jour de 63.91 % et 55.13 % par rapport au celui de groupe traité (sacrifié après 1 jour) et celui du groupe témoin respectivement. Une élévation significative de toilette chez les animaux traités (sacrifiés après 1 jour) de 225 % par rapport aux animaux témoins et une diminution significative chez les animaux traités (sacrifiés après 5 jours) de 61.53 % par rapport aux animaux traités (sacrifiés après 1 jour) ($p < 0.05$).

Tableau 4: Nombre des carrés, des trous, des positions debout et des toilettes effectués par les rats femelles témoins et traités dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L.

Groupe	Nombre Carré	Trous	Debout	Toilette
Témoin	39.900±15.609	8.600±2.413	1.200±1.687	0.800±0.632
Traité sacrifié après 1 jour	49.600±27.302	10.600±5.060	1.600±2.503	2.600*±1.838
Traité sacrifié après 5 jours	17.900*±9.315	8.100±3.784	0.1000±0.316	1.000*±1.054

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type, * différence significative $p < 0.05$.

➤ L'effet de l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* sur le poids corporel et la masse relative des rats femelles albinos Wistar

Le poids corporel des rates témoins et traitées par la dose de 120 mg/kg est présenté dans le tableau 5. On a remarqué une élévation de poids corporel des rates traitées et témoins, mais seulement une augmentation significative a été enregistrée dans le poids corporel des animaux traités au 5^{ème} jour de 4.5 % par rapport au témoin (5^{ème} jour) ($p < 0.05$). Cette augmentation est suivie par une légère élévation de gain de poids corporel (21 ± 6.146), mais n'était pas significativement différente de celui de témoin (16 ± 5.164).

Tableau 5: Le poids corporel (g) des rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aiguë par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L.

Groupe	1 ^{er} jour	5 ^{ème} jour	Le gain
Traité sacrifié après 1 jour	177.5±4.249		
Traité sacrifié après 5 jours	188±6.325	209*±8.756	21±6.146
Témoin	184±8.433	200± 9.428	16±5.164

Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type, * significativement différent, p<0.050.

Les masses relatives des organes des rates traitées et témoins sont présentées dans le tableau 6. On a noté une augmentation significative de la masse relative de foie, cœur, cerveau et de reins chez les animaux traités (sacrifiés après 1 jour) de 16.15 %, 7.90 %, 27.21 % et 51.28 % respectivement par rapport à celles du groupe témoin et une augmentation significative de la masse relative du rein des animaux traités (sacrifiés après 5 jours) de 8.62 % en comparaison avec celle des animaux témoins. On a aussi constaté une diminution significative dans la masse relative des poumons, du cerveau et des reins chez les rates traitées (sacrifiées après 5 jours) de 11.60 %, 25.04 % et 28.2 % respectivement comparée à celles des animaux traités (sacrifiés après 1 jour) (p<0.05).

Tableau 6: La masse relative des organes des rates témoins et traitées par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. et sacrifiées après 24 h et 5 jours.

Groupe	Foie	Poumons	Rate	Cœur	Cerveau	Reins
Témoin	0.0421	0.00774	0.00387	0.00329	0.00904	0.00661
	±	±	±	±	±	±
Traité sacrifié après 1 jour	0.00628	0.000850	0.000451	0.000185	0.000580	0.000244
	0.0489*	0.00819	0.00383	0.00355*	0.0115*	0.0100*
Traité sacrifié après 5 jours	±	±	±	±	±	±
	0.00333	0.000578	0.000236	0.000124	0.000548	0.000254
Témoin	0.0443	0.00724*	0.00392	0.00332	0.00862*	0.00718*
	±	±	±	±	±	±
Traité sacrifié après 5 jours	0.00268	0.000787	0.000494	0.000297	0.000509	0.000350

Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type, * significativement différent, p<0.050.

II-1-3-1 Etude des paramètres biochimiques

☛ La fonction rénale

Les paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction rénale sont présentés dans les figures 13 et 14. La concentration de la créatinine sérique des rates traitées sacrifiées

après 1 jour montre une légère élévation (10.44 %) mais n'était pas significativement différente par rapport à celle des animaux témoins, une diminution significative a été enregistrée au 5^{ème} jour de 14.19 % par rapport à celle du groupe traité sacrifié après 1 jour ($p < 0.050$) (Fig. 13), tandis que les concentrations de l'urée et de glucose n'ont enregistré aucune différence significative (Fig. 14).

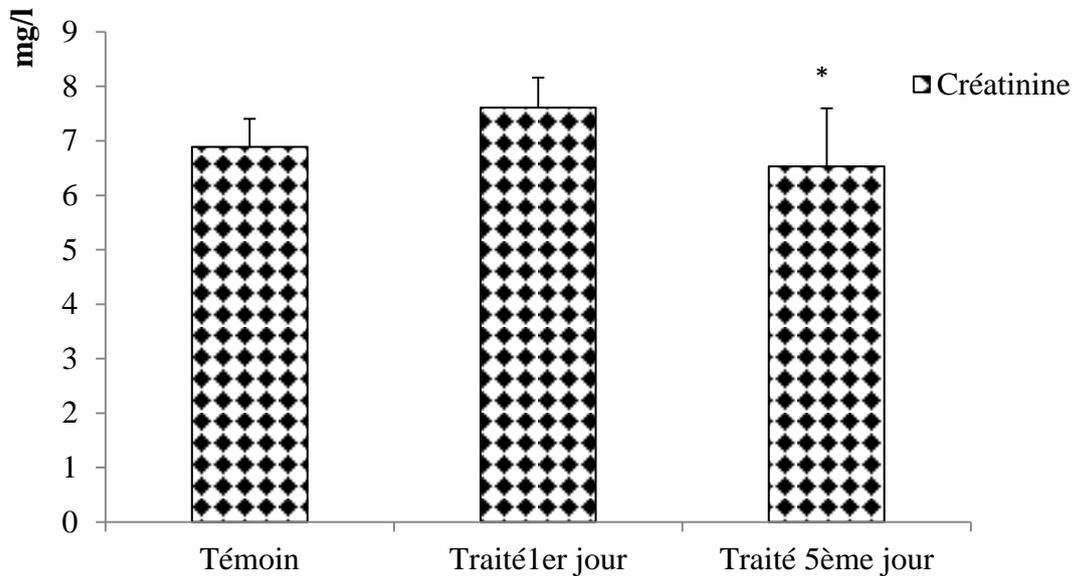


Fig. 13: Taux sérique de « la créatinine » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type, * significativement différent, $P < 0.050$.

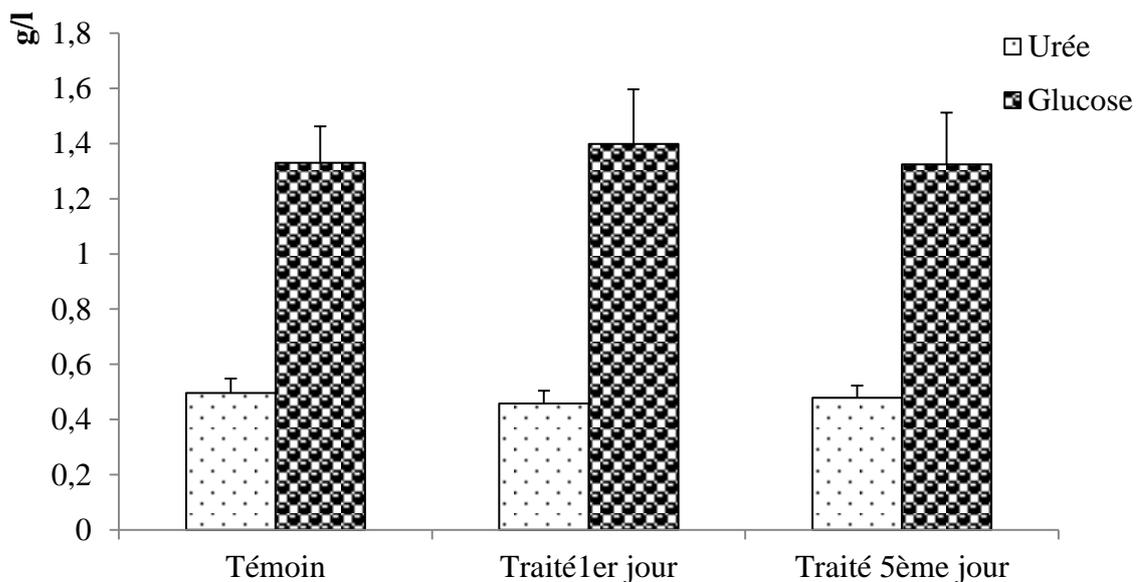


Fig. 14: Taux sérique de « urée et glucose » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type.

☛ La fonction hépatique

Les paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction hépatique sont présentés dans les figures ci-dessous. L'évaluation de l'ASAT présente une augmentation significative au 1^{er} jour de 28.18 % comparée à celle de témoin et une diminution significative au 5^{ème} jour de 19.09 % par rapport au traité sacrifié après 1 jour ($p < 0.050$) (Fig. 15). Pendant le 1^{er} jour, on a remarqué une élévation de l'activité de PAL de 19.54 % et aussi une légère diminution dans la concentration de protéines totale de 3.15 % mais n'étaient pas significativement différente par rapport à celles du groupe témoin (Fig. 16). Les valeurs de l'ALAT, de la bilirubine totale et de la bilirubine directe n'ont connu aucun changement significatif entre les différents groupes (Fig. 17).

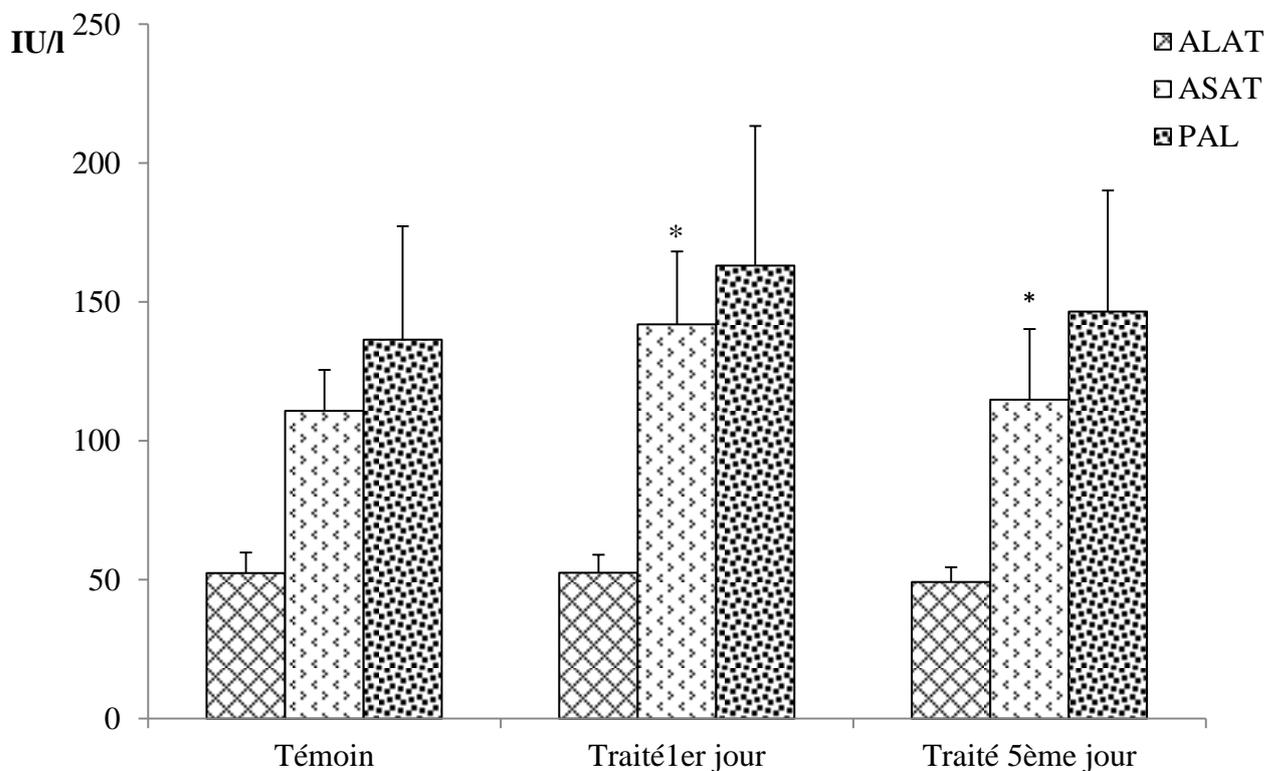


Fig. 15: Taux sérique de « ALAT, ASAT, PAL » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type, * significativement différent, $P < 0.050$.

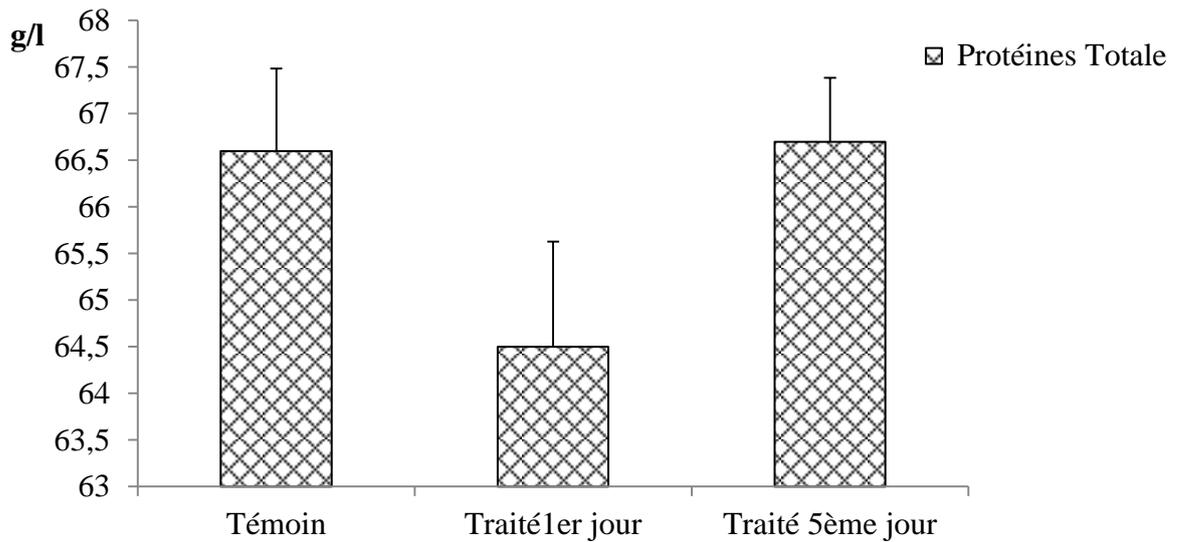


Fig. 16: Taux sérique de « protéines totale » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM.

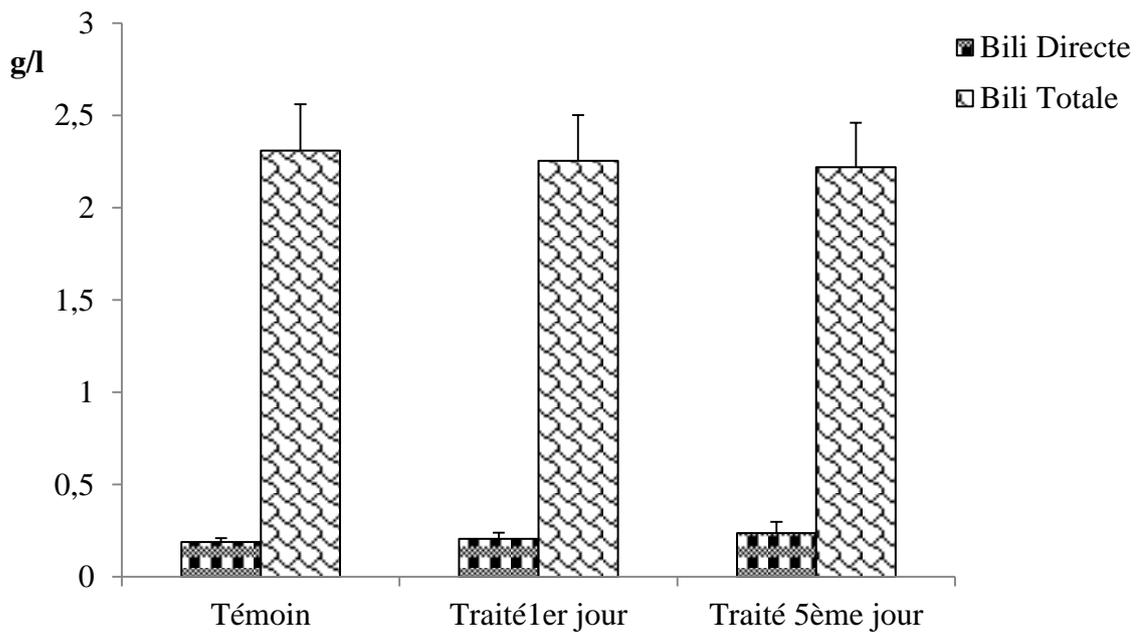


Fig. 17: Taux sérique de « bilirubine directe et totale » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type.

II-1-3-2 Etude des paramètres hématologiques

Les valeurs hématologiques sont mentionnées dans le tableau 7. Une diminution significative a été enregistrée pendant le 5^{ème} jour du nombre de GR de 6.80 % et 8.77 % et de l'HCT de 7.41 % et 9.15 % par rapport aux groupes témoin et traité sacrifié après 1 jour respectivement et une diminution de l'HGB de 6.73 % comparé au groupe traité sacrifié après 1 jour. Concernant les GB, on a enregistré une diminution significative au 1^{er} jour de 34.02 % comparés à ceux du témoin. Une élévation significative a été constatée dans IDRa et IDR % au 1^{er} jour de 5.40 % et 16.65 % respectivement et au 5^{ème} jour de 4.48 % et 15.53 % respectivement comparés au témoin. Une augmentation significative a été aussi enregistrée dans TCMH et CCMH pendant le 5^{ème} jour de 3.56 % et 4.23 % respectivement en comparaison au témoin et de 2.32 % et 2.77 % respectivement par rapport au 1^{er} jour ($p < 0.050$). Les valeurs de VGM, PLT, VPM, IDP, PTC et LPCR n'ont connu aucune différence significative.

II-1-3-3 Etude histopathologique

L'observation des coupes histologiques des reins des rates traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg a permis d'observer des congestions sanguines, quelques atrophies glomérulaires dans les deux groupes traités (sacrifiés après 1 jour et 5 jours) et des nécroses tubulaires localisées chez les animaux traités le 1^{er} jour par rapport aux animaux témoins (Fig. 18).

Les coupes histologiques des foies des rates traitées, ont permis de constater la conservation de la structure architecturale des lobes hépatiques, néanmoins des congestions sanguines sont observées chez les animaux traités par rapport aux témoins (Fig. 19).

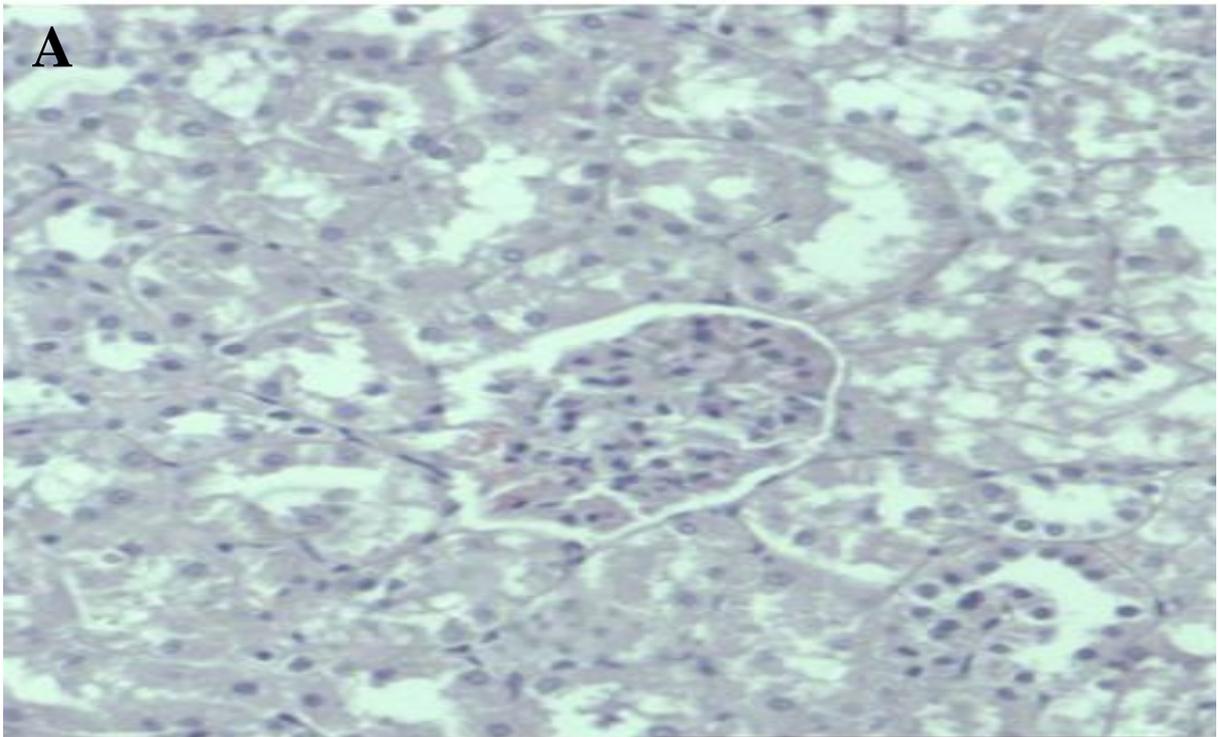
Les coupes histologiques des cerveaux des rates traitées ont permis d'observer quelques foyers de nécrose chez les animaux traités (sacrifiés après 1 jour) et des œdèmes péri-vasculaires chez les deux groupes traités (sacrifiés après 1 jour et 5 jours) comparées à celles des animaux témoins (Fig. 20).

II- Résultat et discussion

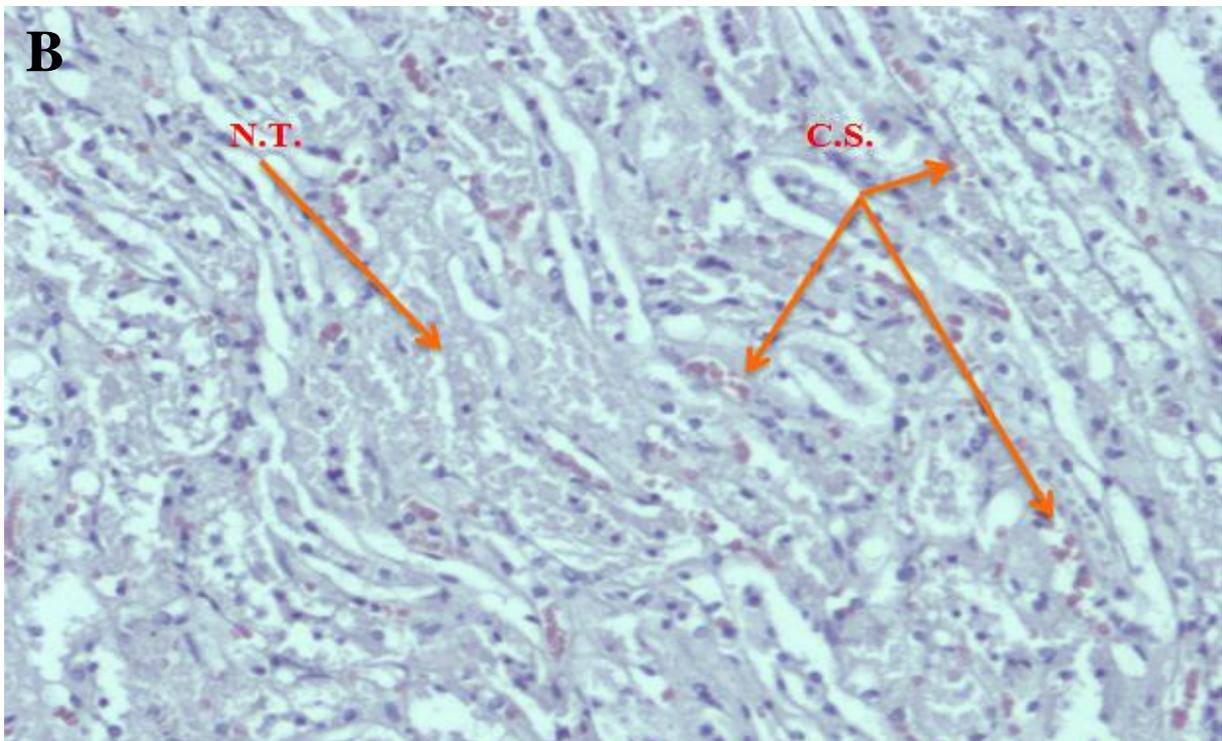
Tableau 7: Valeurs des paramètres hématologiques des rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L.

Groupe	GR 10 ⁶ /mm ³	VGM Um ³	IDR %	IDRa Um ³	HCT %	PLT 10 ³ /mm ³	VPM Um ³	IDP Um ³	PTC %	LPCR %	GB 10 ³ /mm ³	HGB g/dl	TCMH Pg	CCMH Pg
Témoin	8.274	51.960	13.390	34.810	43.00	530.556	6.780	8.850	0.343	10.250	9.260	15.16	18.250	35.150
	± 0.324	± 0.943	± 0.695	± 1.044	± 1.575	± 63.840	± 0.374	± 0.536	± 0.0633	± 2.668	± 3.370	± 0.560	± 0.389	± 0.414
Sacrifié après 1 jour	8.452	51.800	15.620*	36.690*	43.820	588.556	6.780	8.760	0.382	9.910	6.110*	15.61	18.470	35.650
	± 0.247	± 0.953	± 0.822	± 1.395	± 1.305	± 51.983	± 0.123	± 0.217	± 0.0569	± 1.170	± 1.456	± 0.436	± 0.386	± 0.357
Sacrifié après 5 jours	7.711*	51.610	15.470*	36.370*	39.810*	522.667	6.880	8.880	0.371	10.520	8.180	14.56*	18.900*	36.640*
	± 0.361	± 1.175	± 0.807	± 1.427	± 2.341	± 67.480	± 0.225	± 0.333	± 0.0623	± 1.516	± 1.816	± 0.657	± 0.200	± 0.763

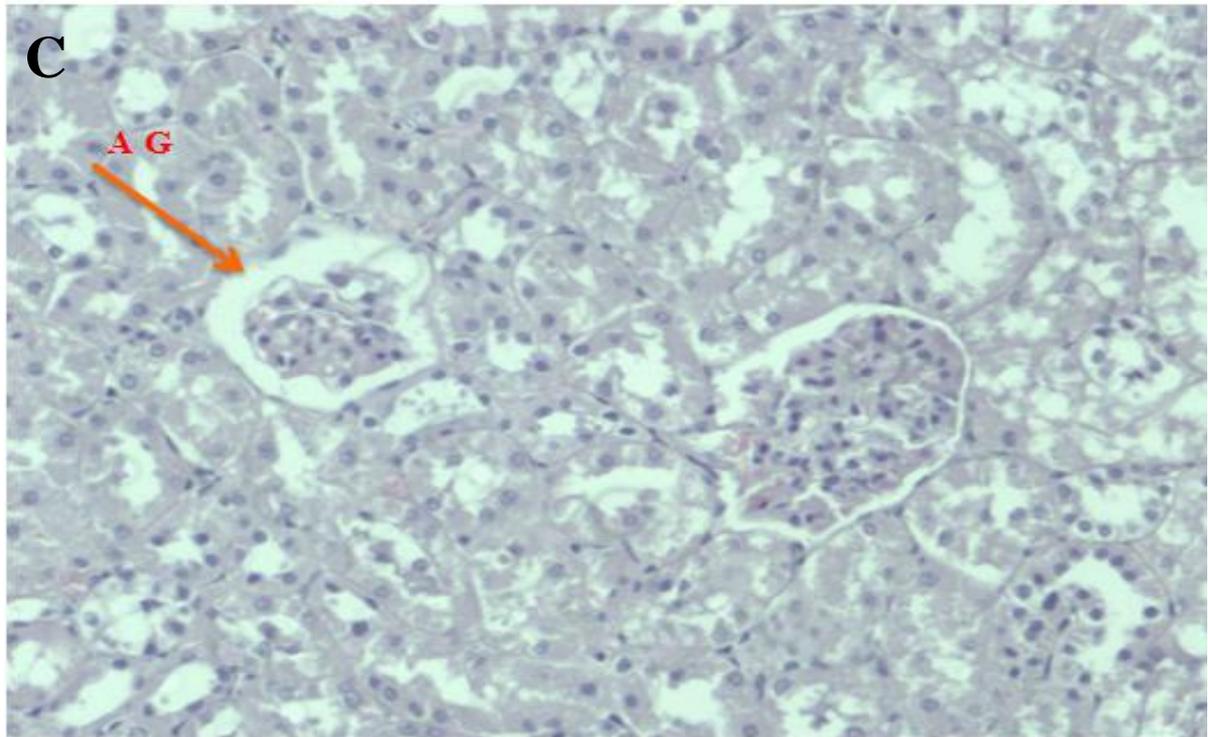
Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type, * significativement différent, p<0.050.



(Gx200)

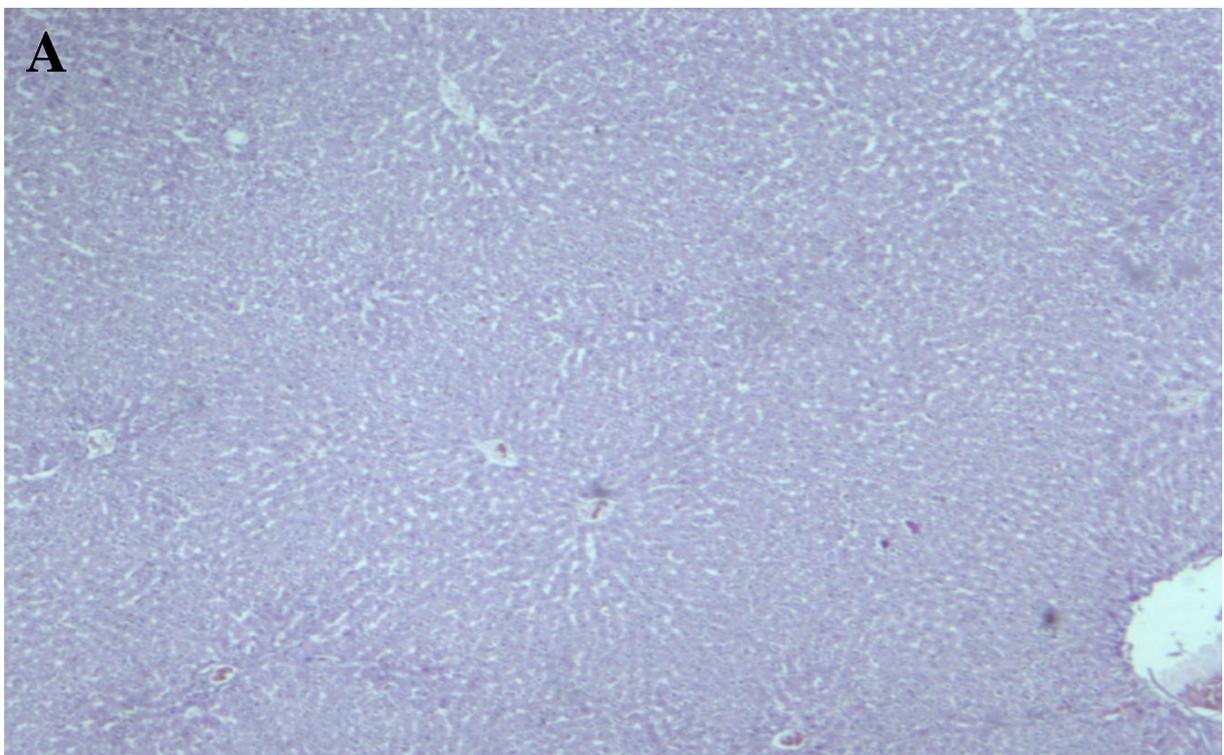


(Gx200)

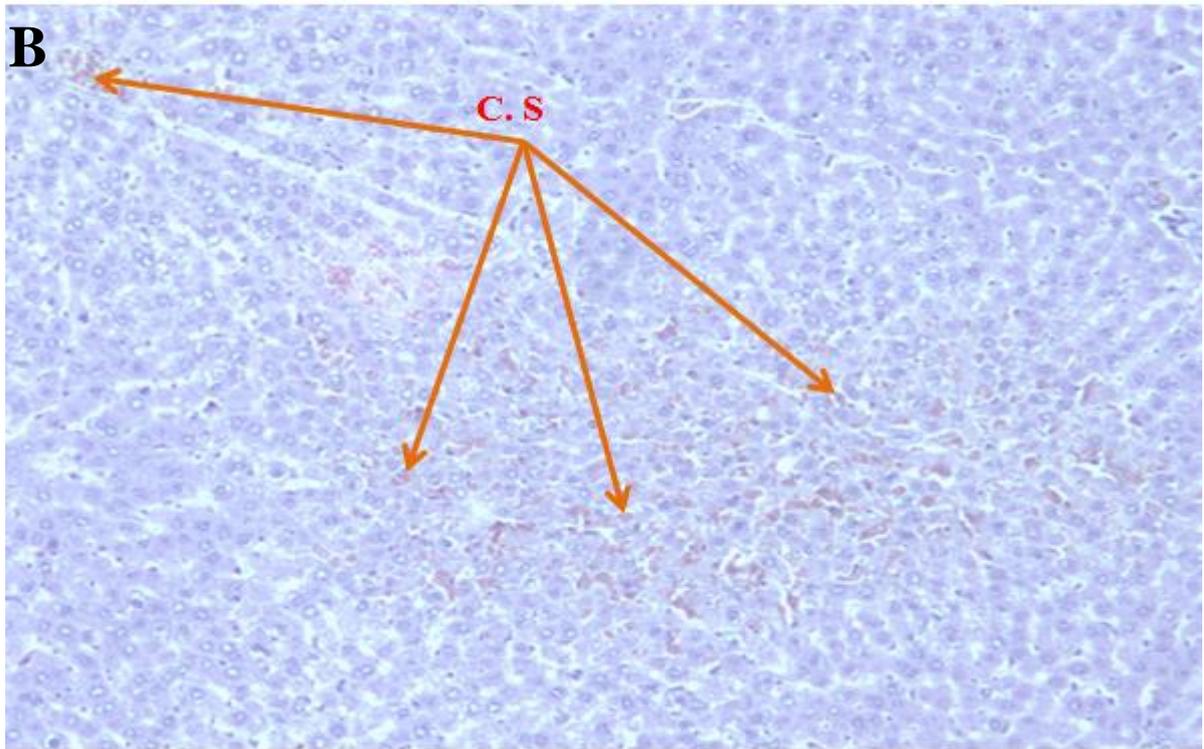


(Gx200)

Fig. 18: Coupes histologiques de tissu rénale des rates témoins (A) et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg. (B): zone médullaire, C.S.: congestion sanguine, N.T.: nécrose tubulaire. (C): zone corticale, A. G.: atrophie glomérulaire. Coloration (H & E).

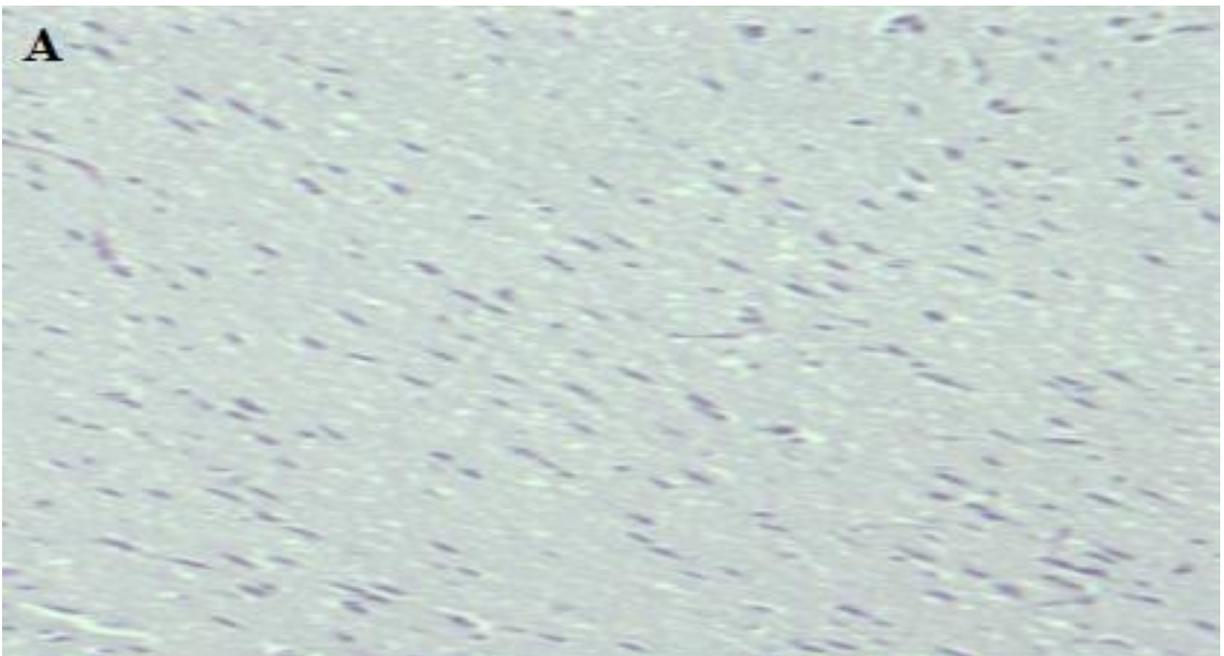


(Gx100)



(Gx100)

Fig. 19: Coupes histologiques de tissu hépatique des rates témoins (**A**) et traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg (**B**), C. S.: congestion sanguine. Coloration (H & E).



(Gx100)



Fig. 20: Coupes histologiques de tissu cérébrale des rates témoins (A) et traitées dans les conditions de la toxicité aiguë par la dose de 120 mg/kg (B) et (C): (Œdème péri-vasculaire et foyer de nécrose). Coloration (H & E).

II-1-4 Toxicité subaigüe

Les rates albinos Wistar traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe n'ont montré aucun signe de toxicité pendant 28 jours d'observation.

➤ L'effet sur le comportement

Les résultats du comportement des rates traitées et témoins sont présentés dans le tableau 8. On a enregistré une élévation significative du nombre de toilette effectué par les rates traitées de 273.28 % comparé à celui du groupe témoin ($p < 0.050$), tandis que l'exploration des trous, la position debout et le parcours des carrés de la planche à trous par les animaux traités n'ont montré aucune différence significative par rapport à ceux du groupe témoin.

Tableau 8: Nombre des carrés, des trous, des positions debout et des toilettes effectués par les rats femelles témoins et traités dans les conditions de la toxicité subaigüe par les doses de 10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg scopolamine hydrochloride.

Groupe	Nombre	Carré	Trous	Toilette	Position debout
Témoin		29.750 ±16.158	7.625±5.317	0.625± 0.916	0.875±1.808
Traité		24.833 ±13.704	6.917±4.010	2.333*±1.969	1.333±2.535

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type, * significativement différent, $P < 0.050$.

➤ L'effet des alcaloïdes commerciaux (sulfate d'atropine monohydrate et la scopolamine hydrochloride) sur le poids corporel et la masse relative des rats femelles albinos Wistar

L'évolution de poids corporel des rates traitées et témoins est présentée dans la figure 21. Une évolution normale a été remarquée dans les deux groupes avec une légère diminution de poids corporel chez le groupe traité à la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine de 6.07 % et 6.70 % respectivement en comparaison avec le groupe témoin. Aucune différence significative n'a été notée dans l'évolution corporelle des rates traitées comparée à celle du groupe témoin.

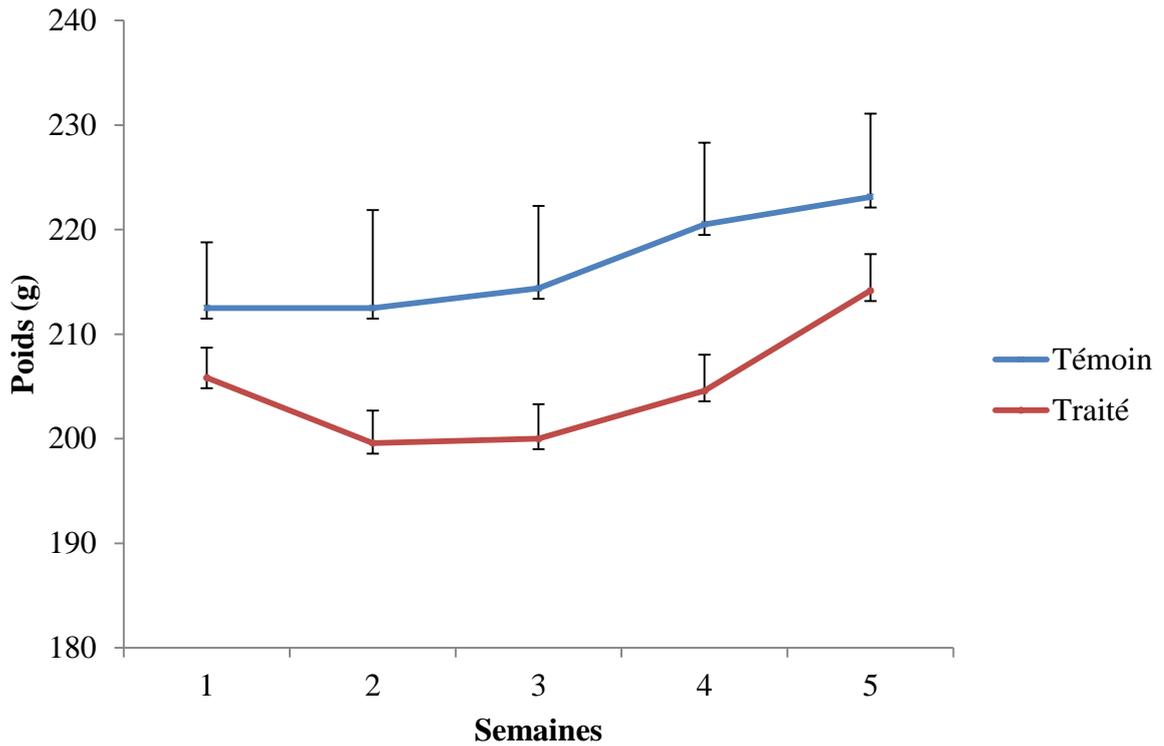


Fig. 21: L'évolution de poids corporel (g) des rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaiguë par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride. Les valeurs sont présentées en moyenne \pm SEM.

Les masses relatives des organes des rates témoins et traitées sont présentées dans le tableau 9. Aucune différence significative n'a été constatée dans les masses relatives des organes des rates traitées comparées à celles du groupe témoin.

Tableau 9: La masse relative des organes des rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaiguë par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.

Groupe	Foie	Poumons	Rate	Cœur	Rein	Cerveau
Témoin	0.0394	0.00744	0.00354	0.00323	0.00679	0.00829
	\pm 0.00295	\pm 0.000756	\pm 0.000351	\pm 0.000360	\pm 0.000288	\pm 0.000321
Traité	0.0390	0.00723	0.00386	0.00334	0.00681	0.00823
	\pm 0.00321	\pm 0.000828	\pm 0.000435	\pm 0.000171	\pm 0.000514	\pm 0.000384

Les valeurs sont présentées en moyenne \pm écart type.

II-1-4-1 Etude des paramètres biochimiques

☛ La fonction rénale

Les paramètres sériques de l'évaluation de la fonction rénale sont présentés dans les figures ci-dessous. La quantification de la créatinine révèle une augmentation significative de 28.34 % chez les animaux traités ($p < 0.050$) (Fig. 22), pendant que l'urée et le glucose n'ont montré aucune différence significative par rapport aux témoins (Fig. 23).

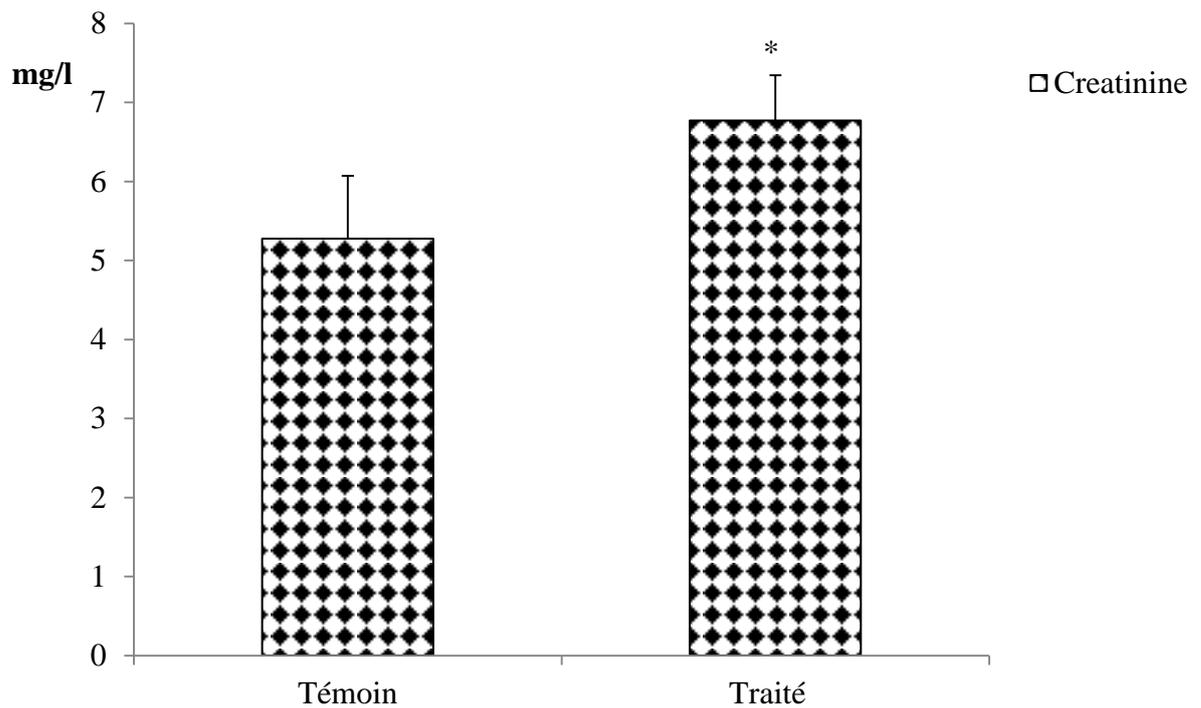


Fig. 22: Taux sérique de « créatinine » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride. Les valeurs sont présentées en moyenne \pm écart type, * significativement différent, $p < 0.050$.

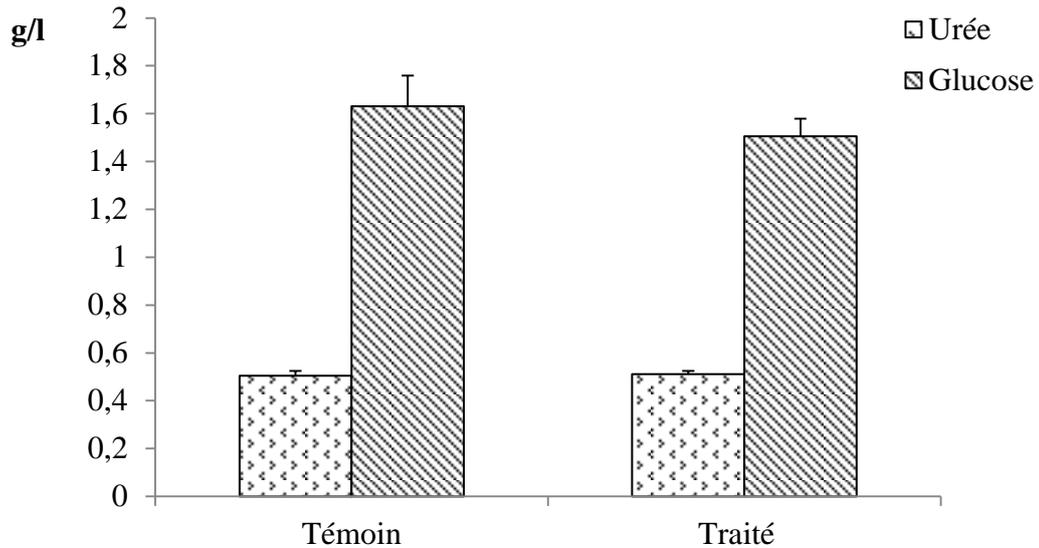


Fig. 23: Taux sériques de « urée et glucose » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d’atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride. Les valeurs sont présentées en moyenne \pm SEM.

• La fonction hépatique

Les paramètres biochimiques de l’évaluation de la fonction hépatique sont affichés dans les figures ci-dessous. Aucune différence significative n’a été enregistrée dans l’ASAT, ALAT et PAL, dans protéines totale et dans la bilirubine directe et totale comparées aux valeurs des animaux témoins (Fig. 24, 25, 26).

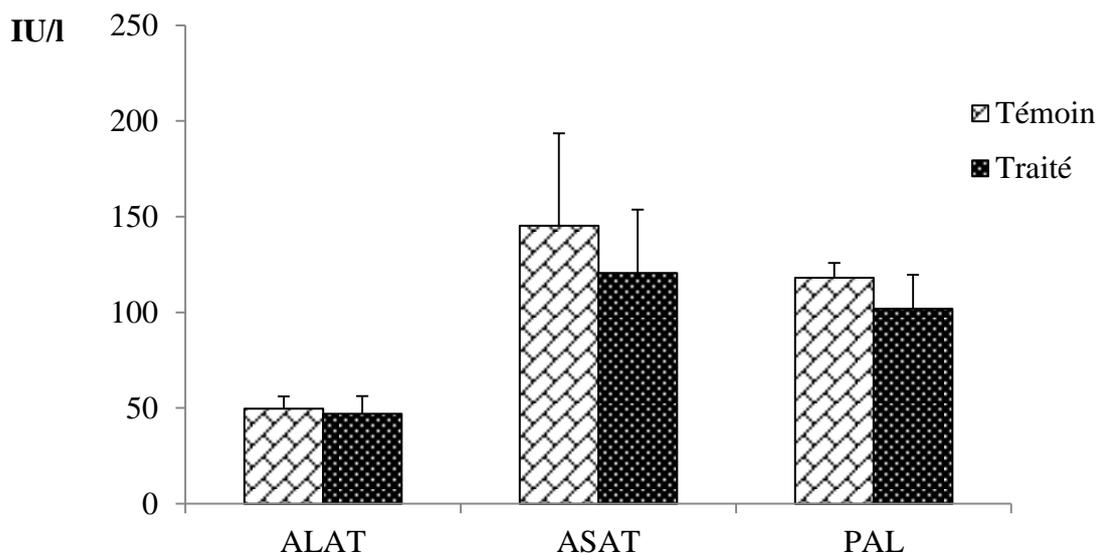


Fig. 24: Taux sérique de « ALAT, ASAT et PAL » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d’atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride. Les valeurs sont présentées en moyenne \pm écart type.

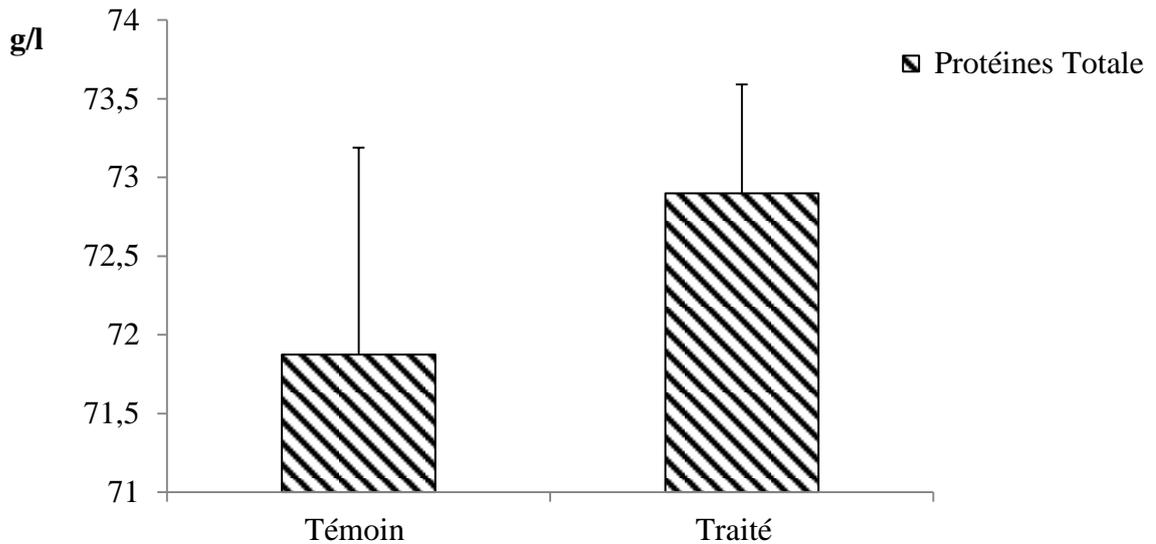


Fig. 25: Taux sérique de « protéines totale» du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d’atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride. Les valeurs sont présentées en moyenne \pm SEM.

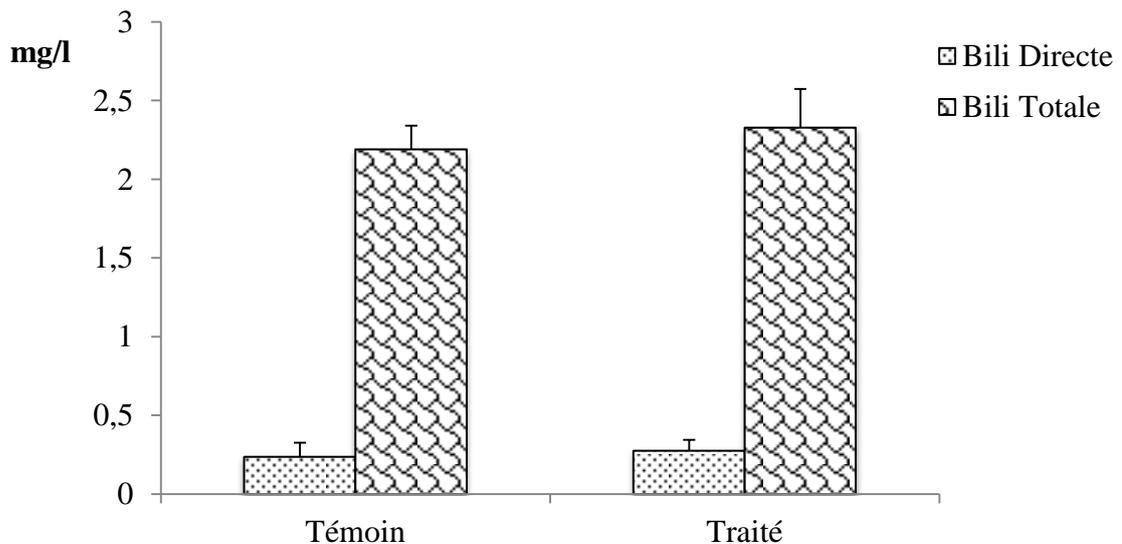


Fig. 26: Taux sérique de « bilirubine directe et totale » du rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d’atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride. Les valeurs sont présentées en moyenne \pm écart type.

II-1-4-2 Etude des paramètres hématologiques

Les valeurs des différents paramètres hématologiques sont résumées dans le tableau ci-dessous. Aucune différence significative n’a été enregistrée dans les valeurs de GR, HGB, HCT, GB, PLT, VGM, IDR %, IDRa, VPM, IDP, PTC, LPCR, TCMH et CCMH du groupe traité comparées à celles du groupe témoin.

II-1-4-3 Etude histopathologique

L'observation des coupes histologiques des reins des rates traitées dans les conditions de la toxicité subaiguë par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride) a permis d'observer l'existence de quelques atrophies glomérulaires localisées par rapport aux animaux témoins (Fig. 27).

Tandis que les coupes histologiques des foies des rates traitées ont révélé l'existence de congestions sanguines par rapport aux animaux témoins, avec conservation de l'architecture lobulaire hépatique (Fig. 28).

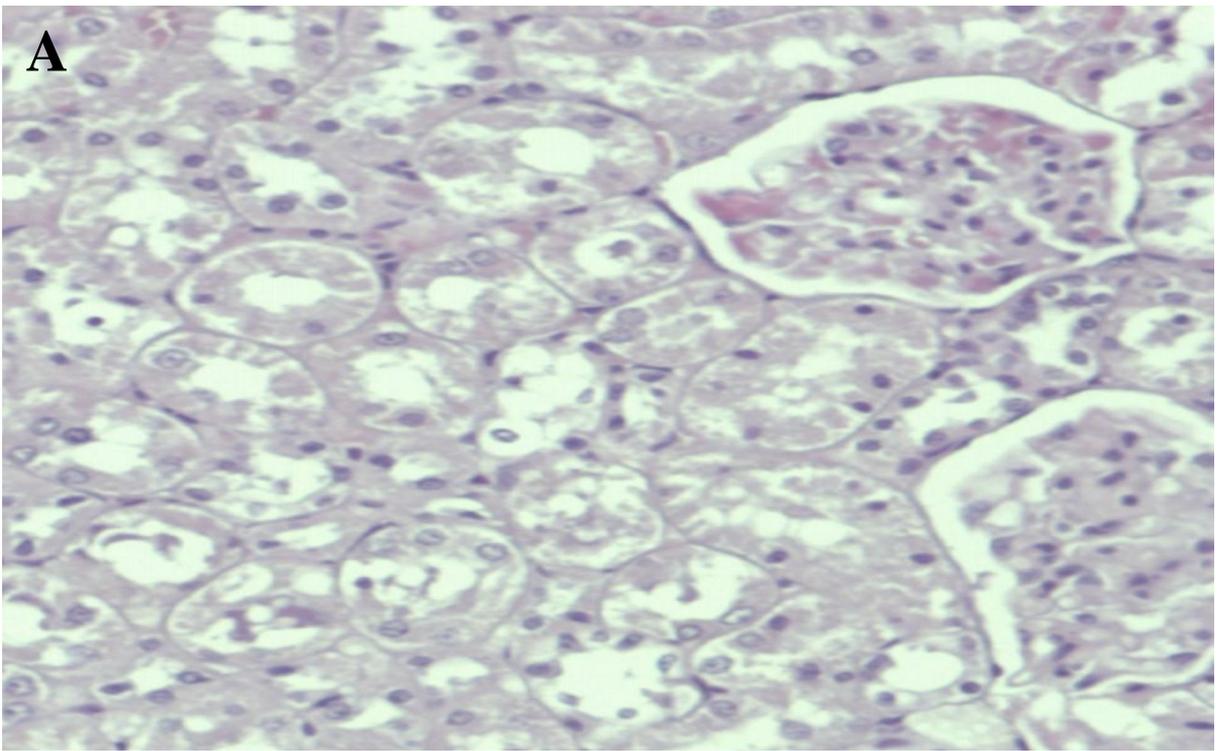
Les coupes histologiques des cerveaux des rates traitées a permis d'observer des cellules neuronales à cytoplasme clarifié parfois micro-vacuolisé localisées (Fig. 29).

II- Résultat et discussion

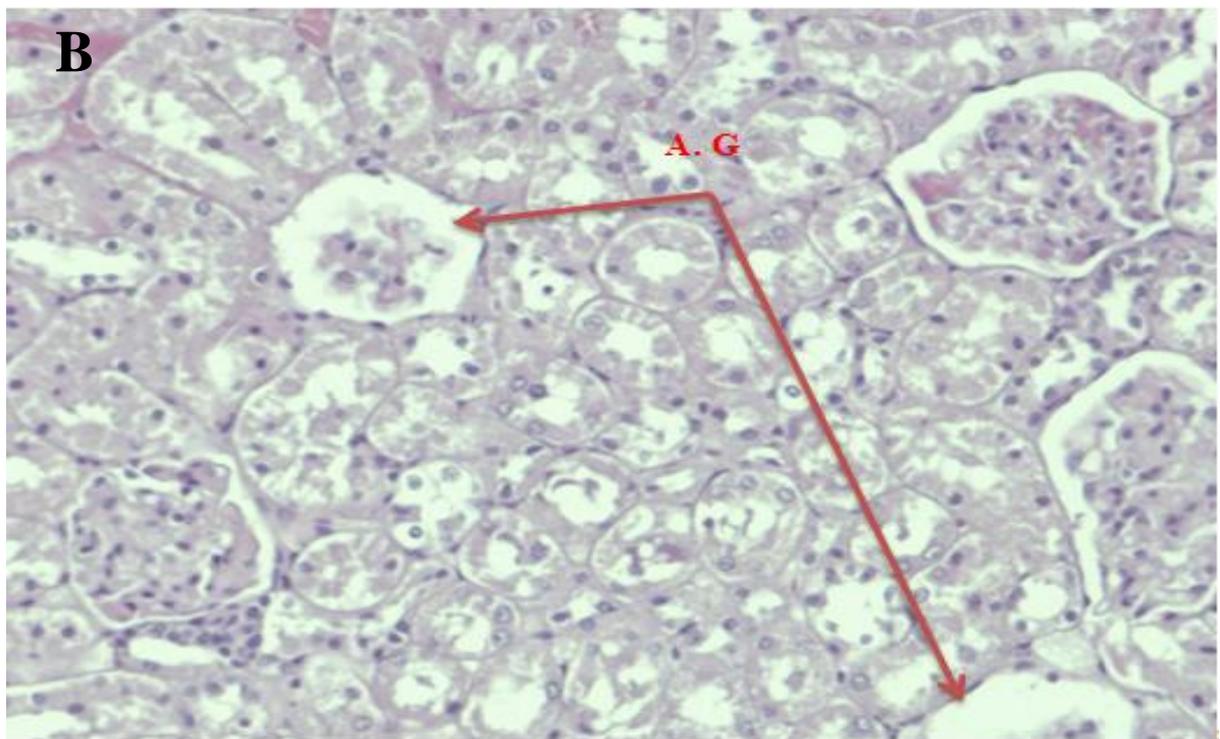
Tableau 10. Valeurs des paramètres hématologiques des rates témoins et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par 10.5 mg/kg de sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride.

Groupe	GR 10 ⁶ /mm ³	VGM Um ³	IDR %	IDRa Um ³	HCT %	PLT 10 ³ /mm ³	VPM Um ³	IDP Um ³	PTC %	LPCR %	GB 10 ³ /mm ³	HGB g/dl	TCMH Pg	CCMH Pg
Témoin	8.179	51.35	15.250	36.00	42.000	518.375	6.950	9.125	0.358	11.387	8.688	15.363	18.788	36.625
	± 0.237	± 2.687	± 1.281	± 1.631	± 1.741	± 73.069	± 0.239	± 0.399	± 0.0552	± 1.775	± 1.759	± 0.573	± 0.671	± 1.240
Traité	8.207	51.422	15.410	35.990	41.920	560.200	6.780	8.820	0.377	10.120	7.600	15.120	18.490	36.120
	± 0.603	± 1.516	± 2.127	± 1.377	± 2.364	± 84.063	± 0.270	± 0.385	± 0.0517	± 1.838	± 1.885	± 0.843	± 0.425	± 1.027

Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type.

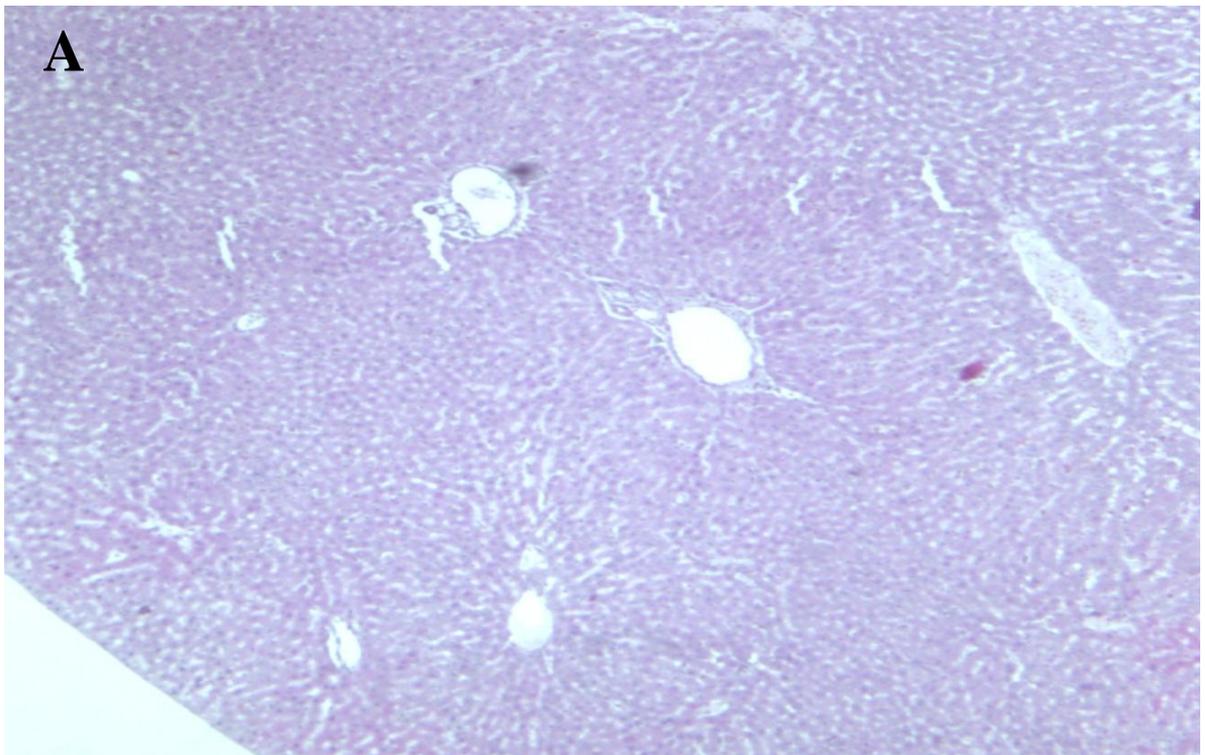


(Gx200)

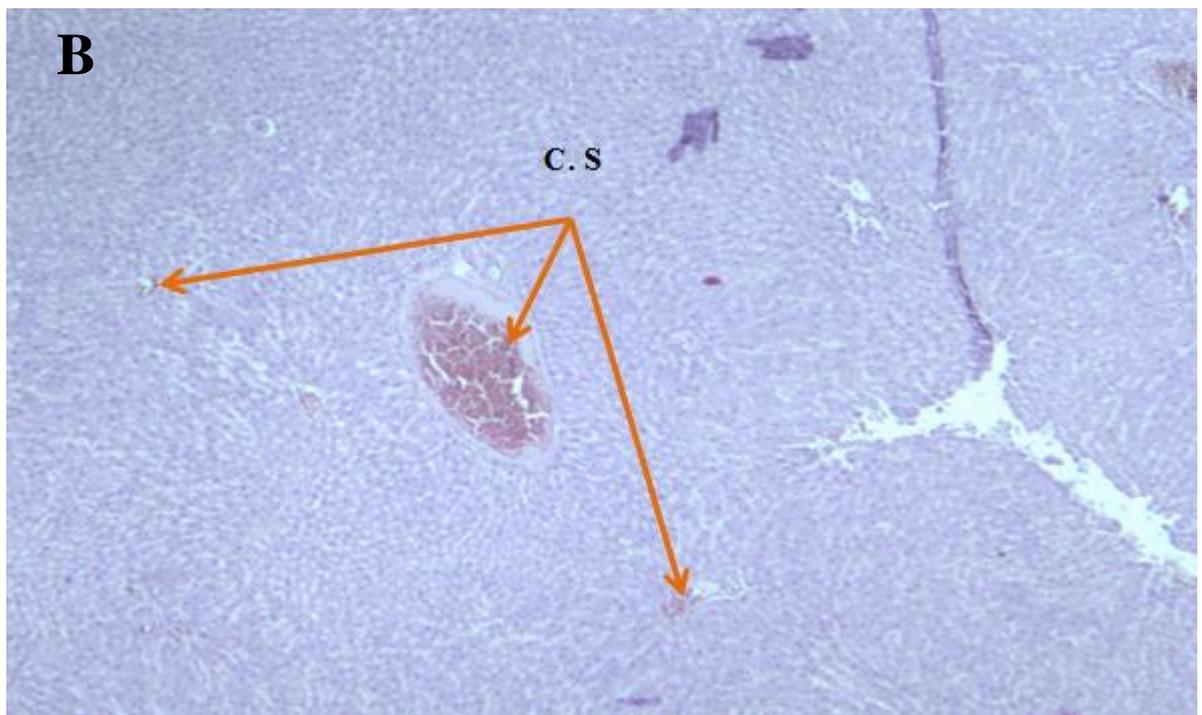


(Gx200)

Fig. 27: Coupes histologiques de tissu rénale des rates témoins (A) et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride) (B) A. G.: atrophie glomérulaire. Coloration (H & E).



(Gx100)



(Gx100)

Fig. 28: Coupes histologiques de tissu hépatique des rates témoins (A) et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride) (B), C. S.: congestion sanguine. Coloration (H & E).

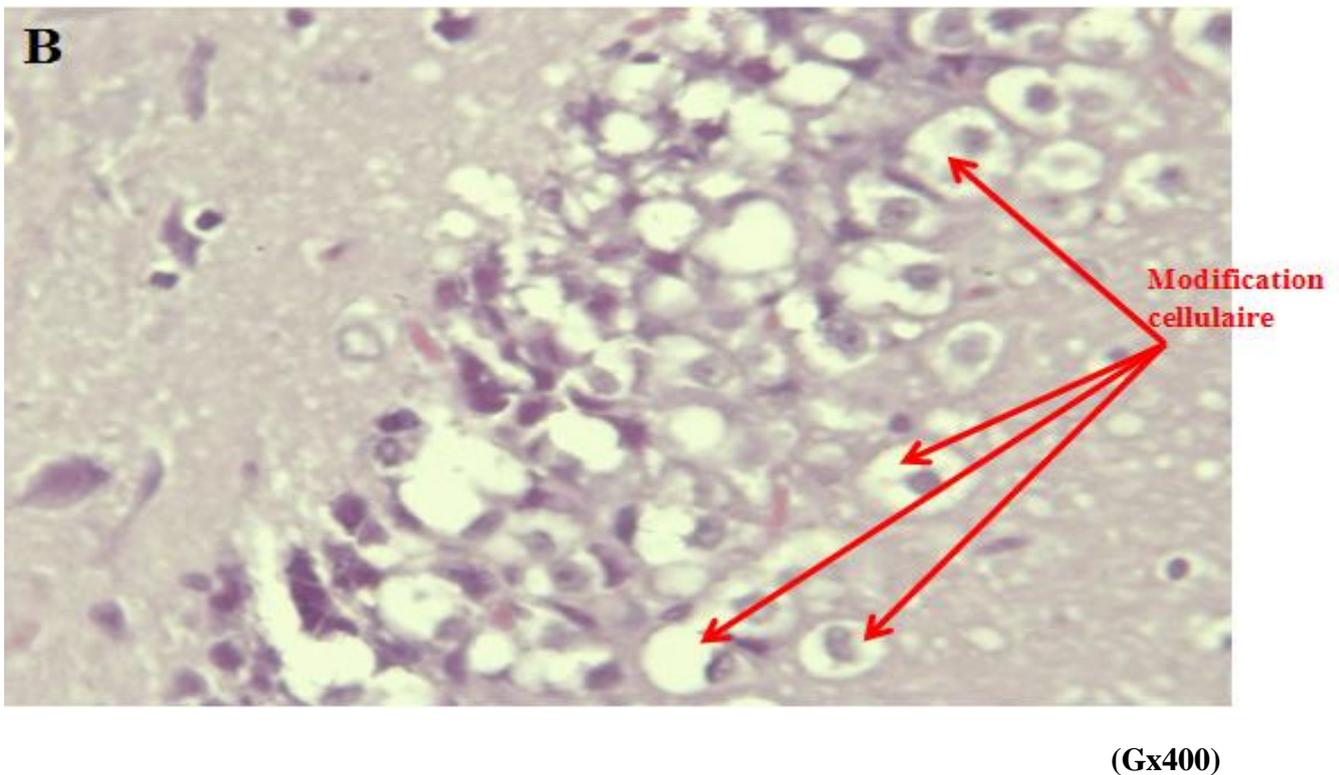
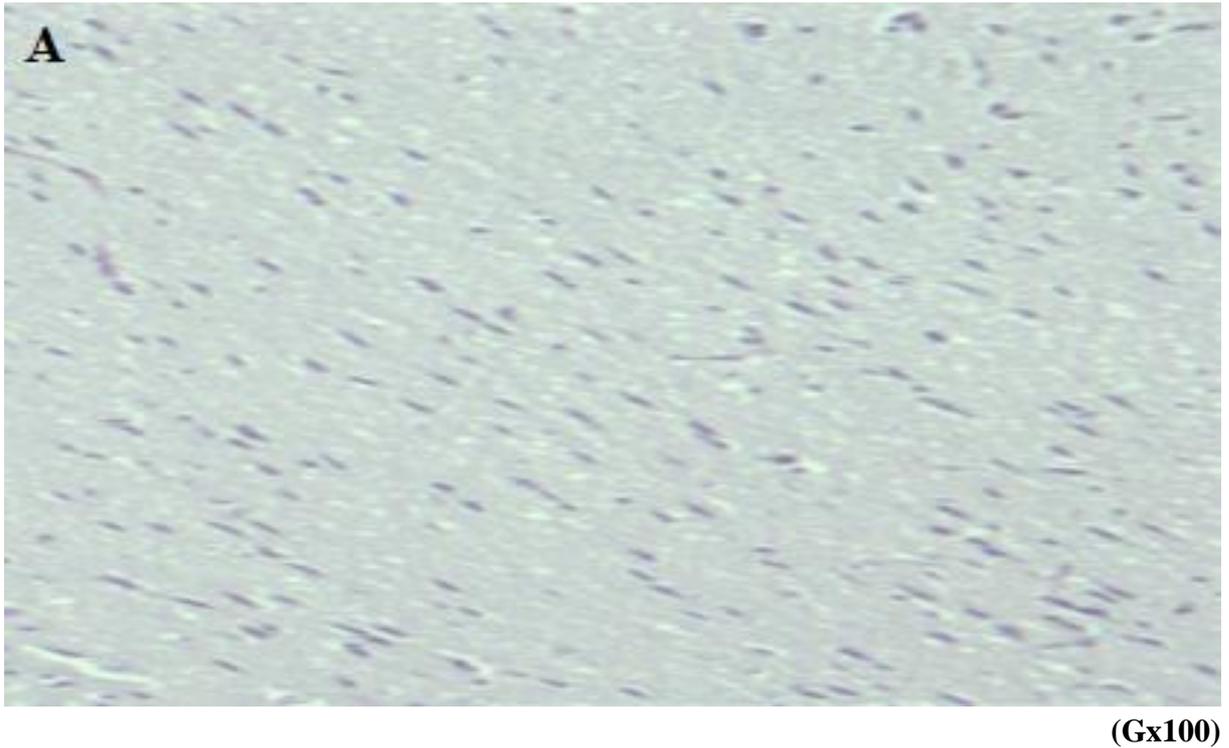


Fig. 29: Coupes histologiques de tissu cérébrale des rates témoins (A) et traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride) (B) modification cellulaire. Coloration (H & E).

II-2 Discussion

La plante *Datura stramonium* utilisée dans cette étude est identifiée sur la base des données descriptives de ses caractéristiques morphologiques selon Beauquesne *et al* (1980), Fournier (1999) et Reynaud (2002). Cette plante de la famille des solanacées est largement distribuée, facilement accessible et connue pour ses propriétés pharmacologiques antiasthmatique, sédatives et antirhumatismal (Devi *et al.*, 2012; Gaire et Subedi., 2013), mais aussi pour ses propriétés toxique, surtout hallucinogènes (Djibo et Bouzou., 2000). La toxicité de *Datura stramonium* est due à la présence des alcaloïdes tropaniques majoritaires l'atropine et la scopolamine (Diker *et al.*, 2007; Tovar *et al.*, 2009; Bouziri *et al.*, 2011).

La teneur en alcaloïdes varie en fonction de la partie de la plante, de son stade de développement, du lieu où elle pousse et de la période de récolte (Desachy *et al.*, 1997; Marc *et al.*, 2007; Chollet *et al.*, 2010). L'extraction des alcaloïdes totaux des graines a permis d'obtenir un rendement faible d'environ 0.2 %, mais légèrement supérieur à celui de Mahdeb (2012), cette différence est probablement due aux conditions de l'environnement où elle a poussée. Ce rendement est en accord avec les données bibliographiques de Miraldi *et al.*, (2001).

L'analyse de l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. par CCM sur gel de silice a permis de mettre en évidence la présence des alcaloïdes majoritaires correspondant à l'atropine, dont le spot est clairement plus important que l'autre et la scopolamine dont le spot est moins important que celui de l'atropine. Ce résultat est compatible avec les données bibliographiques de Iranbakhsh *et al.*, (2006).

Pour évaluer l'effet toxique d'une substance, on doit vérifier l'évolution du poids corporel, la prise de nourriture et les comportements généraux parce qu'ils sont les premiers signes de toxicité (Mbaka *et al.*, 2010; Almança., *et al.*, 2011; Panunto *et al.*, 2011). Le poids corporel des rates traitées dans les conditions de la toxicité aigüe par la dose de 120 mg/kg a montré une augmentation significative au 5^{ème} jour avec une légère élévation de gain de poids corporel. Cette hausse du poids pourrait être liée à une stimulation de l'appétit des animaux par l'extrait et qui aurait pour conséquence une augmentation de leur consommation de nourriture (Gome *et al.*, 2011). Au regard aux données bibliographiques de Bonnier (1990), les graines de cette plante sont utilisées pour engraisser certains animaux. Nos résultats sont en concordance avec celui de Bouzidi *et al.*, (2011) sur des rats traités dans les conditions de la toxicité aigüe par les alcaloïdes totaux (100 mg/kg) de cette plante.

Généralement, les altérations de la masse relative des organes reflètent la toxicité après l'exposition à une substance toxique, le cœur, le foie, les reins, la rate et les poumons sont les premiers organes affectés par la réaction métabolique provoquée par le toxique (Jothy *et al.*, 2011). Les masses relatives du foie, du cœur, du cerveau et des reins ont montré une augmentation significative au 1^{er} jour, ce qui est due probablement à la forte dose (qui a touché presque tous les organes) (Antov *et al.*, 1991). Une évolution positive des différents organes à l'exception du rein est observée au 5^{ème} jour. Ce résultat est en accord avec celui d'Allouni (2010), qui a constaté une élévation significative de la masse relative de rein au 1^{er} et 5^{ème} jour chez des rats traités dans les conditions de la toxicité aiguë par les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* avec la dose de 100 mg/kg.

Le système hématopoïétique est l'une des cibles les plus exposées aux substances toxiques. Il est aussi un marqueur important du statut physiologique et pathologique chez l'homme et l'animal (Almança., *et al.*, 2011; Muthuraman et Singh., 2012; Sujith *et al.*, 2012). L'étude des paramètres hématologiques montre une diminution significative dans GR, HCT et HGB au 5^{ème} jour, ce qui pourrait suggérer l'effet hémolytique direct des alcaloïdes sur les érythrocytes (Mahdeb., 2012); ces résultats sont similaires à ceux de Mahdeb *et al.*, (2012) chez des rates traitées par les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* avec la dose de 100 mg/kg. Une diminution significative de GB au 1^{er} jour, qui concorde avec celui de Diker *et al.*, (2007) dans leur étude sur une personne hospitalisée après avoir consommée du thé à base de *Datura*. Une augmentation significative de TCMH et CCMH pendant le 5^{ème} jour, des résultats similaires ont été trouvés par Allouni (2010) dans son étude de la toxicité aiguë des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. sur les rats. On a aussi enregistré une augmentation significative dans IDRa et IDR % au 1^{er} jour et 5^{ème} jour.

Il est évident que le signe des dommages hépatiques est la fuite d'enzyme cellulaire dans le plasma. Quand la membrane plasmique des hépatocytes est endommagée, une variété d'enzymes normalement situés dans le cytosol est libérée dans le sang, leurs évaluation dans le sérum est un marqueur utile pour l'ampleur et le type de dommages hépatocellulaires (Kumar *et al.*, 2004). Les transaminases (ALAT et ASAT) sont des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules, l'augmentation de leurs taux sérique reflète une lésion cellulaire, en particulier au niveau hépatique (Lazare *et al.*, 2011). L'augmentation de la bilirubine est associée à diverses fonctions de foie, une petite élévation de sa concentration sérique est un indicateur important des dommages de foie chez des animaux de laboratoire ou pourrait être un signe d'obstruction des canaux biliaires (Hor *et al.*, 2012), ainsi qu'une probabilité d'une hyper hémolyse (Atsamo *et al.*, 2011). En outre la

diminution du taux des protéines sériques reflète des dommages chroniques dans les hépatocytes (Gad *et al.*, 2013). Une augmentation significative de l'ASAT a été enregistrée au 1^{er} jour et qui se normalise au 5^{ème} jour. Des résultats similaires ont été trouvés par Mahdeb (2012), qui a noté aussi une augmentation significative de l'ASAT au 1^{er} jour et qui est normalisé au 5^{ème} jour, cela pourrait être expliquée par une toxicité induite par les alcaloïdes majoritaires des graines de *Datura stramonium* aux premières heures, puis ils sont métabolisés dans le foie pendant le 1^{er} jour (Ertekin *et al.*, 2005), cette métabolisation et l'élimination rapide des alcaloïdes et de ses métabolites expliquent le rétablissement des rates au 5^{ème} jour (Hardman *et al.*, 1998). Les coupes histologiques du foie des animaux traités n'ont montré aucun changement notable dans la structure du foie sauf des congestions sanguines qui pourraient être responsables de l'augmentation de la masse relative du foie au 1^{er} jour. Cela concorde avec les travaux de Bouzidi *et al.*, (2011) qui n'ont montré aucun changement de la structure du foie chez des rats traités dans les conditions de la toxicité aigüe par les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* avec la dose de 100 mg/kg.

La fonction rénale est évaluée par le dosage sérique ou urinaire de l'urée, créatinine et les électrolytes. L'élévation de la créatinine sérique est un bon indicateur de la fonction rénale (Atsamo *et al.*, 2011). On a enregistré une diminution significative dans la concentration de la créatinine au 5^{ème} jour, après une légère élévation de sa concentration pendant le 1^{er} jour. Cela peut être expliquée par la métabolisation et l'élimination rapide des alcaloïdes et ses métabolites par les rates (Hardman *et al.*, 1998). L'atrophie glomérulaire et la nécrose tubulaire localisées sont probablement responsables de l'élévation légère du taux de la créatinine au 1^{er} jour. Ce résultat est en accord avec celui d'Adekomi *et al.*, (2011) dans leur étude sur des rats exposés à une fumigation de feuilles de *Datura stramonium* pendant 7 jour, ou ils ont observé une atrophie glomérulaire et des nécroses au niveau des tubules contournés proximaux. L'augmentation de la masse relative de rein avec l'existence de quelques atrophies glomérulaires au 5^{ème} jour indiquent que le rein n'a pas complètement récupéré malgré que la créatinine reste basse.

La compréhension des effets des alcaloïdes totaux de cette plante sur le système nerveux central passe par l'observant des comportements des animaux. Le test de la planche à trous est un modèle expérimental pour l'évaluation de l'exploration, l'inquiétude et la sédation chez l'animal. L'activité locomotrice est une mesure du niveau de l'excitabilité du CNS et la diminution de cette activité peut être étroitement liée aux facteurs de sédation (Devi *et al.*, 2012). Au regard des résultats du test de la planche à trous, on a constaté une diminution significative du nombre des carrés parcourus au 5^{ème} jour, ce qui pourrait suggérer

l'existence d'un effet sédatif (Kanyonga *et al.*, 2009). Nos résultats sont en accord avec ceux de Mahdeb (2012) dans l'étude de l'effet toxique de *Datura stramonium* sur le foie et le cerveau des rats et de Devi *et al.*, (2012) dans la caractérisation des effets toxiques induits par *Datura stramonium* L. chez les souris. Le nombre de toilette est significativement élevé au 1^{er} jour et se normalise au 5^{ème} jour.

Les coupes histologiques des cerveaux des rates traitées révèlent l'existence de quelques foyers de nécrose chez les animaux traités (sacrifiés après 1 jour). Cela peut être dû à la forte dose qui a provoqué un choc « nécrose accidentelle » et l'absence de celle-ci au 5^{ème} jour pourrait être expliquée par la métabolisation et l'élimination rapide des alcaloïdes et ces métabolites par les rates et aussi par la récupération de cet organe. L'existence des œdèmes péri-vasculaires dans les deux groupes traités pourrait être due au défaut de drainage de liquide physiologique c.-à-d. problème de circulation qui pourrait être provoqué par les alcaloïdes ou ces métabolites. Des résultats similaires ont été trouvés par Namdeo *et al.*, (2013) dans l'effet d'exposition à l'extrait éthanoïque des feuilles de *Datura stramonium* sur le cerveau des poissons pendant 4 jours ou ils ont observé des nécroses dans les deux couches, moléculaire et granulaire avec formation des vacuoles. Ces changements histologiques pourraient être responsables du changement du comportement des animaux traités.

Les rates traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg de scopolamine hydrochloride) pendant 28 jours, n'ont montré aucune différence significative dans l'évolution du poids corporel, suggérant que les alcaloïdes commerciaux n'affectent pas la croissance normale des animaux (Almança *et al.*, 2011). Des résultats identiques ont été trouvés chez des rats traités par l'extrait éthanoïque des feuilles de *Datura stramonium* pendant cinq semaines par Gidado *et al.*, (2007), mais opposés à ceux de Dugan *et al.*, (1989) dans leur étude sur des rats soumis à un régime alimentaire contaminé par des graines de datura, ou ils ont constaté une diminution significative dans le poids corporel.

La masse relative des organes est un bon paramètre indiquant si l'organe a été ciblé par une drogue ou non. Souvent les organes altérés ont une atrophie anormale (Hor *et al.*, 2012). Aucune différence significative n'a été trouvée dans la masse relative des organes des animaux traités ce qui suggère l'adaptation des rates aux alcaloïdes commerciaux (Kovatsis *et al.*, 1993). Ce résultat est compatible avec celui de Mahdeb (2012) sur les rats femelles, mais opposé à celui de Dugan *et al.*, (1989), qui ont constaté une augmentation significative dans la masse relative du foie, du cerveau, du cœur et de la rate.

L'ALAT est un enzyme cytoplasmique se trouvant à des concentrations très élevée dans le foie et une augmentation sérique de cet enzyme, suggère des dommages hépatocellulaires. Cependant, ASAT est un enzyme qui est présent en quantité élevée dans le cytoplasme et les mitochondries des différents tissus, y compris le foie, cœur, muscle squelettique, rein et cerveau (Gad *et al.*, 2013). Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes présents dans l'organisme, mais surtout au niveau du foie, de l'os, de l'intestin, des reins et des globules blancs. L'atteinte de ces organes provoque la libération des phosphatases alcalines (Lazare *et al.*, 2011), ainsi l'augmentation de son taux sérique révèle une obstruction des voies biliaires (Patel *et al.*, 2008; Sibi., 2008). Les paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction hépatique n'ont montré aucune différence significative, ce résultat est compatible avec celui de Kovatsis *et al.*, (1993), dans leur étude sur des poulets soumis à un régime alimentaire contaminé par l'hyoscyamine et la scopolamine. Cette stabilité des paramètres est confirmée par les coupes histologiques du foie qui n'ont montré aucun changement dans sa structure. Ceci est en accord avec les résultats de Piva *et al.*, (1997) dans leur étude sur des porcs soumis à un régime alimentaire contaminé par les alcaloïdes commerciaux (scopolamine et d'atropine) pendant 76 jours. On a aussi révélé l'existence de la congestion sanguine au niveau des veines centro-lobulaires. Ce résultat est en accord avec celui de Binev *et al.*, (2006) dans leur étude sur des chevaux intoxiqués par la prise de maïs contaminé par la plante *Datura stramonium* pendant 7 jour. La stabilité des paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction hépatique et la masse relative du foie avec la conservation de sa structure lobulaire suggère que les alcaloïdes commerciaux (avec telles doses) n'ont pas d'effet hépatotoxique.

Aucune différence significative n'a été enregistrée dans les paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction rénale à l'exception de celle de la créatinine qui a montré une élévation. l'augmentation de la créatinine est un indicateur fiable d'une altération de la fonction rénale plus précisément la filtration glomérulaire (Gad *et al.*, 2013), ce résultat concorde avec celui de Gidado *et al.*, (2007). Cette altération est confirmée par l'existence d'atrophie glomérulaire au niveau des coupes histologiques des reins des rates traitées. Donc, il est probable que les alcaloïdes commerciaux atropine et scopolamine (à telles doses) provoquent une néphro-toxicité. Ce résultat est compatible avec celui de Dugan *et al.*, (1989), ou ils ont constaté une néphropathie chez des rats soumis à un régime contaminé par des graines de datura pendant 3 mois. Mais opposé à celui de Piva *et al.*, (1997) ou ils n'ont révélé aucun changement.

L'augmentation de la créatinine avec la présence d'atrophie glomérulaire permettent de considérer que les reins pourraient être l'un des organes cible de la toxicité subaigüe provoquée par les alcaloïdes commerciaux (sulfate d'atropine monohydrate et scopolamine hydrochloride) à telles doses.

Les valeurs hématologiques n'ont montré aucune différence significative chez les animaux traités par les alcaloïdes commerciaux dans les conditions de la toxicité subaigüe. Cela peut être expliqué par la métabolisation et l'élimination rapide des alcaloïdes et ses métabolites par les rates (Hardman *et al.*, 1998). Ce résultat est identique à celui de Mahdeb *et al.*, (2012) dans l'étude de la toxicité subaigüe des alcaloïdes commerciaux (5.2 mg/kg d'atropine et 2.6 mg/kg de scopolamine) sur des rats femelles.

Dans le test de planche à trous, l'état d'anxiété de l'animal est évalué par le nombre de toilette effectué (Khinkova, 1985). Chez les rates traitées par les alcaloïdes commerciaux dans les conditions de la toxicité subaigüe, on a révélé une élévation significative dans le nombre de toilette, ce qui suggère l'existence d'un état d'anxiété dû probablement à ces alcaloïdes (Beaver et Gavin., 1998; Stéphan., 2002).

Les coupes histologiques du cerveau des rates traitées dans les conditions de la toxicité subaigüe ont montré des cellules neuronales à cytoplasme clarifié parfois micro-vacuolisé. Ces changements cellulaires pourraient être expliqués par l'adaptation des animaux à ces conditions. Cette adaptation pourrait se terminer par la nécrose (l'effet toxique plus fort que la capacité de régénération) ou par la récupération cellulaire (cas inverse). Ce résultat est différent de celui de Mahdeb (2012) qu'elle n'a observé que des œdèmes. Donc ces changements histologiques pourraient être responsables du changement de comportement des animaux traités.

Les changements du comportement des rates traitées avec l'altération du tissu cérébral suggèrent l'existence d'un effet neurotoxique de l'atropine et la scopolamine commerciaux à ces doses (Devi *et al.*, 2011).

Conclusion

- 1) D'après la recherche bibliographique, la plante *Datura stramonium* est l'une des plantes toxiques pour l'homme et les animaux.

- 2) Dans les conditions de la toxicité aiguë chez des rates traitées avec la dose 120 mg/kg ($\approx 1/3 DL_{50}$), on a enregistré:
 - Une diminution significative de GR, HGB et HCT chez les rates traitées au 5^{ème} jour.
 - Une perturbation de la créatinine avec une atrophie glomérulaire (1^{er} jour et 5^{ème} jour) et des nécroses tubulaires localisées (1^{er} jour).
 - Aucun effet sur le foie.
 - Un changement du comportement avec la présence des nécroses localisées chez les rates traitées (sacrifiées après 1 jour) et l'existence des œdèmes péri-vasculaires au niveau de tissu cérébral dans les deux groupes traités (sacrifiés après 1 jour et 5 jours).

- 3) Dans les conditions de la toxicité subaiguë chez des rates traitées avec les alcaloïdes commerciaux par les doses de 10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg scopolamine hydrochloride, on a constaté:
 - Une stabilité des paramètres hématologiques chez les animaux traités.
 - Une augmentation de la créatinine avec une atrophie glomérulaire.
 - Aucun effet sur le foie.
 - Un changement du comportement avec la présence des modifications cellulaires au niveau du cerveau chez les rates traitées.

*Références
bibliographiques*

Listes des références bibliographiques

Abdoulaye BÂ. 1990. Carences en thiamine (vitamine bi) et alcoolisation chronique durant les périodes de gestation et de lactation chez la rate wistar : effets sur le développement du système nerveux central des progénitures. *Thèse docteur de 3ème cycle spécialité: psychophysiologie.* Université nationale de Côte-D'Ivoire.

Adekomi, D.A., Musa, A.A., Tijani, A.A., Adeniyi, T.D., Usman, B. 2011. Exposure to smoke extract of *Datura stramonium* leaf: Some of its effects on the heart, liver, lungs, kidneys and testes of males Sprague Dawley rats. *Journal of pharmacognosy and phytotherapy*, 3: 67-75.

Aehle E., Dräger B. 2010. Tropane alkaloid analysis by chromatographic and electrophoretic techniques: An update. *Journal of Chromatography B*, 878, 1391–1406.

Alexander J., Benford D., Cockburn A., Cravedi J. P., Dogliotti E., DiDomenico A., Féranandez-Cruz M. L., Furst P., Fink-Gremmels J., Lodovico G. C., Grand J. P., Gzyl J., Heinemeger G., Johansson N., Mutti A., Schlatter J., Van Leluwen R., Van Peteghem C., Verger P. 2008. Tropane alkaloids from *Datura* sp as undesirable substances in Animal feed. *Scientific Opinion of the Panel on Contamination in the food Chain*, pp 1-55.

Ali Taha S., Mahdi A. 1984. Datum intoxication in Riyadh. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene* 78, 134-135.

Allerberger F., Fretz R., Schmid D., Brueller W., Girsch L., Pichler A.M., Riediger K., Safer M. 2007. Food poisoning due to Jimson weed mimicking *Bacillus cereus* food intoxication in Austria, 2006, pp557-558.

Allouni R. 2010. Etude de la toxicité des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. sur les animaux de laboratoire. *Thèse de magister en biochimie.* Université Farhet Abbas Sétif.

Almança C. C.J., Saldanhab S.V., Sousaa D. R., Trivilin L. O., Nunesa L. C., Porffrio L.C., Marinhoc B. G. 2011. Toxicological evaluation of acute and sub-chronic ingestion of hydroalcoholic extract of *Solanum cernuum* Vell. In mice. *Journal of Ethnopharmacology* 138,508– 512.

Amini M., Khosrojerdi H., Afshari R. 2012. Acute *Datura Stramonium* poisoning in East of Iran - a case series. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, Vol. 2, No. 2, 86-89.

Anger J. P., Villain M., Baert A., Kintz. P. 2004. Le datura : une plante oubliée de la pharmacopée mais qui semble aujourd'hui de plus en plus plébiscitée par les jeunes. *Annales de Toxicologie Analytique*, vol XVI, n° 3.

Antov G., Zaikov C., Bouzidi A., Mitova S., Michaelova A., Halkova J. Choumkov N. 1991. Biochemical and histological changes after acute oral poisoning with the acetanilide herbicide acetochlor. *Journal de toxicologie clinique et expérimentale*, 11: 349-356.

Arouko H. 2003. *Datura stramonium*. *Ann. Med. Int.* 154, pp1546-1550.

Atsamo A.D., Nguelefacka T. B., Dattéb J. Y., Kamanyia A. 2011. Acute and subchronic oral toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in rodents. *Journal of Ethnopharmacology* 134, 697–702.

Attenhofer Jost C., Pellikka, P. 2003. Atropine for inconclusive exercise tests: A beautiful solution or just cosmetics?. *Am Heart J*; 145:938-40.

Awa N. 2003. étude de l'activité antidiabétique des extraits acétoniques, méthanoliques et hexaniques de *vernonnia colorata* (willd/ drake) composées chez des rats wistar. *Thèse de docteur en pharmacie.* Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

Badiaga M. 2012. Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith une plante médicinale africaine récoltée au Mali. *Thèse de docteur d'université*, Mali.

- Barguil Y.** 2011. Etude de trois plantes psychotropes consommées en Nouvelle-Calédonie kava, cannabis et datura Aspects médicaux et médico-légaux. *Thèse de docteur en chimie des biomolécules*. La Nouvelle-Calédonie.
- Barguil Y., Mermond S., Kintz P., Villain M., Choblet E., Cirimele V., Cabalion P., Duhet D., Charlot J. Y.** 2006. L'abus de Daturas et de Kava en Nouvelle Calédonie : une pratique inquiétante. *Annales de Toxicologie Analytique*, vol. XVIII, n° 1.
- Beauquesne B.L., Pinkas M., Torck M., Trotin F.** 1980. Plantes médicinales des régions tempérées. *Edition maloine*, Paris, pp 286-289.
- Beaver M., Gavin J.** 1998. Treatment of acute anticholinergic poisoning with physostigmine. *Am J Emerg Med* 16; 505-507.
- Berkov S., Doncheva T., Philipov S., Alexandrov K.** 2005. Ontogenetic variation of the tropane alkaloids in *Datura stramonium*. *Biochemical Systematics and Ecology* 33, 1017-1029.
- Berkov S., Zayed R., Doncheva T.** 2006. Alkaloid patterns in some varieties of *Datura stramonium*. *Fitoterapia* 77, 179–182.
- Bever B.** 1983. Medicinal plants in tropical west Africa II. Plants acting on the nervous system. *Journal of Ethno pharmacology*, 7; 1-93.
- Billington C. K., Penn R. B.** 2002. M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor Regulation in the Airway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* Vol. 26, pp. 269-272.
- Binev R., Valchev I., Nikolov J.** 2006. Clinical and pathological studies of jimson weed (*Datura stramonium*) poisoning in horses. *Trakia Journal of Sciences*, Vol. 4, No. 3, pp 56-63.
- Birmes P., et al.** *Datura stramonium*. 2002. *Press Méd.* 31, 69-72.
- Bock B.** 2012. *Datura stramonium* L. *Tela Botanica ; Base de Données Nomenclaturale de la Flore de France BDNFF* v4.02.
- Bonnier G., Douin R.** 1990. La grande flore en couleurs de Gaston Bonnier. *Edition bellin*, Paris, pp 817-818.
- Bouzidi A., Mahdeb N., Kara N.** 2011. Acute toxicity study of alcaloids of *Datura stramonium* seeds in rat. *Research opinions in animal & veterinary sciences* 1(6), xxx.
- Bouziri A., Hamdi A., Borgi A., Bel Hadj S., Fitouri Z., Menif K., Ben Jaballah N.** 2011. *Datura stramonium* L. poisoning in a geophagous child: a case report. *International Journal of Emergency Medicine*, 4:31.
- Bremness L.** 2005. Plantes aromatiques et médicinales. *Edition Larousse*, Paris, p 246.
- Brown D. A.** 2010. Muscarinic Acetylcholine Receptors (mAChRs) in the Nervous System: Some Functions and Mechanisms. *J Mol Neurosci* 41:340-346.
- Bruneton J.** 1999. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3^{ème} édition. *Edition tec & doc*, Paris, pp783-823.
- Bruneton J.** 2005. Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 3^{ème} édition. *Edition tec & doc*, Paris, pp 525-537.
- Burquier V G., Narring F., Broers B.** 2008. Intoxication volontaire par *Datura* et circonstances de consommation : à propos de deux cas chez l'adolescent. *Presse Med.*; 37, pp 982–985.
- Caligiani A., Palla G., Bonzanini F., Bianchi A., Bruni R.** 2011. A validated GC–MS method for the detection of tropane alkaloids in buckwheat (*Fagopyron esculentum* L.) fruits, flours and commercial foods. *Food Chemistry* 127, 204–209.
- Cheze M., Deveaux M., Pépin G.** 2005. Identification et dosage de toxiques végétaux par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem (LC-MS/MS). *Revue de la littérature et expérience du laboratoire Toxlab. Annales de Toxicologie Analytique*, vol. 17, n° 1.

- Chintapakorn Y., Hamill J.** 2007. Antisense-mediated reduction in ADC activity causes minor alterations in the alkaloid profile of cultured hairy roots and regenerated transgenic plants of *Nicotiana tabacum*. *Phytochemistry* 68 2465–2479.
- Chollet S., Papet Y., Mura P., Brunet B.** 2010. Détermination des teneurs en atropine et scopolamine de différentes espèces sauvages et ornementales du genre *Datura*. *Ann Toxicol Anal*; 22(4): 173-179.
- Chopra I., Abrol B., Handa K.** 1960. Les plantes médicinales des régions arides. *Unesco*. pp. 31-33.
- Clark J. D.** 2005. The Roadside High: Jimson Weed Toxicity. *Air Medical Journal* 24:6.
- Cohen S., Berny C., Meyran S., Mialonp A., Manchon M.** 2003. Intoxication volontaire par une tisane de feuilles de *Datura*. *Annales de Toxicologie Analytique*, vol. 15, n° 4.
- Cohen Y.** 1990. Pharmacologie. 3^{ème} édition. *Masson*, Paris, pp 15-18.
- Cordell G. A.** 2012. Fifty years of alkaloid biosynthesis in *Phytochemistry*. *Phytochemistry* xxx; xxx–xxx.
- Couplan F., Styner E.** 2000. Guides des plantes sauvages comestibles et toxiques. *Edition delachaux et niestlé*. Paris, pp 378-379.
- Dangoumau J. Moore N., Molimard M., Reglat A.F., Latry K., Haramburu F. Salame G. M., Titier K.** 2006. Pharmacologie générale. *Edition 2006*. ISBN N° 2-909176-24-X. pp174, 272-273.
- Debelmas A. M., Delaveau P.** 1983. Guide des plantes dangereuses. 2^{ème} édition. *Edition maloine*, Paris, pp 121-122.
- Deng F.** 2005. Effects of glyphosate, chlorsulfuron, and methyl jasmonate on growth and alkaloid biosynthesis of jimsonweed (*Datura stramonium L.*). *Pesticide Biochemistry and Physiology* 82, 16-26.
- Desachy A., François B., Vignon P., Roustan J., Gay R.** 1997. Une intoxication rare au *Datura stramonium* A propos de deux cas. *Réan Urg*; 6 (1) ; 51-53.
- Devi M., Bawari M., Paul S., Sharma G.** 2011. Neurotoxic and Medicinal Properties of *Datura stramonium L.* *Journal of Science & Technology* Vol. 7 N° 1; 139-144.
- Devi M., Bawari M., Paul S., Sharma G.** 2012. Characterization of the toxic effects induced by *Datura stramonium* l. leaves on mice: a behavioral, biochemical and ultrastructural approach. *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 5, Suppl 3, 143-146.
- Diether S., Schaeffel F., Lambrou G. N., Fritsch C., Trendelenburg A.** 2007. Effects of intravitreally and intraperitoneally injected atropine on two types of experimental myopia in chicken. *Experimental Eye Research* 84, 266-274.
- Diker D., Markovitz D., Rothman M., Sendovski U.** 2007. Coma as a presenting sign of *Datura stramonium* seed tea poisoning. *European Journal of Internal Medicine* 18, 336–338.
- Djibo A., Bouzou S.** 2000. Intoxication aiguë au “sobi-lobi” (*Datura*). A propos de quatre cas au Niger. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 4: 294-297.
- Doncheva T., Berkov S., Philipov S.** 2006. Comparative study of the alkaloids in tribe Datureae and their chemosystematic significance. *Biochemical Systematics and Ecology* 34; 478-488.
- Drager B.** 2002. Analysis of tropane and related alkaloids. *Journal of Chromatography A*, 978; 1–35.
- Dugan G. M., Gumbmann M. R., Friedman M.** 1989. Toxicological evaluation of jimson weed (*Datura stramonium*) seed. *Fd Chem. Toxic.* Vol. 27, No. 8, pp 501-510.
- Eddouks M., Maghrani M., Lemhadri A., Ouahidi M.-L., Jouad H.** 2002. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *Journal of Ethnopharmacology* 82, 97-103.
- Eftekhari F., Yousefzadi M., Tafakori V.** 2005. Antimicrobial activity of *Datura innoxia* and *Datura stramonium*. *Fitoterapia* 76, 118– 120.

- Egharevba R K A., Ikhatua MI.** 2008. Ethno- Medical Uses of Plants in the Treatment of Various Skin Diseases in Ovia North East, Edo State, Nigeria. *Research Journal of Agriculture and Biological Sciences*, 4(1), pp 58-64.
- El Bazaoui A., Soulaymani A., Bellimam MA.** 2012. Mise en évidence du méthylécgonine pour la première fois dans les plantes *Datura*, *stramonium* et *innoxia*. 4ème Congrès International de Toxicologie, Rabat.
- El Bazaoui A., Stambouli H., Bellimam M. A., Soulaymani A.** 2009. Détermination des alcaloïdes tropaniques des graines du *Datura stramonium* L. par CPG/SM et CL/SM. *Ann Toxicol Anal.*; 21(4): 183-188.
- El-Hilaly J., Hmammouchib M., Lyoussi B.** 2003. Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco). *Journal of Ethnopharmacology* 86, 149–158.
- Ertekin V., Selimoglu M. A., Altinkaynak S.** 2005. A Combination of unusual presentation of *Datura stramonium* intoxication in a child: rhabdomyolysis and fulminant hepatitis. *Journal of Emergency Medicine*, Vol. 28, No. 2, pp. 227–230.
- Fabre R., Truhaut R.** 1961. Précis de toxicologie. Tome 2. *Société d'édition d'enseignement supérieur*, Paris, pp 379-454.
- Facchini P.J., St-Pierre B.** 2005. Synthesis and trafficking of alkaloid biosynthetic enzymes. *Current Opinion in Plant Biology*, 8:657–666.
- Flesch F.** 2005. Intoxications d'origine végétale : Plant poisoning. *EMC-Médecine* 2, pp 532–546.
- Flores H.E., Vivanco J. M. Loyola-Vargas V. M.**1999. Radicle biochemistry: the biology of root-specific metabolism. *Reviews*, Vol. 4, No. 6.
- Ford Y.Y., Ratcliffe R. G., Robin R. J.** 1996. In vivo NMR analysis of tropane alkaloid metabolism in transformed root and de-differentiated cultures of *Datura stramonium*. *Phytochemistry*, Vol. 43, No. 1, pp115-120.
- Forrester M, B.** 2006. Jimsonweed (*Datura stramonium*) exposures in Texas, 1998-2004. *Journal of toxicology and environmental health*, part A, 69:1757-1762.
- Fournier P.** 1999. Plantes médicinales et vénéneuses de France 1500 espèces. Tome3. *Edition Connaissance et mémoires européennes*, Luxembourg, pp455-459.
- Friedman M.** 2004. Analysis of biologically active compounds in potatoes (*Solanum tuberosum*), tomatoes (*Lycopersicon esculentum*), and jimson weed (*Datura stramonium*) seeds. *Journal of Chromatography A*, 1054; 143–155.
- Fung Shea Y., Anthony Chowb T., Chun Chiu P., Keung Chan C., Mak T., Wing Chu L.** 2012. Delirium due to herbal tea contaminated with tropane alkaloid. *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics* 3; 110-112.
- Gad M. M. S., Mohammad Y. S., Mohammad T.G.M.** 2013. Acute and Repeated-Doses (28 Days) Toxicity of Thymol Formulation in Male Albino Rats. *Aust. J. Basic &Appl. Sci.*, 7(10): 594-601, ISSN 1991-8178.
- Gaillard Y., Pepin G.** 1999. Poisoning by plant material: review of human cases and analytical determination of main toxins by high-performance liquid chromatography–(tandem) mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 733, 181–229.
- Gaire B P.** 2005. Monographs on *Datura stramonium* L. *The School of Pharmaceutical and Biomedical Sciences Pokhara University*, P. O. Box 427, Lekhnath, Kaski, NEPAL.
- Gaire BP, Subedi L.** 2013. A review on the pharmacological and toxicological aspects of *Datura stramonium* L. *journal of Integrative Medicine*, Vol.11, No.2.
- Gidado A., Zaineb A. A., Hadiza M. U., Serah D. P., Anas H. Y., Milala M. A.** 2007. Toxicity studies of ethanol extract of the leaves of *Datura stramonium* in rats. *African journal of biotechnology*.vol. 6 (8), pp 1012-1015.

- Gome M. B., Kouakou K., Toure A., Traore F.** 2011. Étude de la toxicité aiguë et subchronique de l'extrait aqueux de *Passiflora foetida* Linn. (Passifloraceae) chez les rats et les souris. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 5(5): 1777-1789.
- Gomes C., Lourenc E.L.B., Liuti E. B., Duque A.O., Nihi F., Lourenc A.C., Mendes T.C., Junior A.G., Dalsenter P. R.** 2012. Evaluation of subchronic toxicity of the hydroethanolic extract of *Tropaeolum majus* in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology* 142, 481-487.
- Gomez J., Shannon H., Kostenis E., Felder C., Zhang L., Brodtkin J., Grinberg A., Sheng H., WESS J.** 1999. Pronounced pharmacologic deficits in M2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 1692–1697, Neurobiology.
- Goullé J., Droy J., Leroy J.** 2000. Réponses analytiques aux syndromes cholinergiques et anticholinergiques. *Annales de Toxicologie Analytique*, vol. 12.
- Goullé J.P., Pépin G., Toulet V. D., Lacroix C.** 2004. Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes : belladone, datura, jusquiame, mandragore. *Annales de Toxicologie Analytique*, vol. 16, n° 1.
- Grevoz G. D., Laubriet A.** 2007. Reconnaissance et préparation de médicaments à l'officine. *Edition Maloine*, Paris, p 18.
- Griffin W. J., Lin G. D.** 2000. Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane Alkaloids. *Phytochemistry* 53, 623-637.
- Grynkiewicz G., Gadzikowska M.** 2008. Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. *Pharmacological reports* 60, 439-463.
- Guignard J. L.** 2000. Biochimie végétale. 2^{ème} édition. *Edition Dunod*, Paris, pp 198-207.
- Guignard J. L., Cosson L., Henry M.** 1985. Abrégé de phyto-chimie. *Masson*, Paris, pp 175-191.
- Halpern J., Sewell R.** 2005. Hallucinogenic botanicals of America: A growing need for focused drug education and research. *Life Sciences* 78; 519 – 526.
- Hamdaoui A., Gunzle M.A., Guinard A., Bayle J., Amouroux A., Cabot C.** 2011. Contamination de farine de sarrasin par du datura : une démarche associant toxicologie analytique et toxicovigilance. *Ann Toxicol Anal* 23.
- Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Gilman A.G.** 1998. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9^{ème} éd. *McGraw-Hill*, London.
- Hartmann T.** 2007. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry* 68, 2831-2846.
- Heide E. A. d.** 2007. Case Studies in Environmental Medicine; Cholinesterase Inhibitors: Including Pesticides and Chemical Warfare Nerve Agents. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* pp 25-26.
- Hong N. H., Xuanb T. D., Eijib T., Hiroyukib T., Mitsuhiro M., Khanh T. D.** 2003. Screening for allelopathic potential of higher plants from Southeast Asia. *Crop Protection* 22, 829–836.
- Hor S.Y., Ahmad M., Farsi E., Yam M. F., Hashim M. A., Lim C. P., Sadikun A., Asmawi M. Z.** 2012. Safety assessment of methanol extract of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*): Acute and subchronic toxicity studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 63, 106–114.
- Hosseini N., Ebrahimi S., Salehi P., Asghari B. Ahmadi M.** 2011. Simultaneous determination of atropine and scopolamine in different parts of *Hyoscyamus arachnoideus* Pojark plants by high-performance liquid chromatography (HPLC). *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 5(15), pp. 3552-3557.

- Hoving V., Veale H., Muller F.** 2011. Emergency management of acute poisoning Gestion des urgences de l'intoxication aigue. *African Journal of Emergency Medicine* 1; 69-78.
- Humphrey A.J., O'Hagan D.** 2001. Tropane alkaloid biosynthesis. A century old problem unresolved. *Nat. Prod. Rep* 18, 494-502.
- Iranbakhsh A., Oshaghi M., MAJD A.** 2006. Distribution of atropine and scopolamine in different organs and stages of development in *Datura stramonium* L. (solanaceae). Structure and ultrastructure of biosynthesizing cells. *Acta biologica cracoviensia series botanica* 48/1: 13-18.
- Jakabová S., Vinczec L., Farkasd Á., Kilár F., Borosf B., Felingera A.** 2012. Determination of tropane alkaloids atropine and scopolamine by liquid chromatography–mass spectrometry in plant organs of *Datura* species. *Journal of Chromatography A*, 1232; 295–301.
- Jakubík J., El-Fakahany E. E.** 2010. Allosteric Modulation of Muscarinic Acetylcholine Receptors. *Pharmaceuticals*, 3, 2838-2860.
- Jordan M., Humam M., Bieri S., Christen P., Poblete E., Munoz O.** 2006. In vitro shoot and root organogenesis, plant regeneration and production of tropane alkaloids in some species of *Schizanthus*. *Phytochemistry* 67, 570-578.
- Jothy S. L., Zakaria Z., Chen Y., Lau Y. L., Latha. L. Y., Sasidharan S.** 2011. Acute oral toxicity of methanolic seed extract of *Cassia fistula* in mice. *Molecules*, 16, 5268-5282; doi: 10.3390.
- Kang S. M., Jung H. Y., Kang Y. M., Yun D. J., Bahkb J. D., Yang J. k., Choi M. S.** 2004. Effects of methyl jasmonate and salicylic acid on the production of tropane alkaloids and the expression of PMT and H6H in adventitious root cultures of *Scopolia parviflora*. *Plant Science* 166; 745-751.
- Kanyonga P. M., Faouzi M. Y. A., Zellou A., Essassi M. E., Cherrah Y.** 2009. Évaluation de l'activité anxiolytique de la 4-phenyl-1,5-benzodiazepin-2-one. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 3(4): 646-652.
- Katzung B. G.** 1996. pharmacologie fondamentale et clinique. *Piccin*. pp 125-132.
- Khinkova, L.** 1985. Système nerveux – méthodes physiologiques. IN: Kalayanova, F. Toxicologie hygiénique. *Medicina i fiskoultoura*, Sofia.
- Kirchhoff C., Bitar Y., Ebel S., Holzgrabe U.** 2004. Analysis of atropine, its degradation products and related substances of natural origin by means of reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1046, 115–120.
- Kit Chan.** 2002. Jimson Weed Poisoning—A Case Report. *The Permanente Journal*, Volume 6 No. 4.
- Konarev A., Griffin J., Konechnaya G., Shewry P.** 2004. The distribution of serine proteinase inhibitors in seeds of the Asteridae. *Phytochemistry* 65; 3003–3020.
- Kone D.** 2009. Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes -extraction identification d'alcaloïdes- caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydante. *thèse docteur de l'université de Bamako*.
- Kovatsis A., Flaskos J., Nikolaidis E., Kotsaki-Kovatsi V. P., Papaioannou N., Tsafaris F.** 1993. Toxicity study of the main alkaloids of *Datura ferox* in broilers. *Fd chem. toxic.* vol. 31, no. 11, pp. 841-845.
- Krenzelok E. P.** 2010. Aspects of *Datura* poisoning and treatment. *Clinical Toxicology*, vol. 48, No. 2, pp. 104-110.
- Kumar G., Sharmila B., Vanitha P.P., Sundararajan M., Rajasekara P. M.** 2004. Hepatoprotective activity of *Trianthema portulacastrum* L. against paracetamol and thioacetamide intoxication in albino rats. *Journal of ethno pharmacology* 92: 37-40.
- Kurt R.** 1971. Chromatographie sur couches minces, 2^{ème} édition. *Edition Gauthier-Villars*, pp 5-8,309.

- La Rousse.** 2001. Encyclopédie des plantes médicinales, identification, préparations, soins. *Edition la Rousse*, Paris. pp 199-200.
- Lapostolle F., Flesch F.** 2006. Particularités des nouvelles drogues. *Réanimation* 15. 412–417.
- Lazare T., Jacques D. Y., Michel O. A.** 2011. Alcoolisation chronique des rats (*Rattus norvegicus*) de souche Wistar à une eau-de-vie traditionnelle produit en Côte d’Ivoire (Koutoukou). *J. Appl. Biosci.* 41: 2772 – 2779. ISSN 1997–5902.
- Leach K., Simms J., Sexton P. M., Christopoulos A.** 2012. Structure–Function Studies of Muscarinic Acetylcholine Receptors. *Handbook of Experimental Pharmacology* 208, *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, pp 29-42.
- Lin Y.G., Chen P.H., Chang F.Y., Wu L.T., Liao K.Y., Wu T.C.** 2011. Delirium due to Scopolamine Patch in a 4-Year-Old Boy. *J Formos Med Assoc*; 110 (3):208-211.
- Luca V., Pierre B.** 2000. The cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis. *Plant science Reviews*, Vol. 5, No. 4.
- Mahdeb N.** 2012. L’étude de l’effet toxique de *Datura stramonium* sur le foie et le cerveau des rats. *Thèse de doctorat en biochimie*. Université Farhet Abbas Sétif.
- Mahdeb N., Bouzidi A., Kara N., Benouadah Z., Soufane S.** 2012. Acute and sub-acute toxicity studies of alkaloids of seeds and synthetic alkaloids of *Datura stramonium* in female rats. *Pharmacologia* 3 (11): 598 – 604.
- Mahler A.** 1976. Anticholinergic Poisoning from Jimson Weed. *JACEP* 5:440-442.
- Marc B. J.** 2000. Daturas, plantes magiques hallucinogènes, et médicinales à l’île de la réunion et dans le monde. *Thèse de docteur en médecine*. Université d’Henri Poincaré, Nancy. France.
- Marc B., Martis A., Moreau C., Arlie G., Kintz P., Leclerc J.** 2007. Intoxications aiguës à *Datura stramonium* aux urgences. *Presse Med*; 36: pp 1399–1403.
- Masurel T. C. E.** 2007. Contribution à l’étude de la contamination de l’ensilage de maïs par des adventices toxiques : conséquences pratiques chez les bovins. *Thèse de docteur en vétérinaire*. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse.
- Mateus L., Cherkaoui S., Christen P., Veuthey J. L.** 1998. Capillary electrophoresis for the analysis of tropane alkaloids: pharmaceutical and phytochemical applications. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 18; 815-825.
- Mbaka G. O., Adeyemi O.O, Oremosu A. A.** 2010. Acute and sub-chronic toxicity studies of the ethanol extract of the leaves of *Sphenocentrum jollyanum* (Menispermaceae). *Agric. Biol. J. N. Am.* 1(3): 265-272.
- Merghem R.** 2009. Elément de biochimie végétale, 1^{ère} édition. *Edition Bahaeddine*, pp 149-158.
- Miraldi E., Mastib A., Ferria S., Comparinib I.** 2001. Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. *Fitoterapia* 72; 644-648.
- Moncriol A., Kenane N., Delort G., Asencio Y., Palmier B.** 2007. Intoxication volontaire par *Datura stramonium* : une cause de mydriase mal connue. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation* 26, pp 810–813.
- Moulin M.** 1998. Pharmacologie. *Masson*, Paris, pp 249-251.
- Mountain L.** 1987. Jimsonweed, *Datura stramonium* L. Solanaceae. *Regulatory horticulture weed circular*. Vol. 13, No.1. (a6).
- Muthuraman A., Singh N.** 2012. Acute and sub-acute oral toxicity profile of *Acorus calamus* (Sweet flag) in rodents. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, S1017-S1023.

- Namdeo A., Tembhre M., Banerjee S., Gour S., Ahirwar S.** 2013. Inhibitory efficacy of Chlorpyrifos and *Datura stramonium* on Acetylcholinesterase activity, Kinetics and Histology of Brain of *Catla catla*. *Asian J. Exp. Sci.*, Vol. 27, No. 2, 47-56.
- Neal, M.** 2003. Pharmacologie médicale. 2^{ème} Ed. De Boeck, Paris. pp 20- 22.
- Noumi E.** 2004. Animal and plant poisons and their antidotes in Eseka and Mbalmayo regions, Centre Province, Cameroon. *Journal of Ethnopharmacology* 93; 231–241.
- Oerther S., Behrman A. D., Ketcham S.** 2010. Herbal hallucinations: common abuse situations seen in the emergency department. *Journal of Emergency Nursing*. Volume 36 ; pp594-596.
- Palazón J., Ocaña A., Vazquez L., Mirjalili M.** 2008. Application of Metabolic Engineering to the Production of Scopolamine. *Molecules*, 13; 1722-1742.
- Panunto W., Jaijoy K., Lerdvuthisopon N., Lertprasertsuke N., Jiruntanat N., Soonthornchareonnon N., Sireeratawong S.** 2010. Acute and chronic toxicity studies of the water extract from dried fruits of *Terminalia chebula* Rezt. In rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products* Vol. 3 (4), pp. 36-43.
- Paris M., Hurabielle M.** 1981. Abrégé de matière médicale (pharmacognosie). Tome 1. Masson, Paris, pp256-284.
- Patel C., Dadhaniya P., Hingorani L., Soni M.G.** 2008. Safety assessment of pomegranate fruit extract: Acute and subchronic toxicity studies. *Food and Chemical Toxicology* 46; 2728–2735.
- Perrotta DM., Nickey LN, Raid M., Caraccio T., Pharm D., Mofenson HC, Waters C, Morse D., Osorio AM., Hoshiko S., Rutherford GW.** 1995. Jimson Weed Poisoning Texas, New York, and California, 1994. *MMWR*. Vol. 44 / No. 3.
- Peter A.** 1983. A multidisciplinary over view of intoxicating enema rituals in the western hemisphere. *Journal of Ethnopharmacology*, 9 ; 129-166.
- Piva G., Morlacchini M., Pietri A., Fusari A., Piva A.** 1997. Toxicity of dietary Scopolamine and hyosyamine in pigs. *Livestock production Science*, 51: 29-39.
- Pretorius E., Marx J.** 2006. *Datura stramonium* in asthma treatment and possible effects on prenatal development. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 21, 331–337.
- Pujol M., Villain M., Vallet G., Cirimele V., Kintz P.** 2006. Scopolamine : un nouveau cas de soumission médicamenteuse sur des enfants. *Annales de Toxicologie Analytique*, vol. 18, n° 3.
- Reichl, Benecke J., Benecke M., Eckert K. G., Erber B., Golly C., Kreppel H., Liebel B., Muckter H., Szinicz L., Zilker T.** 2004. Guide pratique de toxicology. *Edition de boeck*, Bruxelles, pp 62-63, 258-259.
- Reynaud J.** 2002. La flore de pharmacien. *Edition tec et doc*, Paris, pp196-197.
- Ricard F., Abe E., Mayer C. D., Charlier P., Grandmaison G., Alvarez J.C.** 2012. Measurement of atropine and scopolamine in hair by LC–MS/MS after *Datura stramonium* chronic exposure. *Forensic Science International* 223, 256-260.
- Richard D., Senon J. L.** 2001. Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances. *Edition Larousse*, Paris, p54.
- Roblot F., Montazl L., Delcoustall M., Gaboriaul E., Chavagnatl JJ., Morichaudl G., Pourrat0., Scepil M., Pattel D.** 1995. Intoxication par *Datura stramonium*: le diagnostic est clinique, le traitement est symptomatique. *Rev Med Interne*16, pp187-190.
- Rodrigo G.J., Rodrigo C.** 2002. The role of anticholinergics in acute asthma treatment. *CHEST*, 121, 6.
- Roldan G., Cobos-Zapierín G., Quirarte G. L., Prado-Alcala R. A.** 2001. Dose- and time-dependent scopolamine-induced recovery of an inhibitory avoidance response after its extinction in rats. *Behavioural Brain Research* 121, 173–179.

Russell J., Edwards C., Jordan C., Luckman E., Chu A., Blythe D., Krick J. 2010. Jimsonweed Poisoning Associated with a Homemade Stew -Maryland, 2008. *MMWR*, Vol. 59 No. 4.

Salen P., Shih R., Sierzenski P., Reed J. 2003. Effect of Physostigmine and Gastric Lavage in a *Datura stramonium* -Induced Anticholinergic Poisoning Epidemic. *Am. J. Emerg. Med.* 21:316-317.

Sanjita D., kumar P., Basu S. 2012. Phytoconstituents and therapeutic potentials of *Datura stramonium* Linn. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics* 2(3): 4-7.

Saviuc P., Garnier R., Tellier S.S. 2010. *Datura stramonium* : potentiel d'abus et de dépendance. Mise à jour des données des CEIP-A et des CAPTV, Version 6, *Comité de coordination de toxicovigilance*.

Schauenberg P., Paris F. 2006. Guides des plantes médicinales analyse, description et utilisation de 400 plantes. *Edition delachaux et niestlé*, Paris, pp 33-34.

Schorderet et collaborateurs. 1998. Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. *Edition slatkine*, Genève, pp 3-87.

Sharma H., Chhangte L., Dolui A. 2001. Traditional medicinal plants in Mizoram, India. *Fitoterapia* 72; 146-161.

Sibi. S. 2008. Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako. *Thèse de docteur en médecine*. Université de Bamako, Mali.

Soni P., Siddiqui A. A., Dwivedi J., Soni V. 2012. Pharmacological properties of *Datura stramonium* L. as a potential medicinal tree: An overview. *Asian Pac J Trop Biomed* ; 2(12): 1002–1008.

Spichiger R.E., Savolainen V. V., Figeat M., Jeanmonod D., Perret M. 2002. Botanique systématique des plantes à fleurs. 3^{ème} édition. *Presses polytechniques et universitaires romandes*, Lausanne, p216.

Spina S. P., Taddei A. 2007. Teenagers with Jimson weed (*Datura stramonium*) poisoning. *Can J Emerg Med* 9(6):467-9.

Steenkamp P.A., Harding N.M., van Heerden F.R., van Wyk B.-E. 2004. Fatal *Datura* poisoning: identification of atropine and scopolamine by high performance liquid chromatography/photodiode array/mass spectrometry. *Forensic Science International* 145, pp 31–39.

Stéphan. 2002. Les antimuscariniques. Chapitre 18 les antagonistes muscariniques: l'atropine. *Module de Pharmacologie Générale DCEMI*. Strasbourg.

Sujith K., Darwin R., Suba V. 2012. Toxicological evaluation of ethanolic extract of *Anacyclus pyrethrum* in albino wistar rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 437-441.

Tahraoui A., El-Hilaly J., Israili Z.H., Lyoussi B. 2007. Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *Journal of Ethnopharmacology* 110, 105–117.

Takahashi M., Nagashima M., Shigeoka S., Nishijima M., Kamata K. 1997. Determination of atropine in pharmaceutical preparations by liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 775; 137–141.

Taylor C., Taylor S. 2008. Atropine autoinjector use as a suicidal gesture. *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 34, No. 4, pp. 397-400.

Thabet H., Brahmi N., Alaya S., Zaadoudi I., Ben Salah N., Amamou M. Intoxication aigue par le *Datura stramonium*. 1999. *Reanim Urgences*; 8 Suppl. 3 : 125s-214s.

Thiermann H., Steinritz D., Worek F., Radtke M., Eyer P., Eyer F., Felgenhauer N., Zilker T. 2011. Atropine maintenance dosage in patients with severe organophosphate pesticide Poisoning. *Toxicology Letters* 206, 77– 83.

Tovar R T., Petzel R M. 2009. Herbal Toxicity. *Dis Mon*; 55, pp592-641.

Vakili B., Karimi F., Sharifi M., Behmanesh M. 2012. Chromium-induced tropane alkaloid production and H6H gene expression in *Atropa belladonna* L. (Solanaceae) in vitro-propagated plantlets. *Plant Physiology and Biochemistry* 52; 98-103.

Van Wyk E., de Wet H., Van Heerden R. 2008. An ethnobotanical survey of medicinal plants in the southeastern Karoo, South Africa. *South African Journal of Botany* 74; 696-704.

Viegi L., Pieroni A., Guarrera P. M., Vangelisti R. 2003. A review of plants used in folk veterinary medicine in Italy as basis for a databank. *Journal of Ethnopharmacology* 89, 221–244.

Wang R., Zhou W., Hanna M., Zhang Y., Bhadury P., Wang Y., Song B., Yang S. 2012. Biodiesel preparation, optimization, and fuel properties from non-edible feedstock, *Datura stramonium* L. *Fuel* 91; 182–186.

Xiang X.H., Wang H.L., Wu W.R., Guo Y., Cao D.Y., Wang H.S., Zhao Y. 2006. Ethological analysis of scopolamine treatment or pretreatment in morphine dependent rats. *Physiology & Behavior* 88, 183-190.

Zenk H., Juenger M. 2007. Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry* 68; 2757-2772.

Zhi-yun Z., An-ming L., D'Arcy W. 1994. Solanaceae. *Flora of China* 17: 300–332.

Résumé

Datura stramonium L., localement connue sous le nom Sikrane est une plante herbacée annuelle de la famille des solanacées. Cette plante renferme des alcaloïdes tropaniques majoritairement l'atropine et la scopolamine, responsables de sa toxicité.

L'analyse quantitative et qualitative des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. a permis d'obtenir un rendement de 0.19 ± 0.03 % et la mise en évidence des alcaloïdes majoritaires l'atropine et la scopolamine.

L'étude de la toxicité aigüe des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. sur des rats femelles albinos Wistar traitées par la dose de 120 mg/kg ($\approx 1/3$ DL₅₀) et par voie intra péritonéal n'a montré aucun signe de toxicité pendant la période de l'étude. Une augmentation significative a été enregistrée dans le poids corporel des rates traitées au 5^{ème} jour. Les animaux traités (sacrifiés après 1 jour) montrent une élévation significative dans la masse relative de foie, cœur, cerveau et des reins et une évolution positive des différents organes à l'exception des reins sont observées chez les animaux traités (sacrifiés après 5 jours). Les paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction rénale ont révélé une diminution significative de la créatinine chez les animaux traités (sacrifiés après 5 jours), tandis que ceux de la fonction hépatique ont montré une augmentation significative de l'ASAT au 1^{er} jour qui se normalise au 5^{ème} jour. Les paramètres hématologiques ont enregistré une diminution significative dans le nombre de GR, l'HCT et l'HGB pendant le 5^{ème} jour. L'évaluation du comportement des animaux traités par le test de planche à trous a montré une diminution significative du nombre de carrés traversés au 5^{ème} jour et une élévation significative de toilette chez les animaux traités (sacrifiés après 1 jour) qui se normalise au 5^{ème} jour. Les coupes histologiques des rates traitées révèlent l'existence des nécroses tubulaires (1^{er} jour), des atrophies glomérulaires localisées et des congestions sanguines dans les reins (1^{er} jour et 5^{ème} jour), des congestions sanguines dans le foie et des œdèmes péri-vasculaires (1^{er} jour et 5^{ème} jour) et quelques foyers de nécrose (1^{er} jour) au niveau du cerveau. L'étude de la toxicité subaigüe chez les rates albinos Wistar traitées par les alcaloïdes commerciaux (10.5 mg/kg sulfate d'atropine monohydrate et 5.2 mg/kg scopolamine hydrochloride) n'a montré aucun signe de toxicité pendant 28 jours d'observation. Une augmentation significative a été enregistrée seulement dans la créatinine chez les rates traitées. Le comportement du groupe traité montre une élévation significative du nombre de toilette. Les coupes histologiques révèlent l'existence des atrophies glomérulaires dans le rein, des congestions sanguines dans le foie et des modifications cellulaires au niveau du cerveau.

Mots clés: *Datura stramonium* L., alcaloïdes, toxicité, rat, foie, rein, cerveau, comportement.

الملخص:

تعد نبتة الداتورا سترامونيوم المعروفة محليا باسم السيكران نبتة عشبية سنوية من عائلة الباذنجانيات، حيث تحتوي هذه النبتة على القلويدات التروبانية و بصفة سائدة الأتروبين و السكوبولامين المسؤولين عن سميتها.

سمح استخلاص القلويدات الكلية لبذور الداتورا سترامونيوم بتقنية سائل- سائل بالحصول على مردود قدره 0.19 ± 0.03 % . كشف التحليل النوعي لهذا المستخلص بكميات جغرافية الطبقة الرقيقة وجود القلويدات السائدة المتمثلة في الأتروبين و السكوبولامين.

لم تبدي دراسة السمية الحادة لمستخلص القلويدات الكلية للنبتة على جرذان إناث معالجة بالمسلك الصفاقي بجرعة 120 مغ/كغ ($\approx 1/3$ DL₅₀) أي عرض سمي خلال فترة الدراسة. سُجل ارتفاع معنوي في الوزن الجسمي للجرذان المعالجة و المضحي بما بعد 5 أيام و في الوزن النسبي لكل من الكبد و القلب و المخ و الكلى للجرذان المعالجة و المضحي بما بعد 24 ساعة. سجل تطور إيجابي لمختلف الأعضاء باستثناء الكلى عند الجرذان المعالجة و المضحي بما بعد 5 أيام. كشفت الوسائط البيوكيماوية لتقدير الوظيفة الكلوية انخفاضاً معنوياً للكرياتينين (créatinine) عند الجرذان المعالجة و المضحي بما بعد 5 أيام في حين بينت العوامل البيوكيماوية لتقدير الوظيفة الكبدية ارتفاعاً معنوياً في ASAT عند الجرذان المعالجة و المضحي بما بعد 24 ساعة و التي تعود إلى حالتها الطبيعية عند الجرذان المعالجة و المضحي بما بعد 5 أيام. سجلت الوسائط الدموية انخفاضاً معنوياً في GR و HGB و HCT عند الجرذان المعالجة و المضحي بما بعد 5 أيام. بيّن تقدير سلوك الحيوانات المعالجة باستعمال اختبار اللوح المثقوب انخفاضاً معنوياً في عدد المربعات المقطوعة خلال اليوم الخامس كما سجل ارتفاع معنوي في عدد عمليات التنظيف خلال اليوم الأول لتعود إلى حالتها الطبيعية خلال اليوم الخامس. أبدت المقاطع النسيجية للجرذان المعالجة وجود نخر للأنايب (خلال اليوم الأول) و ضمور كببي و احتقان دموي على مستوى الكلى (خلال اليوم الأول و الخامس) و احتقان دموي على مستوى الكبد و كذلك وجود بؤر نخر (خلال اليوم الأول و الخامس) على مستوى المخ.

لم تبدي دراسة السمية شبه الحادة للقلويدات التجارية على جرذان إناث معالجة بالمسلك الصفاقي بجرعة 10.5 مغ/كغ sulfate d'atropine monohydrate و 5.2 مغ/كغ scopolamine hydrochloride أي عرض سمي خلال 28 يوم من الملاحظة. سجلنا سوى ارتفاعاً معنوياً للكرياتينين عند الحيوانات المعالجة أما دراسة سلوك الحيوانات فقد أظهر ارتفاعاً معنوياً في عدد عمليات التنظيف. أبدت المقاطع النسيجية للجرذان المعالجة وجود ضمور كببي على مستوى الكلى و احتقان دموي على مستوى الكبد و كذلك وجود تغيرات خلوية على مستوى المخ .

الكلمات المفتاحية: داتورا سترامونيوم، القلويدات، السمية، جرد، كبد، كلى، مخ، السلوك.