

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 BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

N°...../SNV/2018

THÈSE

Présentée par

Benouadah Zohra

Pour l'obtention du diplôme de

Doctorat en Sciences

Filière : Biologie

Spécialité : Biologie et physiologie animales

THÈME

**Toxicité des alcaloïdes des graines du *Datura stramonium* : Enquête et
expérimentation sur les animaux de laboratoire**

DEVANT LE JURY

Président	Belhattab Rachid	Pr. UFA Sétif 1
Directeur	Bouzidi Abdelouahab	Pr. UFA Sétif 1
Examineurs	Lalaoui Korrichi	Pr. Univ Constantine
	Benouadah Ali	Pr. Univ BBA
	Mahdeb Nadia	MCA. UFA Sétif 1
	Elouaer Ibtissem	MCA. Univ Constantine

Remerciements

Le travail de synthèse que nécessite la rédaction d'une thèse est long et difficile, mais à présent que je me retrouve face à mes remerciements, je me sens toute aussi impuissante.

Par où commencer ? Un ordre chronologique ? Très bien... cela va m'amener à un début original, mais ce n'est pas grave, je me lance ! Pour m'avoir permis de mener ce projet à bien et de vivre de tels moments, je tiens donc à remercier :

Tout d'abord Le ***Dieu Le Tout Puissant*** de m'avoir accordé force et patience pour finaliser ce travail.

Mon directeur de thèse, le ***Pr. Bouzidi Abdelouahab***. Les mots me manquent pour exprimer ma gratitude. J'ai l'impression d'avoir grandi, d'avoir acquis une certaine confiance grâce à toi. D'un point de vue relationnel, j'ai trouvé une relation cordiale, une écoute et ce que j'ai aimé par-dessus toute une franchise à toute épreuve. J'ai énormément appris à tes côtés.

Merci pour tout.

D'avoir accepté d'examiner ce travail, les rapporteurs et membres du jury, ***Pr. Belhattab Rachid***, Université de Sétif, ***Dr. Mahdeb Nadia***, Université de Sétif, ***Pr. Lalaoui Korrichi*** Université de Constantine, ***Dr. Elouaeer Ibtissem***, Université de Constantine, ***Pr. Benouadah Ali***, Université de Bordj Bou Arreridj. Pour bien vouloir nous accorder de leur temps précieux pour commenter, discuter et juger le présent travail.

Mes remerciements vont également au ***Pr. Naim Akhtar Khan***, Université de Bourgogne, Dr. ***Amira Sayed***, Université de Constantine pour leur exceptionnel soutien scientifique.

Je remercie vivement le ***Dr. Fayçal Benbacha***, le Vétérinaire ***Nasri Mustapha***, et l'ingénieur de laboratoire ***Makhokhe Nacereddine***, Université de Bordj Bou Arreridj pour leur contribution dans ce travail ainsi que les techniciens du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar pour leur aide précieuse.

J'adresse mes remerciements les plus distingués à toute personne ayant participé soit de près ou de loin dans la réalisation de ce projet.

Dédicaces

Je dédie cette modeste thèse à,

Mes chers parents, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement continu, leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices.

Farès de s'être occupé de moi pendant les douloureux moments de rédaction de la présente thèse, de partager à présent ma vie.

Mes deux adorables filles : Alaa Errahmene et Malek.

Mes chers frères, sœurs et leurs progénitures pour leur grand amour et leur soutien. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute gratitude.

A la pensée de ma grande mère « Laarem », tu resterais à jamais gravée dans ma mémoire. Dieu te bénisse !

Toute ma famille et ma belle-famille qui n'ont cessé à aucun moment de m'apporter aide et encouragement pour achever ce travail.

Mes amies et mes collègues de travail : Naouel Boussoualim, Agoune Djouhra, Nadjet, Asma, Hassina, Nacira, Salina, Hadjer, Sara, Ayadi Fatima, Imen, Rima, Madhra et Salima.

A tous ceux qui me sont chers.

ZOHRA BENOUDAH

المخلص.

تعتبر نبتة *Datura stramonium* L. من النباتات السمية، و المعروفة في كل من منطقتي سطيف و برج بوعريريج باسم السكران. ترجع سميته هذه النبتة بشكل أساسي إلى احتوائها على ثلاث قلويدات أساسية وهي atropine و scopolamine و hyosciamine. نتج عن التحقيق الوبائي على مستوى كل من سطيف و B.B.A من أجل إحصاء حالات التسمم بهذه النبتة 9 حالات: منها ثلاث حالات لأطفال تناولوها عن طريق الخطأ كمية غير محددة من البذور في منطقة عين ولمان (سطيف) و ذلك استنادا إلى بلاغ غرفة الطوارئ و ثلاث بالغين أخذوا طوعا كمية من بذور السكران في المنطقة رأس الواد (BBA) ذكرت من قبل المعالجين بالأعشاب و آخر ثلاث حالات تناولوا كمية من بذور عن جهل و ذلك حسب تقارير طبيب محلي في منطقة برج الغدير (BBA). تهدف دراسة السمية الحادة وشبه الحاد لمستخلص القلويدات الكلية لبذور *Datura stramonium* L. على الفئران البيضاء من نوع *Swiss albino* لكلا الجنسين إلى إظهار التأثير السمي على المؤشرات الحيوية لكل من معدل التنفس ومعدل ضربات القلب ودرجة حرارة الجسم و العوامل الدموية و البيوكيميائية و الدراسة النسيجية لكل من الكبد و الكلية. سمحت دراسة السمية الحادة لمستخلص القلويدات الكلية بواسطة الحقن تحت الصفاقي إلى تحديد قيم DL₅₀ و المقدرة بالجرعتين 303.40 مع/كغ و 295.33 مع/كغ لكل من ذكور و أنثى الفئران على التوالي. تبين الدراسة التجريبية زيادة معنوية في معدل ضربات القلب و التنفس بعد 24 ساعة من العلاج بجرعة 60 ملغ/كغ من مستخلص قلويدات الكلية لنبتة *Datura stramonium* لذكور و إناث الفئران و تخنفي هذه التغيرات السريرية بعد خمسة أيام، و لم يسجل خلال العلاج بجرعة 60 مع/كغ أي حالة وفاة أو تغيرات معنوية في السلوك و مرفلوجية الأعضاء الداخلية لإناث و ذكور الفئران، غير أن الوزن النسبي للكلية شهد انخفاض معنوي و ذلك في اليوم الأول و الخامس و الكبد في اليوم الخامس فقط من المعالجة و ذلك لدى إناث الفئران، و انخفض الوزن النسبي لكل من الكلية و الطحال و القلب انخفاض معنوي خلال اليوم الأول و الخامس من العلاج، كما أن الوزن النسبي للكبد انخفض نسبيا في اليوم الخامس. بينت نتائج دراسة العوامل الدموية انخفاضا معنويا في عدد كريات الدم الحمراء، و الهيموجلوبين و الهيماتوكريت يرافقه ارتفاعا معنويا لكريات الدم البيضاء خلال اليوم الخامس. بينت النتائج البيوكيميائية زيادة معنوية في نشاطية انزيمات الكبد (AST ، ALP ، LDH) و اليوريا خلال اليوم الأول و الخامس و الكرياتينين بعد 24 ساعة من العلاج لدى ذكور الفئران أما لدى إناث الفئران فقد بين التحليل زيادة في نشاطية ALT ، ALP ، LDH ، GGT، اليوريا و الكرياتينين خلال اليوم الأول و اليوم الخامس. دراسة تأثير شبه الحاد لمدة 28 يوما من العلاج بجرعة 16 مع/كغ من مستخلص القلويدات الكلية بينت زيادة معنوية في المؤشرات سريرية، و العوامل الكبدية (AST، ALT، GGT) و نسبة الدهون و الكوليسترول و الدهون الثلاثية و الصوديوم و البوتاسيوم، يرافقه انخفاض في مستويات الجلوكوز، و عدد من كريات الدم الحمراء و الهيموجلوبين و عدد صفائح الدم لكلا الجنسين. وأكد نتائج التحليل العوامل البيوكيميائية الفحص النسيجي حيث بين وجود احتقان دموي و تضخم الخلايا، وكذلك تلف موضعي في الكبد و احتقان دموي في الكلى لكلا الجنسين.

الكلمات المفاتيح : داتوره سترامونيوم ، قلويدات، سميته ، الكبد، الكلى ، الفئران ، التحقيق الوبائي .

RESUME

Datura stramonium L. est une plante toxique, connue dans la région de Sétif et Bordj Bou Arreridj sous l'appellation de « Sikrane ». Sa toxicité est due principalement aux trois alcaloïdes majoritaires contenus dans la plante (atropine, scopolamine et hyosciamine). L'enquête épidémiologique menée sur terrain (B.B.A et Sétif) a pour objet de faire un recensement des cas d'intoxication par la plante en question. L'enquête a abouti 9 cas: 3 enfants ayant pris accidentellement une quantité imprécise de graines de dans la région d'Ain Oulmene (Sétif) signalés auprès du service des urgences, 3 adultes ont pris volontairement des quantités de graines de datura dans la région de Ras el Oued (BBA) rapportées par un herboriste et les 3 dernières ont avalé des quantités de graines du *Datura* par ignorance aux alentours de Bordj el Ghedir (BBA) rapporte un médecin de la région. L'étude de la toxicité (aigue et sub-aigue) des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. a été effectuée sur des souris *Swiss albino* des deux sexes. Les paramètres cliniques (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque et température rectal), hématologique, biochimiques, la morphologie et l'histopathologie (foie, rein) des organes ont été étudiés. Les DL₅₀ par voie intrapéritonéal de l'extrait des alcaloïdes totaux sont de 303.40mg/kg et 295.33 mg/kg respectivement chez des souris mâles et femelles. Les données de l'expérimentation montrent une augmentation significative de la fréquence cardiaque et respiratoire après 24 heures de traitement (60 mg/kg des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium*) chez les souris mâles et femelles. Cependant, ces paramètres cliniques disparaissent après une durée de cinq jours. Le traitement par simple application (60 mg/kg) n'entraîne pas de mortalité ou de changements significatifs dans le comportement et dans l'apparence des organes internes des souris mâles et femelles. Une baisse significative de la masse relative des reins pendant le 1^{er} et le 5^{ème} jour et du foie pendant le 5^{ème} jour du traitement ont été enregistrées chez les animaux femelles. Cependant chez les souris males, la masse relative des organes (rein, rate et cœur) indique une diminution significative pendant le 1^{er} et le 5^{ème} du traitement, ainsi une diminution significative de la masse relative du foie pendant le 5^{ème} jour. Les résultats hématologiques ont révélé une diminution significative du nombre de globules rouges, d'hémoglobine et de l'hématocrite accompagnée d'une élévation significative des granulocytes pendant le 5^{e me} jours. Les résultats biochimiques ont montré une augmentation significative de l'activité des enzymes hépatiques (AST, ALP, LDH) et l'urée pendant le 1^{er} et le 5^{ème} jour et de la créatinine après 24 heures de traitement chez les mâles. Chez les souris femelles, on a noté une augmentation d'ALT, ALP, LDH, GGT, urée et créatinine pendant le 1^{er} et le 5^{ème} jour. L'effet sub-aigue pendant 28 jours de traitement avec la dose 16 mg / kg d'alcaloïdes totaux, a entraîné une augmentation significative des paramètres cliniques,

hépatiques (AST, ALT, GGT), lipidiques (cholestérol et triglycéride) et de sodium et de potassium, accompagnée d'une diminution du taux de glucose, du nombre de globules rouges, d'hémoglobine , d'hématocrite et des plaquettes chez les deux sexes. L'examen histopathologique a confirmé les analyses biochimiques, caractérisé par une congestion sanguine, une ballonnisation cellulaire, ainsi que des foyers de nécrose cellulaire dans le foie et des congestions sanguines dans les reins chez les deux sexes.

Mots clés : *Datura stramonium*, alcaloïdes, toxicité, foie, rein, souris, enquête,

SUMMARY

Datura stramonium L. is a toxic plant known in the region of Setif and Bordj Bou Arreridj . , it is commonly known as "Sikrane". Its toxicity is mainly due to the three major alkaloids atropine, scopolamine and hyosciamine). The epidemiological survey was carried out on the B.B.A and Sétif in order to make a census of the poisoning cases caused by *Datura stramonium* L. A total of 9 cases were reported: 3 children have been accidentally taken the seeds in Ain Oulmene area (Setif) reported by the emergency service, 3 adults have voluntarily taken quantities of datura seeds in the region of Ras el Oued (BBA) reported by a herbalist and the last 3 poisoning have been occurred by swallowing of an unknown quantity of Datura seeds around Bordj el Ghedir (BBA) reported by a doctor from the same region . The study of the toxicity (acute and subacute) of the seeds total alkaloids of the of *Datura stramonium* L. was carried out on Swiss albino mice of both sexes. The clinical parameters (respiratory rate, heart rate and rectal temperature), haematological, biochemical, morphology and histopathology (liver, kidney) of organs are also studied. The intra peritoneal DL₅₀ of the total alkaloid extract is 303.40 mg / kg and 295.33 mg / kg respectively for male and female mice. The experimental, after 24 hours of treatment (with 60 mg / kg of total alkaloids of *Datura stramonium* seeds), data show a significant increase in heart and respiratory rate both in male and female mice. However, these clinical parameters were disappeared after five days. Treatment with one single application (60 mg / kg) shows neither mortality nor significant changes in the behavior and appearance of the internal organs of male and female mice. A significant decrease in kidneys relative mass during the 1st and 5th day and of liver during the 5th day of treatment was recorded in the female animals. However, in males, the relative mass of the organs (kidney, spleen and heart) indicates a significant decrease during the 1st and 5th of treatment, and a significant decrease in the relative mass of the liver during the 5th day. The hematological results revealed a significant decrease in the number of red blood cells, hemoglobin and hematocrit associated with a significant elevation of granulocytes during the 5th day. The biochemical results showed a significant increase in the activity of the hepatic enzymes (AST, ALP, LDH) and urea during the 1st and 5th day and creatinine after 24 hours of treatment of males. In female mice, there was an increase in ALT, ALP, LDH, GGT, urea and creatinine during the 1st and 5th day. The sub acute effect during 28 days of treatment with the 16 mg / kg total alkaloid dose resulted in a significant increase in clinical parameters, hepatic (AST, ALT, GGT), lipid (cholesterol and triglyceride) and sodium and potassium, accompanied by a decrease in glucose, erythrocytes cell count, hemoglobin, hematocrit and thrombocytes in both

sexes. The histopathological examination confirmed the biochemical analyzes, characterized by blood congestion, cellular ballooning, as well cellular necrosis in the liver and blood congestions in the kidneys in both sexes.

Key words: *Datura stramonium*, alkaloids, toxicity, liver, kidney, mouse, investigation

Liste des abréviations

AST	Aspartate AminoTransferase
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en Hémoglobine
CYP	Cytochrome P450
DL₅₀	Dose létale 50
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic
GGT	Gammaglutamyl-transférases
Gi	protéine G inhibitrice
Gran	Granulocyte
Hb	Hemoglobine.
HCT	Hematocrite.
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
IP	Intrapéritonéale
LDH	Lactate déshydrogénase
Mid	Mid-sized cell pourcentage
PAL	Phosphatases alcalines
PLT	Plaquettes.
RBC	Red Blood Cells (Globules Rouges).
SEM	Erreur standard de la moyenne
WBC	Wight Blood Cells (Globules Blancs).
χ^2	Khi-deux

Sommaire

Introduction	1
---------------------------	---

Rappels bibliographique

I. Présentation de la plante : <i>Datura stramonium</i> L.....	3
I.1. Description botanique	3
I.2. Position systématique.....	5
I.3. Origine et répartition géographique.....	5
I.4. Noms vernaculaires et synonymes.....	6
I.5. Répartition des principaux alcaloïdes de <i>Datura stramonium</i>	6
I.6. Usage médical traditionnel	7
I.7. Autres usages de <i>Datura stramonium</i>	8
II. Les alcaloïdes tropaniques.....	8
II.1. Biosynthèse des alcaloïdes tropaniques	9
II.2. Formation du noyau tropane.....	9
II.3. L'atropine.....	12
II.3.1. Pharmacocinétique	12
II.3.2. Mécanisme d'action	13
II.4. La scopolamine	14
II.4.1. Pharmacocinétique.....	14
II.4.2. Mécanisme d'action	14
II.5. Activités biologiques des alcaloïdes tropaniques.....	15
II.6. Effets pharmacologiques de l'atropine.....	15
II.6.1. Effets au niveau du système nerveux central.....	15
II.6.2. Effets ophtalmologiques.....	15

II.6.3. Effets cardiovasculaires.....	16
II.6.4.Effets broncho-pulmonaires.....	16
II.6.5. Effets gastro-intestinaux.....	17
II.6.6. Effet vésico-prostatique.....	17
II.7. Effets pharmacologiques de la scopolamine.....	18
III. Toxicité de la plante.....	19
III.1. Les intoxications par <i>Datura stramonium L.</i> chez l'homme.....	19
III.1.1. Signes cliniques de l'intoxication aiguë.....	20
III.2. Les intoxications par <i>Datura stramonium L.</i> chez les Animaux.....	20
III.3.Traitement des intoxications par <i>Datura stramonium L.</i>	21
IV. LES XENOBIOTIQUES.....	22
IV. 1. Métabolisme/biotransformation des xénobiotiques.....	23
IV.2. Mécanisme de l'hépatotoxicité.....	27
IV.3. Elimination des xénobiotique.....	29
IV.4. Néphrotoxicité.....	29

Partie pratique

I. Etude épidémiologique.....	31
I.1 Données et méthodes	31
I.2. RÉSULTATS.....	31
I.3. Discussion.....	33
I.4. Conclusion.....	34
II. Expérimentation animale.....	35
II.1. Matériel et méthode.....	35
II.1.1. Matériels biologiques.....	35
II.1.1.1. Animaux.....	35
II.1.1.2. Matériel végétal.....	35

II.1.2. Extraction des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	37
II.1.3. Evaluation de La toxicité Aigüe Chez les Souris mâles et femelles	39
II.1.3. 1. Détermination de la DL50.....	39
II.1.3. 2 .Evaluation de la toxicité aiguë de l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura Stramonium</i>	40
II.1.4. Evaluation de la toxicité subaigue de l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura Stramonium</i>	40
II.1.5. Signes et suivi clinique	40
II.1.6. Prélèvement des échantillons	41
II.1.6.1. Prélèvement sanguin.....	41
II.1.6.2. Prélèvement des organes	42
II.1.7. Histopathologie.....	42
II.1.8. Analyses statistiques.....	44

Résultat et discussion	

I. Résultat et discussion.....	45
I.1. Extraction et analyse qualitative.....	45
I.2. Etude de la toxicité aigüe.....	46
I.2.1. Observation du Comportement et Tableau Clinique des Animaux.....	47
I.2.2 .Calcul de la DL ₅₀	48
I.3. Etude de la toxicité aiguë.....	56
I.3.1. Les signes généraux.....	56
I.3.2. Chronologie de l'évolution pondérale.....	56
I.3.3. Effets des alcaloïdes tropaniques sur la température, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire chez les souris mâles et femelles.....	57
I.3.4. Masse relative des organes.....	61
I.3.5. Effets des alcaloïdes totaux de <i>Datura</i> sur les paramètres hématologiques.....	66

I.3.6 Effets des alcaloïdes totaux de Datura sur les paramètres biochimiques.....	69
I.4. Etude de la toxicité subaigüe	81
I.4.1. Les signes généraux	81
I.4.2. Chronologie de l'évolution pondérale.....	81
I.4.3. Effets des alcaloïdes tropaniques sur la température, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire	83
I.4.4. Masses relatives des organes	86
I.4.5. Effets des alcaloïdes totaux de Datura sur les paramètres hématologiques.....	91
I.4.6. Effets des alcaloïdes totaux de Datura sur les paramètres biochimiques.....	94
Conclusion et perspectives	105
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	106

Liste des figures

Figure 1 : <i>Datura stramonium</i> . a : <i>Datura</i> plant (feuilles et fleurs); b: <i>D. stramonium</i> fruit; c: <i>Datura stramonium</i> fleur	4
Figure 2 : Voie de synthèse possible pour la tropine	10
Figure 3 : Voie de synthèse de l'hyoscine à partir de l'hyoscyamine	11
Figure 4 : Synthèse de l'hyoscyamine et de l'atropine à partir du tropanol	12
Figure 5 : Fonctionnement de récepteur M3 sur le muscle lisse bronchique.....	17
Figure 6 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme.....	23
Figure 7 : Schéma général des 4 phases du métabolisme et du transport d'un xénobiotique dans une cellule.....	24
Figure 8 : Organisation tissulaire du foie.....	25
Figure 9 : Principales réactions d'oxydation catalysées par les cytochromes P450.....	26
Figure 10 : Mécanismes d'action d'hépatotoxiques.....	28
Figure 11 : Schéma d'un néphron.....	30
Figure 12 : <i>Datura stramonium</i> L. en période de floraison et de fructification près d'un champs de culture maraîchère.....	36
Figure 13 : Fruit et graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	36
Figure 14 : Extraction des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i>	38
Figure 15 : Séparation par chromatographie sur couche mince des alcaloïdes tropaniques majoritaires.....	46
Figure 16 : Courbe caractérisant la dépendance « Dose –réponse » de la simple l'application par IP des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. des souris albino-swiss mâles.....	49
Figure 17 : Estimation de la DL ₅₀ chez les souris mâles traitées par v intra-péritonéale par l'extrait des alcaloïdes totaux des graines du <i>Datura stramonium</i> (méthode des moindres carrés).....	50
Figure 18 : Courbe caractérisant la dépendance « Dose –Réponse » de la simple l'application par IP des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. des souris albino-swiss femelles.....	51
Figure 19 : Estimation de la DL ₅₀ chez les souris femelles traitées par voie intra péritonéale par l'extrait des alcaloïdes totaux des graines du <i>Datura stramonium</i> (méthode des moindres carrés).....	52
Figure 20 : Courbes caractérisant la dépendance « Dose –Réponse » de la simple l'application par IP des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. des souris albino-swiss mâles et femelles.....	56
Figure 21 : Fréquence respiratoire mesurée chez des souris mâles témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (60mg/kg).....	58

Figure 22 : Fréquence cardiaque mesurées chez des souris mâles témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (60mg/kg).....	58
Figure 23 : Température rectale mesurées chez des souris mâles témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (60mg/kg).....	59
Figure 24 : Fréquence respiratoire mesurée chez des souris femelles témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (60mg/kg).....	59
Figure 25 : Fréquence cardiaque mesurée chez des souris femelles témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (60mg/kg).....	60
Figure 26 : Température rectale et mesurée chez des souris femelles témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (60mg/kg).....	60
Figure 27 : Valeurs de la masse relative du foie des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	62
Figure 28 : Valeurs de la masse relative des reins des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	62
Figure 29 : Valeurs de la masse relative du cœur des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	63
Figure 30 : Valeurs de la masse relative de la rate des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	63
Figure 31 : Valeurs de la masse relative du foie des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	64
Figure 32 : Valeurs de la masse relative des reins des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	64
Figure 33 : Valeurs de la masse relative du cœur souris des femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	65
Figure 34 : Valeurs de la masse relative de la rate des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	65
Figure 35 : Teneur en urée et Glu (g /l) des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	70
Figure 36 : Teneur en créatinine (mg /l) des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	70
Figure 37 : Teneur en AST, PLA et ALT (UI/L) des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	71
Figure 38 : Teneur en GGT et LDH (UI/L) des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	71
Figure 39 : Teneur en Na, K et Cl (mmol /l) des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	72
Figure 40 : Teneur en Chol et TG (g /l) des souris mâles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	72

Figure 41 : Teneur en urée et Glu (g/l) des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	73
Figure 42 : Teneur en créatinine (mg /l) des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	73
Figure 43 : Teneur en AST, PLA et ALT (UI /L) des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	74
Figure 44 : Teneur en GGT et LDH (UI /L) des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	74
Figure 45 : Teneur en Na, K et Cl (mmol /l) des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	75
Figure 46 : Teneur en Chol et TG (g /l) des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	75
Figure 47 : Coupes histologiques des tissus hépatiques des souris après traitement aigue des souris par les alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> des souris males.....	78
Figure 48 : Coupes histologiques du tissu rénal après traitement aigue des souris par les alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> des souris males.....	80
Figure 49 : Evolution du poids corporel des souris males (a) et femelles (b) dans les conditions de toxicité sub-aigue par les alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	82
Figure 50 : Température rectale mesurée chez des souris males témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16 mg/kg).....	83
Figure 51 : Fréquence cardiaque mesurées chez des souris males témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16 mg/kg).....	84
Figure 52 : Fréquence respiratoire mesurée chez des souris males témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16 mg/kg).....	84
Figure 53 : Température rectale mesurée chez des souris femelles témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16 mg/kg).....	85
Figure 54 : Fréquence respiratoire, température rectale et fréquence cardiaque mesurées chez des souris femelles témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16 mg/kg).....	85
Figure 55 : Fréquence respiratoire mesurée chez des souris femelles témoins et traitées avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16 mg/kg).....	86
Figure 56 : Valeurs de la masse relative du foie des souris mâles au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	87

Figure 57 : Valeurs de la masse relative des reins des souris males au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	87
Figure 58 : Valeurs de la masse relative du cœur des souris males au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	88
Figure 59 : Valeurs de la masse relative de la rate des souris males au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	88
Figure 60 : Valeurs de la masse relative du foie des souris femelles au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	89
Figure 61 : Valeurs de la masse relative des reins des souris femelles au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	89
Figure 62 : Valeurs de la masse relative du cœur des souris femelles au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	90
Figure 63 : Valeurs de la masse relative de la rate des souris femelles au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	90
Figure 64 : Teneur en urée et Glu (g/l) des souris males au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	94
Figure 65 : Teneur en créatinine (mg /l) des souris males au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	95
Figure 66 : Teneur en AST, PAL et ALT (UI /L) des souris males au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	95
Figure 67 : Teneur en GGT et LDH (UI /L) des souris males au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	96
Figure 68 : Teneur en Na, K et Cl (mmol /l) des souris males au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	96
Figure 69 : Teneur en Chol et TG (g/l) des souris males au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	97
Figure 70 : Teneur en urée et Glu (g/l) des souris femelles au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	97
Figure71 : Teneur en créatinine (mg /l) des souris femelles au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	98

Figure 72 : Teneur en AST, PAL et ALT (UI /L) des souris males au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	98
Figure 73 : Teneur en GGT et LDH (UI /L) des souris femelles au cours du traitement sub-aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	99
Figure 74 : Teneur en Na, K et Cl (mmol /l) des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	99
Figure 75: Teneur en Chol et TG (g/l) des souris femelles au cours du traitement aigu avec l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> (16mg/Kg).....	100
Figure 76: Coupes histologiques des tissus hépatiques des souris témoins mâles et femelles.....	102
Figure 77 : Coupes histologiques du tissu rénal après traitement sub-aigue des souris avec la dose 16 mg/kg des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i> des souris.....	104

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différentes appellations du <i>Datura stramonium</i> L	6
Tableau 2 : Teneurs en alcaloïdes des graines de <i>datura</i> selon quelques auteurs.....	7
Tableau 3 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'atropine	13
Tableau 4 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques de la scopolamine.....	14
Tableau 5 : quelques cas d'intoxications des animaux par <i>Datura</i>	21
Tableau 6 : quelques paramètres hématologiques et biochimiques chez les 3 patients.....	32
Tableau 7 : Détermination des paramètres létaux des souris mâle traitées par voie intra-péritonéale avec des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i>	49
Tableau 8 : Détermination des paramètres létaux des souris femelles traitées par voie intra-péritonéale avec des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i>	51
Tableau 9 : Paramètres caractérisant la toxicité aiguë des souris albino-swiss traitées par simple application IP avec des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	54
Tableau 10 : Paramètres caractérisant la sensibilité du sexe des souris albino-swiss traitées par simple application IP avec des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L.....	55
Tableau 11 : Effet du traitement aigu sur le poids (g) des souris mâles et femelle traitées par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L (60 mg/kg \approx 1/5 DL ₅₀).....	57
Tableau 12 : Paramètres hématologiques chez les souris mâles traitées par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L (60 mg/kg \approx 1/5 DL ₅₀).....	67
Tableau 13 : Paramètres hématologiques chez les souris femelles traitées par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L (60 mg/kg \approx 1/5 DL ₅₀).....	68
Tableau 14 : Paramètres hématologiques chez les souris mâles traitées par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L (16 mg/kg \approx 1/10 DL ₅₀) dans les conditions de toxicité sub-chronique.....	92
Tableau 15 : Paramètres hématologiques chez les souris femelles traitées par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L (16 mg/kg \approx 1/10 DL ₅₀) dans les conditions de toxicité sub-chronique.....	93

Introduction

Introduction

Les intoxications aiguës par les plantes continuent d'être un important problème de santé dans beaucoup de pays développés et en voie de développement (**Rkain et al., 2011 ; Oguzturk et al., 2010 ; Chen et al., 2010; Hassen et al., 2008**).

Elles constituent une cause fréquente d'admission aux services des urgences et de réanimation (**Mégarbane et Baud, 2006**). En Algérie, elles constituent un sérieux problème de santé public et une préoccupation inquiétante parce qu'elles touchent toutes les tranches d'âge, elles peuvent être accidentelles (en particulier chez les enfants) ou volontaires chez les adultes (**Mahdeb et al., 2013**).

Les intoxications aiguës en Algérie sont très peu évaluées, comme le prouvent les rares publications dans ce domaine.

Les intoxications par les plantes sont fréquentes chez les enfants et sont généralement bénignes. Chez l'adulte, elles sont rares et surviennent dans des attentats de suicide, dans une confusion avec d'autres plantes comestibles, ou bien par utilisation de la plante dans un but addictif ou thérapeutique (**Flesch, 2012**).

Les médecins qui prennent en charge le service des urgences trouvent généralement des difficultés à identifier les plantes causant les intoxications, faute de formation en botanique contrairement aux autres types d'intoxications.

A Sétif, le *Datura stramonium* L. est considérée comme la deuxième la cause des intoxications aiguës sévères par les plantes, après *Atractylisgummifera*. On le trouve fréquemment aux abords des cultures maraîchères et dans les jardins publics comme plante ornementale ; le datura devient donc à la portée des enfants et des adolescents (**Palmarev et Petrov, 1989**).

L'effet toxique du *Datura stramonium* est attribué à trois alcaloïdes tropaniques : l'atropine et son isomère optique l'hyosciamine, et la scopolamine. Toutes les parties de la plante renferment ces alcaloïdes et sont donc potentiellement dangereuses.

Le *Datura stramonium* est la cause de plusieurs intoxications, surtout dans les régions rurales. Ces intoxications surviennent en période estivale (période de la floraison et de fructification) et touchent généralement les enfants de bas âge (**Bouzidi et al., 2002**).

L'intoxication volontaire touche l'adolescent ou l'adulte jeune avec une nette prédominance masculine (**Desachy et al., 1997**).

Le tableau clinique des personnes intoxiquées par cette plante, est dominé par les troubles du comportement.

La gravité des intoxications semble plus due aux troubles du comportement induits par celles-ci qu'à la toxicité propre du *Datura stramonium* surtout à faible dose (**Monteriol et al., 2007; Aroukou et al., 2003**).

D'une façon générale, on ne dispose que peu de données toxicologiques sur l'expérimentation du *Datura stramonium*. L'ensemble des données sur le *Datura* concerne beaucoup plus les cas cliniques des personnes qui se sont intoxiquées accidentellement ou volontairement par le *Datura stramonium*. L'intoxication au *Datura* est souvent méconnue des praticiens (**Racid et al., 2013**).

L'objectif de la présente étude est d'établir un bilan des intoxications aiguës particulièrement par le *Datura stramonium* dans la région de Sétif et de B.B.A à partir des données émanant du CHU de Sétif et les hôpitaux de Bordj Bou Arreridj. Cette étude a été complétée par une enquête ethnobotanique menée chez les herboristes de la wilaya de Bordj Bou Arreridj et les régions environnante. D'autre part d'expérimenter l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. L sur les souris (mâles et femelles), dans les conditions de la toxicité aiguë et subaiguë.

Rappels bibliographique

I. Présentation de la plante : *Datura stramonium* L.

Les daturas sont des plantes de la famille des Solanacées connues depuis longtemps pour leurs propriétés hallucinogènes (**Bodeau et al., 2015**). Cette famille compte plus de 2000 espèces, largement réparties dans le monde, aussi bien dans les tropicales que tempérées. Les Solanacées sont importantes par la nature de leurs composants chimiques. On y trouve des alcaloïdes dérivants du noyau tropane: hyoscyamine, scopolamine dans la jusquiame, le datura et la belladone ; des dérivés de la pyridine, des bases volatiles (pyrroline et méthylpyrrolidine de la belladone), des glycoalcaloïdes et des saponosides(*solanum*), et des corps phénoliques (**Hammiche et al., 2013**). Le genre *Datura* comprend une vingtaine d'espèces dont la plus répandue est le *Datura stramonium* L., connu aussi sous les appellations de stramoine, herbe du diable, pomme épineuse, herbe aux taupes (jimson weed, en anglais). En termes d'habitat, il s'agit d'une plante peu exigeante, se développant sur des terrains vagues et des décombres. Le *Datura stramonium* est une solanacée ubiquitaire qui contient des alcaloïdes tropaniques pouvant être responsables de l'apparition d'un syndrome anticholinergique (**Schmitt et al., 2012; Bouziri et al., 2011**). Elle fleurit de juillet à octobre (grandes fleurs blanches en forme de trompette). Son fruit est une grosse capsule ovoïde épineuse qui renferme de nombreuses graines (**Flesch, 2012**). Toutes les parties de la plante sont réputées contenir des alcaloïdes tropaniques (**Bernadet et al., 2015; Florian et al., 2012; Shonle et Bergelson, 2000**). La toxicité de *D. stramonium* est due principalement aux trois alcaloïdes majoritaires contenus dans la plante : atropine, scopolamine et hyoscyamine (**Rachid et al., 2013; Rana Disel et al., 2013**). L'utilisation de cette plante semble être très restreinte en médecine traditionnelle algérienne (**Baba Aissa, 1990; Zarouri, 2012**). Toutefois, elle est classée parmi les plantes les plus utilisées en médecine populaire dans le monde (**Bruneton, 2005**).

I.1 Description botanique

Le *Datura stramonium* est une plante herbacée annuelle de 50 cm à 1 m de haut (**Goullé et Pépin, 2004**). L'odeur de la plante fraîche est vireuse et nauséabonde, surtout pendant les fortes chaleurs. La saveur est désagréable et amère. La racine est rameuse, fibreuse et blanchâtre. Le calice de 4 à 6 cm de long, verdâtre, tubuleux a 5 dents, persiste autour du fruit sec; il entoure la corolle de 10 à 15 cm environ, en

Rappels Bibliographiques

forme de cloche, avec 5 lobes marqués, terminés en crochet (**Hammiche et al., 2013**). Sa fleur est formée de cinq pétales blancs, soudés en tube. La tige est dressée et porte des branches largement étalées avec des ramifications dichotomiques; les feuilles vertes pâles, ovales ou ovo-triangulaires avec des bords irrégulièrement dentés, mesurent de 12 à 15 cm de long (**Chopra et al., 1960**).

Le fruit en forme de « pomme épineuse » (**Figure 1**), selon le surnom de la plante, est une capsule globuleuse hérissée d'épines robustes de longueur inégale ; il munit en été et s'ouvre en 4 valves libérant de petites graines, très nombreuses, de couleur noire, réniformes, a surface réticulée (**El Bazaoui et al., 2009; Hammiche et al., 2013**). Pour se développer dans toute son ampleur. Cette plante nécessite des endroits aérés et exposés au soleil. Cette plante est largement cultivée pour son aspect décoratif (**Flesch, 2005**).

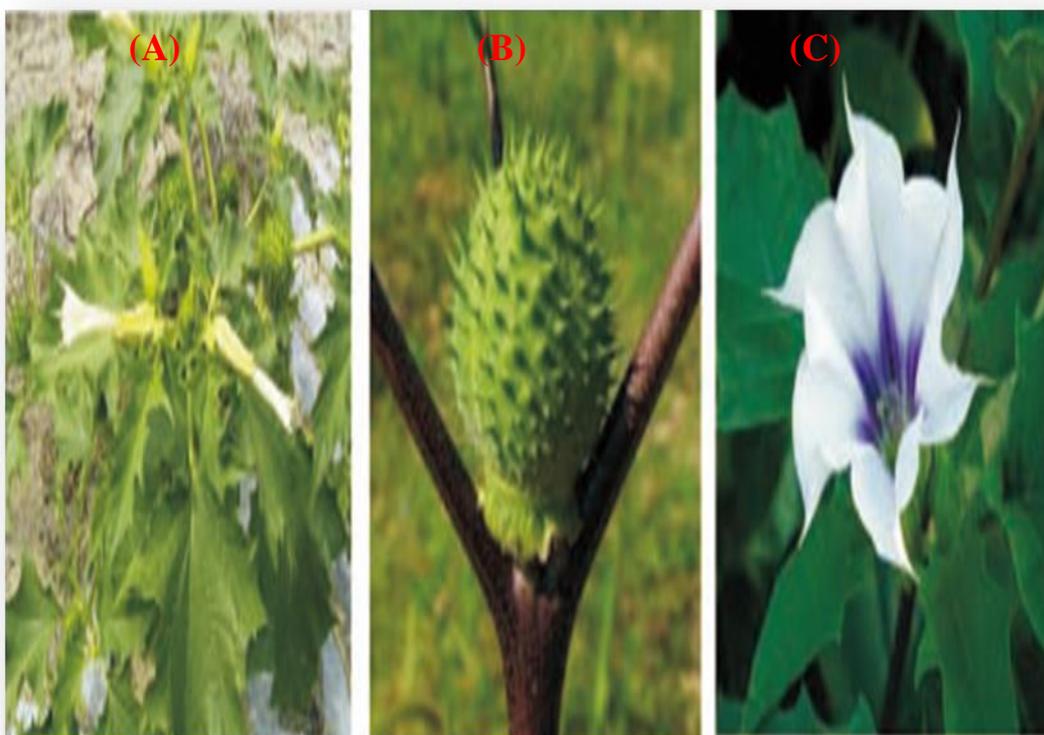


Figure 1 : *Datura stramonium* : **A**) plante du Datura (feuilles et fleurs); **B**) fruit du *D. stramonium*; **C**) fleur du *D. stramonium* (**Soni et al., 2012**).

I.2 Position systématique

La place de *Datura stramonium* L. dans la classification systématique est présentée comme suit (Soni *et al.*, 2012):

- **Règne** : Plantae
- **Embranchement** : Angiospermes
- **Classe** : Eudicotylédones
- **Ordre** : Solanales
- **Famille** : Solanacées
- **Genre** : *Datura*
- **Espèce** : *Datura stramonium*

I.3 Origine et répartition géographique

Le *Datura stramonium* est originaire d'Asie, mais elle est naturalisée en Amérique du Nord et du Sud, ainsi que dans la plupart des pays d'Europe (Chopra *et al.*, 1960). Le *Datura* pousse préférentiellement sur des terrains dont la terre est remuée : chantier et terrains vagues, mais aussi près cultures, notamment celles de maïs fourrager. Il s'est accommodé à toutes les régions dont le climat est globalement chaud et tempéré (Masurel, 2007). Le *Datura stramonium* est sensible au gel. Au États-Unis et en Australie, le *Datura stramonium* est considéré comme une menace sérieuse pour les cultures. Il est difficile de s'en débarrasser, car le *Datura stramonium* est résistant à la plupart des herbicides (Schmelzer *et al.*, 2008). En Algérie, on le trouve communément dans les décombres et les lits d'oueds (Hammiche *et al.*, 2013).

I.4 Noms vernaculaires et synonymes

Le *Datura* est connu sous de nombreux noms vernaculaires (**Tableau 1**)(Mehdeb, 2011).

Tableau. 1 : Les différentes appellations du *Datura stramonium* L.

Appellations	Pays
Datura, Stramoine, Pomme épineuse, Herbe du diable, Herbe aux sorciers, Endormie, Herbe aux taupes.	France
Thorn-apple, Devils' apple, Hedge-Hog-Nut, Trumpet's angel, Devil's trumpet.	Angleterre
Stechapfel, Dornapfel.	Allemagne
Estramonio, Manzanaspinosa, Yerba(Hierba) hedionda.	Espagne
Stramonio, Nocespinoza, Pomospinoso, Nocedeldiavolo	Italie
Tatoul	Bulgarie
Sikran	Algérie

I.5 Répartition des principaux alcaloïdes de *Datura stramonium*

Berkov *et al.* (2005) ont identifié 48 alcaloïdes dans différentes parties du *D. stramonium*; la quantité et la proportion d'alcaloïdes varient selon la parties de la plante, le stade de développement et les conditions environnementales (**Marlier *et al.*, 2014**). La teneur en scopolamine est élevée chez la plante jeune (**Rana Disel *et al.*, 2013**) et diminue au cours du développement de celle-ci, alors que la plante adulte est plus riche en hyoscyamine. Suivant la position des feuilles sur l'axe de la plante, la

Rappels Bibliographiques

somme hyoscyamine + scopolamine augmente de la base vers l'apex, alors que le rapport scopolamine/hyoscyamine augmente de l'apex vers la base. La plante adulte se caractérise par les meilleurs rendements en hyoscyamine et en scopolamine.

Les graines de *Datura* ont été particulièrement étudiées à cause de la recrudescence des cas de contamination d'aliments industriels pour le bétail et pour l'homme. Les teneurs en alcaloïdes sont peu variables d'un auteur à l'autre, ce qui suggère que les variations de toxicité du *datura* sont faibles (**Tableau 2**). Le rendement de la récolte du mois d'août (mois le plus chaud et le plus ensoleillé) est nettement plus important que celui de la récolte des mois de juin et juillet, un éclaircissement long et intense favorise l'augmentation de la teneur en alcaloïdes (**Houmani et al., 1994; Miraldi et al., 2001**).

Tableau 2 : Teneurs en alcaloïdes des graines de *datura* selon quelques auteurs.

Auteur	Année	Alcaloïdes totaux	Graines	
			Hyoscyamine	Scopolamine
Steyn	1934	0,49 %	/	/
Nelson <i>et al.</i>	1982		0,26 %	0,55 %
Dungan <i>et al.</i>	1989		0,27 %	0,07 %
Milradi <i>et al.</i>	2001		0,038 %	0,008 %
Friedman	2004		0,17 à 0,27 %	0,04 à 0,07 %

I.6 Usage médical traditionnel

Le *Datura stramonium* est une plante médicinale très importante. Ses feuilles et ses graines sont utilisées dans différentes recettes de traitement. Les graines sont souvent utilisées comme aphrodisiaque et sont également indiquées comme sédatif dans les maux de tête et comme narcotique dans l'insomnie, alors que les feuilles et les fleurs sont séchées et fumées ou fumigées dans le traitement de l'asthme (**El Bazaoui et al., 2009**). Les préparations à base de *Datura stramonium* furent utilisées en sorcellerie pour des activités maléfiques, souvent comme stupéfiant hallucinatoire constituant les onguents de sorcières.

Quand les feuilles de *Datura stramonium* sont mélangées avec l'huile de moutarde, elles peuvent être utiles dans certains troubles cutanés. L'huile de fruit est utilisée

pour apaiser les courbatures. Traditionnellement, le *Datura stramonium* est utilisé dans le traitement de rhumatisme. Il est fréquemment utilisé comme antiparasitaire et répulsif (Sayed et Shah, 2014).

I.7 Autre usages de *Datura stramonium*

Les *Datura* possèdent également des propriétés antimicrobiennes et antiparasitaires qui peuvent être utilisées contre différentes maladies infectieuses chez l'homme et les animaux. Les extraits acétoniques de *Datura stramonium* ont une activité contre les bactéries gram négatives *Vibrio cholerae* et *Vibrioparachaemolyticus* qui provoquent le choléra (Gaire et Subedi, 2013). Les extraits éthanoliques et les alcaloïdes totaux des parties aériennes de *Datura stramonium* ont des propriétés antimicrobiennes contre : *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Selon Uma Reddy (2009), les extraits éthanoliques de *Datura stramonium* ont une activité antimicrobienne et une inhibition du taux de croissance de *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger* et *Fusarium* (Hadjimi, 2011). D'après Bhakta et Lalita (2013), Les extraits d'acétone de *Datura stramonium* ont une activité antifongique contre plusieurs champignons comprenant *Penicillium expansum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *Fusarium oxysporum*, *Trichoderma harzianum*, *Phytophthora nicotiana*, *Pythium multivium* et *Rhizoctonia solani*. Et selon les mêmes auteurs, l'extrait éthanolique des feuilles de *D. stramonium* a une activité anti-inflammatoire significative contre les carraghénanes Œdème de la patte chez le rat. Les graines de *Datura* sont aussi utilisées comme raticide ou pesticide contre les chenilles raveuses, les puces, les chiques (Chang et al., 2000).

II. Les alcaloïdes tropaniques

Les métabolites secondaires sont des composés dont la présence est limitée à certains groupes taxonomiques, ils ne sont pas indispensables à la vie de la cellule de l'organisme. Leur rôle se manifeste dans l'interaction avec l'environnement favorisant ainsi la survie de l'organisme dans son écosystème. Au cours de l'évolution, le règne végétal a développé une large variété de métabolites secondaires pour se défendre contre des herbivores, des microorganismes, des virus et des champignons. Parmi eux

plus de ces 100000 produits naturels connus aujourd'hui, environ 12000 sont des alcaloïdes (**Dao, 2008**). Les alcaloïdes sont classés parmi les principes actifs les plus importants en pharmacologie et en médecine (**Guignard, 2000**). Ce sont des substances organiques azotées qui ont des propriétés thérapeutiques ou toxiques (**Delille, 2007**).

Les alcaloïdes tropaniques sont des métabolites secondaires produits par de nombreuses espèces de la famille des Solanaceae (**Kandoth et al., 2010**). Ils possèdent en commun dans leur formule un élément bicyclique; le tropane qui a pour nom systématique 8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane (**Le Garff et al., 2016**). Mis à part quelques exceptions, les alcaloïdes tropaniques sont des esters d'alcool tropaniques et d'acides de différentes structures, aussi bien aliphatiques qu'aromatiques (**Bruneton, 1999**). Plus de 200 structures d'alcaloïdes tropaniques isolés de différentes familles de plantes seraient connus (**Dräger, 2002; Adamse et al., 2014**). De façon générale, les alcaloïdes tropaniques sont biosynthétisés à partir de deux acides aminés, l'arginine et la phénylalanine.

II.1 Biosynthèse des alcaloïdes tropaniques

Dans la nature, on observe la biosynthèse d'alcaloïdes tropaniques dans de nombreuses plantes appartenant principalement à la famille Solanacée. Cette biosynthèse est effectuée très majoritairement, voire exclusivement, dans les racines. Le stockage, par contre, peut se faire au niveau des racines mais aussi dans les feuilles, les semences, et même les tubercules comme pour la pomme de terre.

II.2 Formation du noyau tropane

L'ornithine, précurseur du noyau tropane, est rapidement décarboxylée en putrescine, celle-ci ensuite méthylée. La putrescine peut également être formée à partir de l'arginine. L'oxydation de N-méthylputrescine conduit à la formation de 4-méthylaminobutanal qui subit subséquentement une cyclisation pour former un sel : N-méthyl-pyrrolinium (**Pujol et al., 2006**). L'étape clé de la biosynthèse du noyau tropane est l'attaque du sel N-méthyl-pyrrolinium par le C-2 de l'acétoacétyl-CoA, le produit ainsi naissant est décarboxylé pour former l'hygrine, ce dernier est oxydé en 5-acétonyl-1-méthyl-pyrrolinium puis converti en tropinone, la cétone est réduite par la suite pour former le tropanol ou la tropine (**Figure 2**).

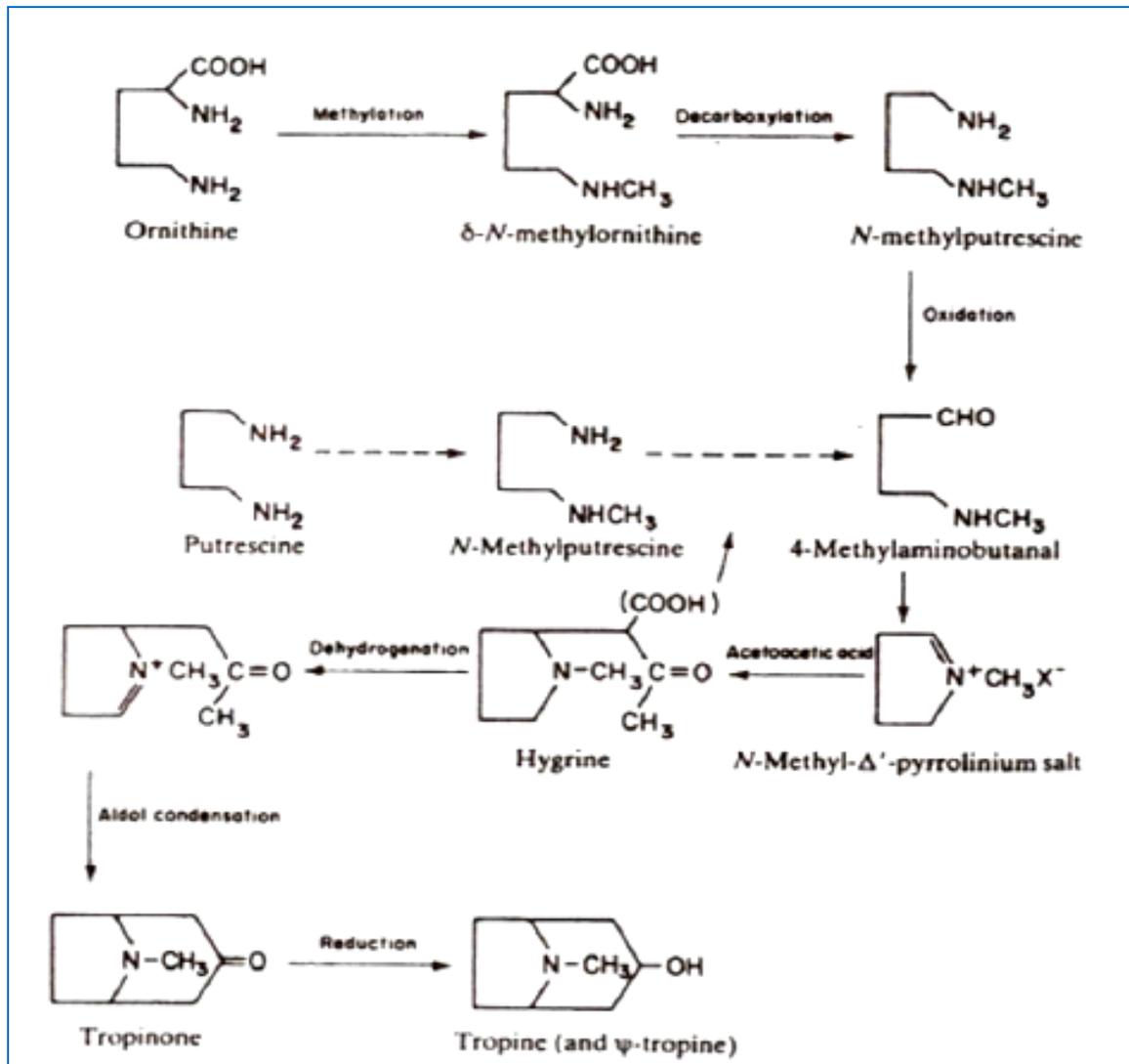


Figure 2 : Voie de synthèse possible pour la tropine (Martel, 2012).

L'estérification du tropanol par l'acide tropique, dérivé de la phénylalanine en transitant par l'acide cinnamique conduit à la formation de l'hyoscyamine. Ce dernier est synthétisé dans la racine, et est partiellement transformé en scopolamine au moment de son transfert vers la partie aérienne de la plante (Cougoul *et al.*, 1979). Cette réaction de transformation est catalysée par l'enzyme : hyoscyamine-6 β -hydroxylase (H6H) (Kandoth *et al.*, 2010). Cette enzyme catalyse d'abord l'hydroxylation de la hyoscyamine au niveau de la position 6 β du noyau tropane, donnant naissance ainsi à l'hydroxyhyoscyamine, qui est suivie par une réaction

d'époxydation pour former la scopolamine (**Figure 3**) (Zarouri, 2012, Boustié *et al.*, 2002; Kandoth *et al.*, 2010; Rathbone *et al.*, 2002; Moyano *et al.*, 2007)

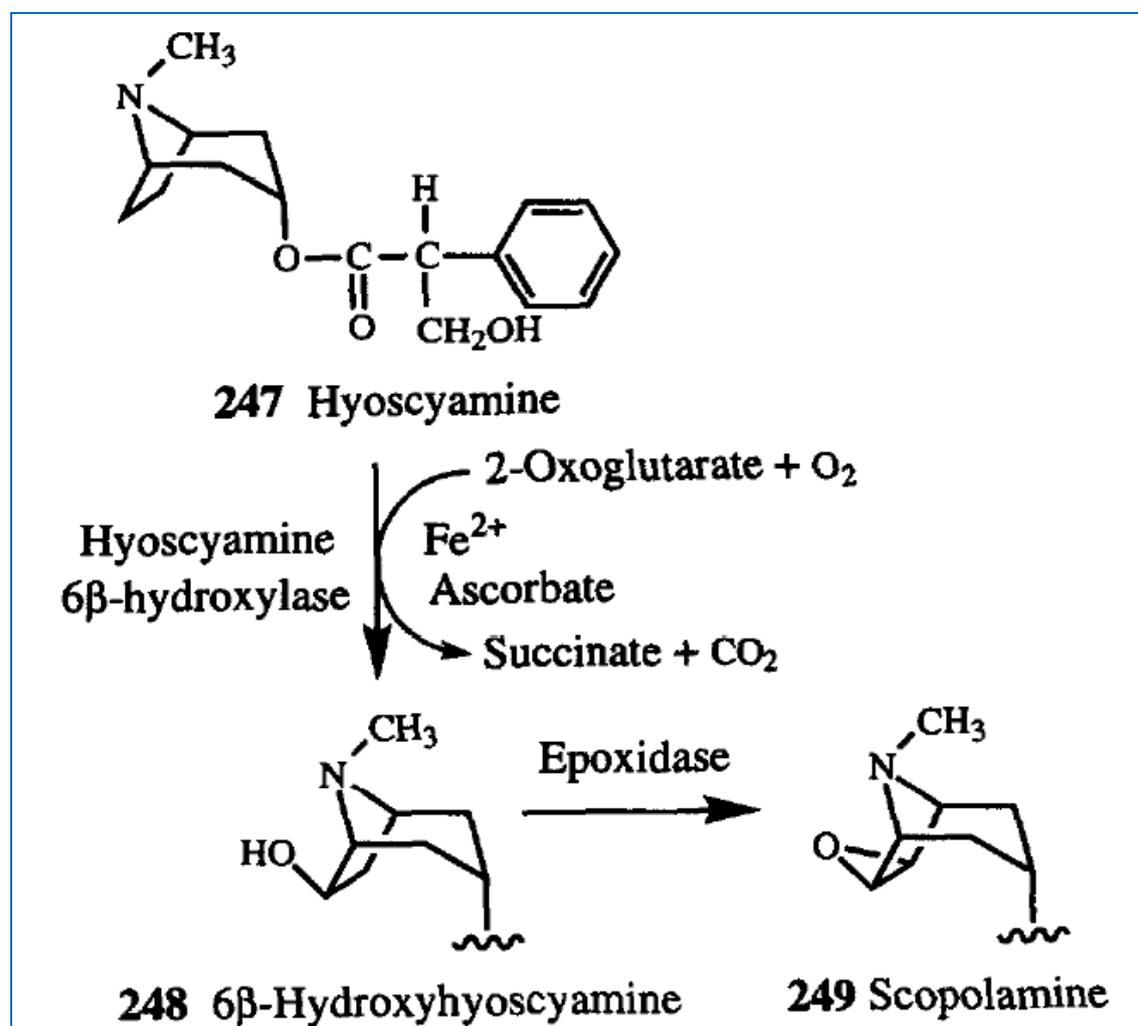


Figure 3 : Voie de synthèse de l'hyoscine à partir de l'hyoscyamine (Rathbone *et al.*, 2002).

L'hyoscyamine est une base lévogyre qui se transforme facilement en sa forme racémique la D, L'hyoscyamine (atropine) dont la formule brute est identique. Cette racémisation s'explique facilement par le fait que l'acide tropique possède un carbone asymétrique (**Figure 4**) (Goullé et Pépin, 2004).

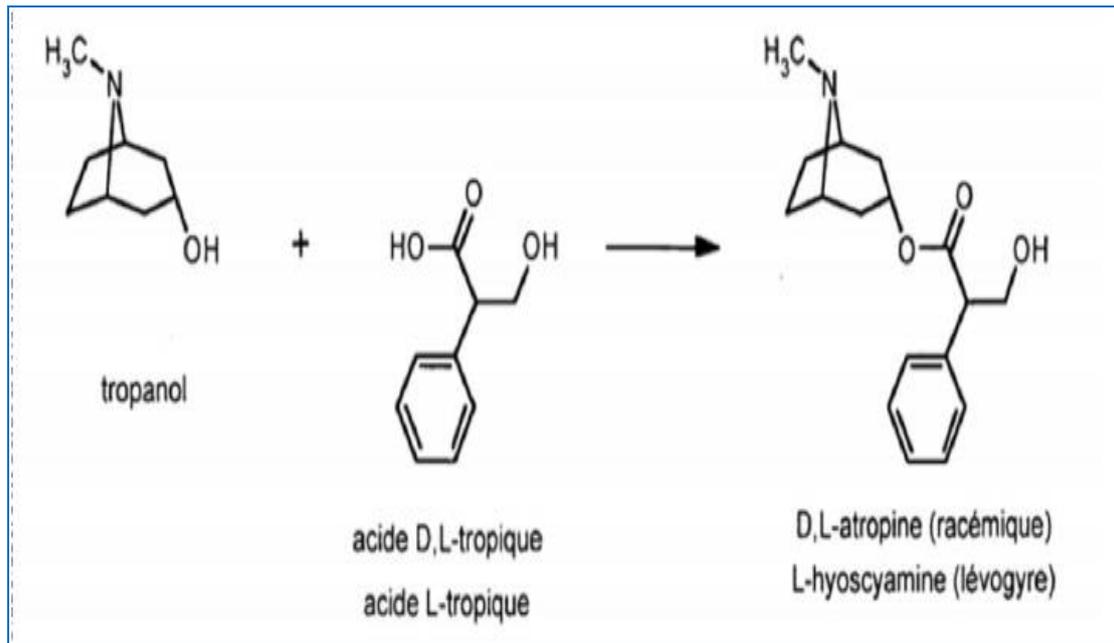


Figure 4 : Synthèse de l’hyoscyamine et de l’atropine à partir du tropanol
(Martel, 2012).

II.3 L’atropine

Ester de l’acide tropique et du tropanol, la molécule possède un cycle aromatique (Ali-Melkkila *et al.*, 1993), c’est le noyau de méthyle aminé qui caractérise l’action de l’atropine, c’est un extrait naturel de nombreuses plantes et s’utilise sous forme de sulfate. Sa formule brute est $C_{17}H_{23}NO_3$, avec un poids moléculaire de 289, 37 Daltons. Sa saveur est amère et désagréable, en solution aqueuse et à chaud, elle est hydrolysée en acide tropique et tropanol. L’atropine est sensible à la lumière avec une absorption maximale égale à 252 nm (Parfitt, 1999).

II.3.1 Pharmacocinétique

L’absorption digestive de l’atropine est rapide, ce pourquoi les premiers signes d’intoxication atropiniques apparaissent entre 15 et 30 minutes après l’ingestion (Faivre *et al.*, 2012). Elle est rapidement captée par les tissus où elle est en grande partie transformée. Elle traverse les barrières hémato-encéphaliques et placentaires (Viallard *et Tanguy*, 2002). L’atropine disparaît rapidement du sang et est distribué à travers les différents tissus du corps et de liquides.

Rappels Bibliographiques

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'atropine sont regroupées dans le tableau 3 (Goullé et Pépin, 2004).

Tableau 3 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'atropine.

Demi-vie (heure)	2 -5
Volume de distribution (L/kg)	1-6
Concentrations thérapeutiques (ng/ml)	2- 25
Concentrations toxiques (ng/ml)	20-30
Concentrations létales (ng/ml)	>200

II.3.2 Mécanisme d'action

L'atropine s'oppose aux effets muscariniques (œil, glandes endocrines, muscles lisse, myocarde) en se combinant aux récepteurs muscariniques cholinergiques par le noyau amine méthylé (Viallard et Tanguy, 2002). L'atropine diminue donc le tonus du système parasympathique, à tel point que l'action du système sympathique devient prépondérante. Les effets centraux de l'atropine sont essentiellement liés à son action antagoniste sur les récepteurs muscariniques M1 présynaptiques et M2 postsynaptiques alors qu'elle a peu d'influence sur les récepteurs nicotiniques (Faivre *et al.*, 2012).

Les récepteurs muscariniques appartiennent à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Il existe 5 différents récepteurs (M1, M2, M3, M4 et M5) qui possèdent tous des fonctions bien distinctes (Caulfield et Birdsall, 1998). Les cinq types de récepteurs muscariniques ont été identifiés dans le système nerveux central, avec une distribution bien spécifique. Les récepteurs M1 se trouvent dans les ganglions et les glandes sécrétrices, les récepteurs M2 se trouvent dans le myocarde et les muscles lisses, et les récepteurs M3 et M4 sont localisés dans les glandes sécrétrices et les muscles lisses ; les cinq sous types de récepteurs se trouvent dans le SNC. Les récepteurs muscariniques interagissent avec les protéines G. Les récepteurs M1, M3 et M5 activent la protéine Gq, qui stimule la phospholipase. Les récepteurs M2 et M4 activent les protéines Gi et Go, qui inhibent l'adényl cyclase et activent les canaux K⁺.

II.4 La scopolamine

La scopolamine dont la structure est très voisine de l'atropine et de l'hyoscyamine possède en plus de ces deux molécules un atome d'oxygène sur le noyau tropane. Sa formule brute est $C_7H_{21}NO_4$, avec un poids moléculaire de 303,36 Daltons (Pujol *et al.*, 2006).

II.4.1 Pharmacocinétique

La scopolamine est rapidement absorbée à partir du tube digestif, elle exerce de ce fait très vite ses effets pharmacologiques. Son métabolisme est essentiellement hépatique, un métabolisme oxydatif mettant en jeu le CYP3A4 (Bodeau *et al.*, 2015) et contribue pour 50 % à son élimination, la fraction non métabolisée étant éliminée sous forme inchangée dans les urines. Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la scopolamine sont regroupées dans le Tableau 4 (Goullé et Pépin, 2004).

Tableau 4 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques de la scopolamine.

Demi-vie (heure)	3 -8
Volume de distribution (L/kg)	1,4
Concentrations thérapeutiques (ng/ml)	0,1 - 1,0

III.4.2 Mécanisme d'action

La scopolamine ou L-hyoscyine montre une activité comparable à la L-hyoscyamine et à l'atropine en raison d'une structure très voisine, 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 et est ainsi plus psychoactive. De plus, la scopolamine est une molécule curarisante : elle induit des troubles locomoteurs en inhibant les centres de coordinations motrices ce qui la rend incapacitante. A plus fortes doses, le syndrome anticholinergique est majeur avec un tableau de délire atropinique marqué par des hallucinations auditives et visuelles (Pujol *et al.*, 2006).

II.5 Activités biologiques des alcaloïdes tropaniques

L'atropine et la scopolamine sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs muscariniques cholinergiques (Le Garff *et al.*, 2016; Akal *et al.*, 2014), situés sur les tissus innervés par les fibres nerveuses parasympathiques post-ganglionnaires (Binev *et al.*, 2006). La L-hyoscyamine, et l'atropine, ont la même activité : ce sont des parasympatholytiques. Elles agissent comme des antagonistes des récepteurs muscariniques en s'opposant, par un blocage compétitif et réversible des récepteurs périphériques et centraux, à l'action de l'acétylcholine (El Bazaoui *et al.*, 2009; Goullé et Pépin, 2004; Rachid *et al.*, 2013; Andrew *et al.*, 2016). Bien que les structures chimiques soient très voisines, l'atropine et la scopolamine ont, à posologie identique, des propriétés pharmacologiques différentes (Goullé et Pépin, 2004). Ces deux substances actives ont un intérêt pharmacologique majeur : ces deux agents antimuscariniques ont été le point de départ de la synthèse chimique de la plupart des anticholinergiques utilisés en thérapeutique moderne (Barguil *et al.*, 2006).

II.6 Effets pharmacologiques de l'atropine

Au point de vue thérapeutique, hyoscyamine et l'atropine sont des substances d'intérêt majeur par leurs propriétés parasympatholytiques ; elles ont servi de base à la chimie de synthèse pour concevoir la plupart des médicaments anticholinergiques (Hammiche *et al.*, 2013).

II.6.1 Effets au niveau du système nerveux central

L'atropine a été pendant longtemps le seul médicament à avoir une efficacité dans la maladie de Parkinson. Chez l'animal, elle s'oppose aux tremblements provoqués par les cholinomimétiques comme l'oxotrépine. L'utilisation de l'atropine a été proposée en France vers 1870 par Charcot, qui en avait remarqué l'effet bénéfique sur le tremblement et la rigidité parkinsonienne (Le Cavorzin *et al.*, 1999).

II.6.2 Effets ophtalmologiques

A dose thérapeutique, l'atropine provoque une mydriase prononcée (assurée par le système sympathique). Elle est mise à profit en ophtalmologie pour faciliter l'examen de l'œil. En administration locale, l'atropine a une très longue durée d'action (Chast, 2011). L'atropine est un antagoniste sélectif et réversible des récepteurs

muscariniques des muscles sphincter de l'iris et du corps ciliaire : elle fait bloquer l'activité des fibres postganglionnaires parasympathiques cholinergiques. Son administration topique entraîne une mydriase et une cycloplégie. Sa pénétration cornéenne et conjonctivale est bonne et montre pour les structures pigmentées de l'iris et du corps ciliaire une affinité particulière qui résulte en une mydriase prolongée peut atteindre environ deux semaines après la fin du traitement (**Chaudieu, 2008**). Elle diminue directement la sécrétion lacrymale par son effet parasympatholytique (**Creuzot-Garcher, 2009**). L'atropine est utile pour lever le spasme douloureux du muscle ciliaire lors d'ulcère cornéen et d'uvéite antérieure (action cycloplégique) (**Chaudieu, 2008**).

II.6.3 Effets cardiovasculaires

L'atropine inhibe l'activité de l'acétylcholine. Lorsque l'atropine est introduite dans les cellules cardiaques, elle les bloque et les empêche d'être activées par l'acétylcholine libérée par le nerf vague. Dans le milieu médical, l'atropine est le plus couramment utilisée pour bloquer les effets d'une trop grande stimulation vagale. Un bloc de conduction cardiaque survient lorsque l'impulsion électrique générée par le stimulateur principal du cœur, le nœud sinusal, ne réussit pas à traverser les oreillettes pour se rendre aux ventricules. Une diminution de la pression artérielle se produit pour chacune de ces impulsions bloquées de ces contractions. Si un nombre suffisant d'impulsions bloqué, la pression artérielle peut descendre trop bas trop rapidement, ce qui entraîne le décès du patient. L'atropine est administrée pour améliorer la conductivité de façon que les impulsions électriques atteignent les muscles qui ne reçoivent pas de décharge (**mike, 2003**).

II.6.4 Effets broncho-pulmonaires

La contraction des muscles lisses respiratoires en réponse à des substances irritantes endogènes ou exogènes est l'une des caractéristiques de l'asthme. Les principales substances endogènes impliquées directement dans la broncho-constriction sont l'histamine et l'acétylcholine. La stimulation parasympathique induit donc une bronchoconstriction médiée par les récepteurs muscariniques M3 (**Figure 5**). L'atropine, un antagoniste des récepteurs muscariniques, inhibe la bronchoconstriction induite par un allergène ; ce qui montre l'importance des

récepteurs muscariniques dans la physiopathologie de l'asthme (Agbonon *et al.*, 2004).

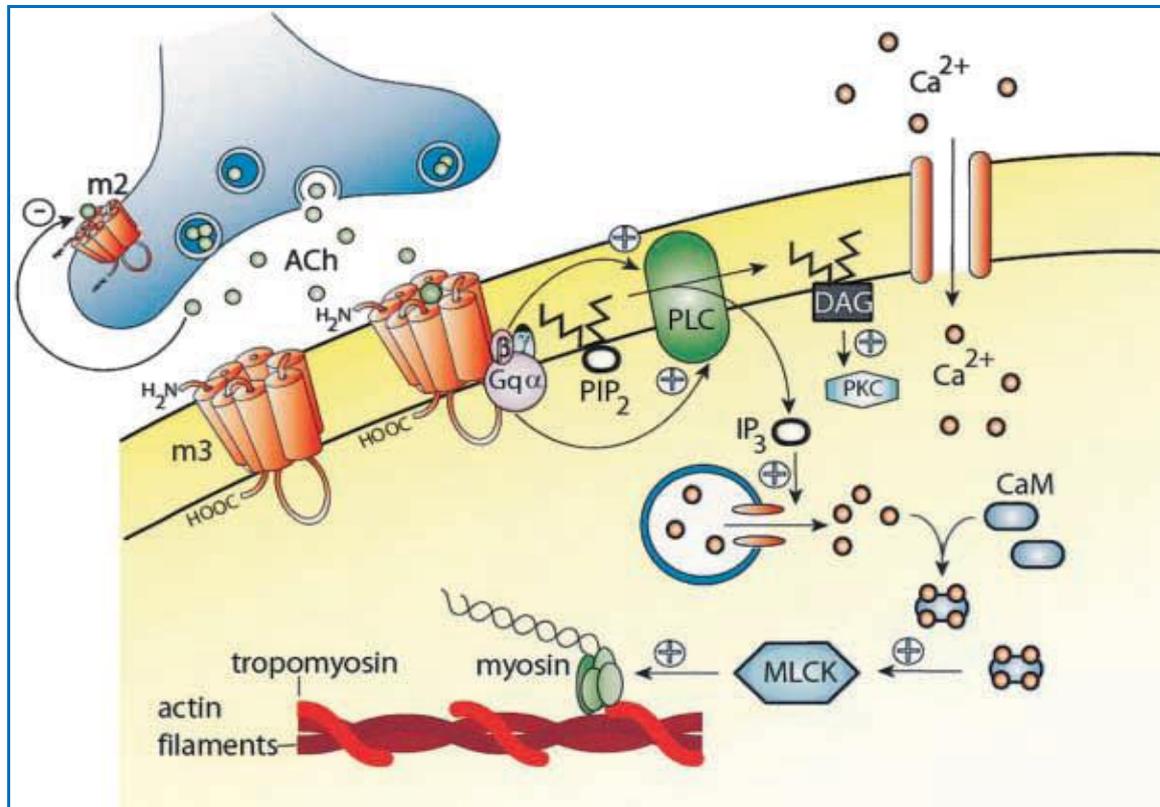


Figure 5 : Fonctionnement de récepteur M3 sur le muscle lisse bronchique (Billington et Penn, 2002).

II.6.5 Effets gastro-intestinaux

L'atropine exerce essentiellement une action antispasmodique, mais elle inhibe aussi la sécrétion salivaire et gastrique, et partiellement la sécrétion intestinale. Elle diminue la motilité gastro-intestinale (Goullé et Pépin, 2004). Elle s'oppose à l'hypertonie produite par la morphine, ce qui justifie son association à la morphine dans le traitement des coliques.

II.6.6 Effet vésico-prostatique

La vessie reçoit une innervation sympathique et parasympathique. Le sympathique tend à la dilater et à contracter le sphincter interne. Le parasympathique, au contraire, contracte la vessie et relâche le sphincter interne. La suppression de l'influence du

parasymphatique sous l'effet de l'atropine donnera une augmentation du tonus du sphincter interne et une dilatation de la vessie, ce qui favorise la rétention d'urine, surtout en cas d'hypertrophie de la prostate.

II.7 Effets pharmacologiques de la scopolamine

L'activité parasympholytique 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 et est ainsi plus psychoactive. D'un point de vue thérapeutique, la scopolamine est utilisée en solution injectable d'une part dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnelles du tube digestif et des voies biliaires et des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie et dans le traitement en soins palliatifs de l'occlusion intestinale, et d'autre part, dans le traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires (**Pujol et al., 2006**). La scopolamine est utilisée dans la prévention des symptômes du mal des transports. Elle diminue les sécrétions buccales et bronchiques, et peut être employée chez les patients « hypersécrétants ». La scopolamine transdermique, à la dose de 1,5 mg, est également utilisée pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires (**Repéssé et al., 2007**). Elle induit un renforcement du système parasymphatique ce qui pourrait donc rééquilibrer l'équilibre parasymphatique/symphatique. Son action s'exerce sur les récepteurs muscariniques qui seraient hypersensibles chez les patients dépressifs et qui sont donc antagonisés par la scopolamine. La scopolamine stimule la voie de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) qui augmente l'expression des protéines de signalisation synaptique augmentant ainsi la plasticité synaptique dans le cortex préfrontal (**Rigal et al., 2016**). Elle est aussi présente dans des spécialités analgésiques, en association avec la morphine (**Ali-Melkkila et al., 1993**) ou associée à l'extrait d'opium et la procaine (**Dao, 2008**).

III. Toxicité de la plante

III. 1 Les intoxications par *Datura stramonium* L. chez l'homme

La toxicité du *Datura* est due à la présence dans l'ensemble de la plante d'alcaloïdes à action parasympholytique. La consommation de cette plante dans un but addictif sous forme de décoction ou d'ingestion de graines est actuellement le mode d'intoxication le plus fréquent (**Flesch, 2005**). Sa présence en zone rurale et périurbaine fait du *Datura* une plante d'accès facile à la consommation.

Le *Datura stramonium* est responsable du syndrome anticholinergique ou atropinique, qui se manifeste d'abord par des troubles périphériques (mydriase bilatérale et troubles de l'accommodation ; tachycardie, vasodilatation) puis des troubles centraux (agitation, confusion, hallucinations...). Il peut entraîner une intoxication modérée persistant 8 à 12 heures ou une intoxication sévère durant 2 à 3 jours (la mydriase étant particulièrement lente à disparaître). Le *Datura stramonium* est une plante utilisée pour ses vertus hallucinogènes, souvent dans un but toxicomane. Dans la majorité des cas, l'intoxication concerne de jeunes adultes de sexe masculin (**Desachy et al., 1997**).

Chez l'adulte, l'intoxication est le plus souvent volontaire à visée suicidaire ou hallucinatoire dans un contexte festif ou toxicomane, mais elle est parfois accidentelle notamment, chez les jeunes enfants. Les feuilles, les racines et les graines peuvent être mâchées, consommées en infusion ou même fumées (**Rachid et al., 2013**). Les intoxications accidentelles par *Datura stramonium* ont été rapportées lorsque des fleurs de *Datura* se trouvent mêlées à du thé (**Marc et al., 2007**).

Chez les enfants, l'intoxication par le stramoine est rare et accidentelle et se déroule dans les régions rurales à caractère maraichère (**Bouzidi et al., 2002**). Les enfants sont attirés par les grandes fleurs et s'empoisonnent en suçant le nectar à la base de celles-ci, ou en mangeant les graines.

Des cas d'intoxications signalés dus à une contamination de farine par des graines, du miel des abeilles butinant des daturas, et à une confusion de la racine avec du raifort. Des cas de confusion des feuilles avec des légumes sauvages ont été rapportés. Les intoxications volontaires au *Datura* ne sont pas des tous négligeables chez l'adulte, surtout chez les jeunes, en quête de sensations fortes (**Barguil et al., 2006; Arouko et al., 2003**).

Plusieurs cas d'intoxications par ingestion ont été décrits dans la littérature, Bernadet *et al.* (2015) rapportent un cas d'intoxication d'une femme de 58 ans, à des antécédents dépressifs traités par venlafaxine et clo-tiazépam prise en charge suite à un trouble de la conscience inexpliqué. L'examen clinique révèle une mydriase bilatérale, une hypertension artérielle à 139/93 mmHg et une tachycardie à 110 battements/min. De plus la patiente a une rétention aiguë d'urine. L'interrogatoire de la famille de cette patiente ainsi que les analyses toxicologiques révèlent une intoxication par *Datura stramonium*. Schmitt *et al.*, 2012 rapportent un cas d'intoxication collective par *Datura stramonium* (trois personnes âgées de 46 à 64 ans), ces personnes ont confondu ses feuilles avec les épinards. Les trois patients ont développé des signes caractéristiques d'une intoxication par cette plante avec une apparition des premiers symptômes 45 min après l'ingestion.

III.1.1 Signes cliniques de l'intoxication aiguë

Les premiers symptômes apparaissent rapidement après l'ingestion : 10 à 20 minutes dans le cas d'une infusion. Les symptômes peuvent durer 8 à 12 heures en cas d'intoxication modérée, jusqu'à trois jours pour une intoxication sévère (Marlier *et al.*, 2014). Le syndrome central inclut confusion, agitation anxieuse, hallucination. À forte dose, des convulsions et un coma avec des signes pyramidaux sont observés. Le syndrome périphérique associe flush cutané, sécheresse cutanéomuqueuse, diminution des sécrétions salivaires sudorales et bronchiques, tachycardie, hypertension artérielle et hyperthermie. À forte dose, apparaît une détresse circulatoire et respiratoire. Une mydriase bilatérale est constamment associée (Moncriol *et al.*, 2007).

Les décès liés à l'intoxication par datura sont très rares et la grande majorité d'entre eux sont la conséquence d'actes inconsidérés induits par l'état mental perturbé des intoxiqués. La dose toxique estimée chez l'enfant est de 2 à 5 g de graines, chez l'adulte elle est de 10 à 12 g de graines (Bernadet *et al.*, 2015).

III.2 Les intoxications par *Datura stramonium* L. chez les animaux

Les intoxications des animaux par cette plante sont beaucoup moins fréquentes, en raison de la forte odeur de la plante et le goût désagréable. Elles surviennent surtout pendant la saison sèche, quand les animaux sous alimentés recherchent un fourrage vert ou consommant du foin ou d'ensilage contaminé par la plante de datura. Les cas

Rappels Bibliographiques

d'intoxications au datura sont décrits depuis plus d'un siècle dans la littérature. Le tableau 5 présente quelques cas d'intoxications des animaux par Datura rapportés par différents auteurs (Masurel, 2007).

Tableau 5 : Quelques cas d'intoxications des animaux par Datura.

Auteur	Année	Lieu	Animaux		Incidence (%)		Intoxication - remarques
			Espèce	Age - Poids	Morbidité	Mortalité	
Poligant	1901	France	BV	variable	NS	12	6 vaches adultes, 1 taureau et 1 génisse de 18 mois, <i>Datura ferox</i> L.
Sullivan	1905	Angleterre	CV	NS	100	0	
Hansen	1927	Etats-Unis	BV CP	NS	NS	NS	Intox. 12 BV et 2 CP
Barney et Wilson	1963	Etats-Unis	CV	NS	100	73	Aliment contaminé par des graines de <i>Datura stramonium</i> L.
Singh et Singh	1971	Inde	BV	Vache adulte	NS	100	
Ofukani <i>et al.</i>	1983	Tchécoslovaquie	BV	NS	NS	NS	66 animaux morts parmi 510
Williams et Scott	1984	Nouvelle Zélande	CV	1,5 et 10 ans	100	0	Aliment contaminé par des graines de <i>Datura stramonium</i> L.
Renner	1991	Argentine	BV	Vaches adultes	NS	NS	1 vache morte - <i>Datura ferox</i> L.

III. 3 Traitement des intoxications de *Datura stramonium* L.

Le traitement est avant tout symptomatique et comporte une surveillance clinique et une administration de sédatifs et de purgatifs. Un lavage gastrique peut être préconisé en cas d'ingestion de graines.

- Un antidote peut être utilisé dans les cas d'intoxication grave. Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'activité des cholinestérases : la physostigmine. Sa structure amine tertiaire lui permettait de passer la barrière hématoencéphalique et d'agir à la fois sur les symptômes anticholinergiques centraux et périphériques (Laffargue *et al.*, 2011). Cet antidote est à réserver aux intoxications graves avec hallucinations persistant plus de 48 heures, aux comas profonds, aux convulsions

ne répondant pas au diazépam et aux manifestations cardiovasculaires nécessitant un traitement (**Bernadet *et al.*, 2015**). Cet antidote est néanmoins à utiliser avec précaution dans des formes restreintes d'intoxication à l'atropine ou de ses dérivés, car pourvoyeur de plusieurs effets secondaires sévères (**Drogrey *et al.*, 2017**).

- La néostigmine est un anticholinestérasique ne franchissant pas la barrière hématoencéphalique. De ce fait, son administration permet uniquement de reverser les symptômes périphériques du SAC (**Jacques *et al.*, 2016**).

IV. Les xénobiotiques

Les xénobiotiques comprennent une grande variété de métabolites d'origine végétale (comme les alcaloïdes tropaniques) et une grande quantité de substances synthétiques comme les médicaments. Ils peuvent pénétrer dans l'organisme par différentes voies. La voie d'exposition d'un organisme à un xénobiotique conditionne, de par le type de premier passage, son degré de biotransformation.

L'intensité des effets toxiques exercés par des xénobiotiques est liée à la concentration de l'espèce toxique dans le tissu ou l'organe cible. Dans bien des cas, la durée au cours de laquelle ces effets se manifestent dépend de la période pendant laquelle l'espèce toxique est en contact avec ce tissu ou cet organe. C'est le métabolisme qui détermine le devenir d'une substance dans l'organisme, parce qu'il est le résultat des processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'élimination (**figure 6**) (**Coquerelet et Lemaire-Hurtel, 2012**).

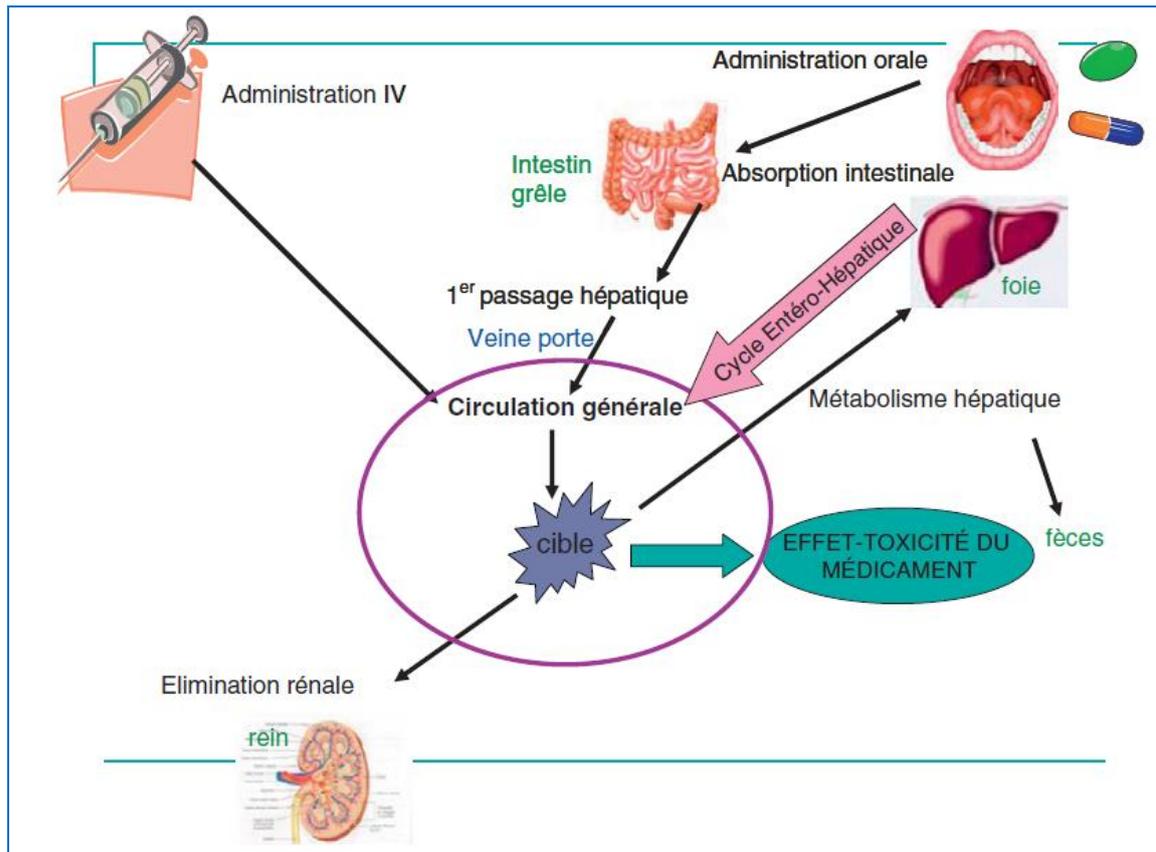


Figure. 6 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme (Coquerelet et Lemaire-Hurtel, 2012).

IV.1 Métabolisme/biotransformation des xénobiotiques

Le métabolisme correspond à la transformation du xénobiotique par le système enzymatique de l'organisme. Cette modification est réalisée dans le but de le rendre plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminable (Benziane *et al.*, 2003). Le foie est le principal acteur de ce métabolisme même si le tube digestif, les poumons et les reins peuvent également être impliqués (Buatois *et al.*, 2014). Le devenir des xénobiotiques dans une cellule se déroule en plusieurs étapes selon le schéma général présenté en **figure 7**.

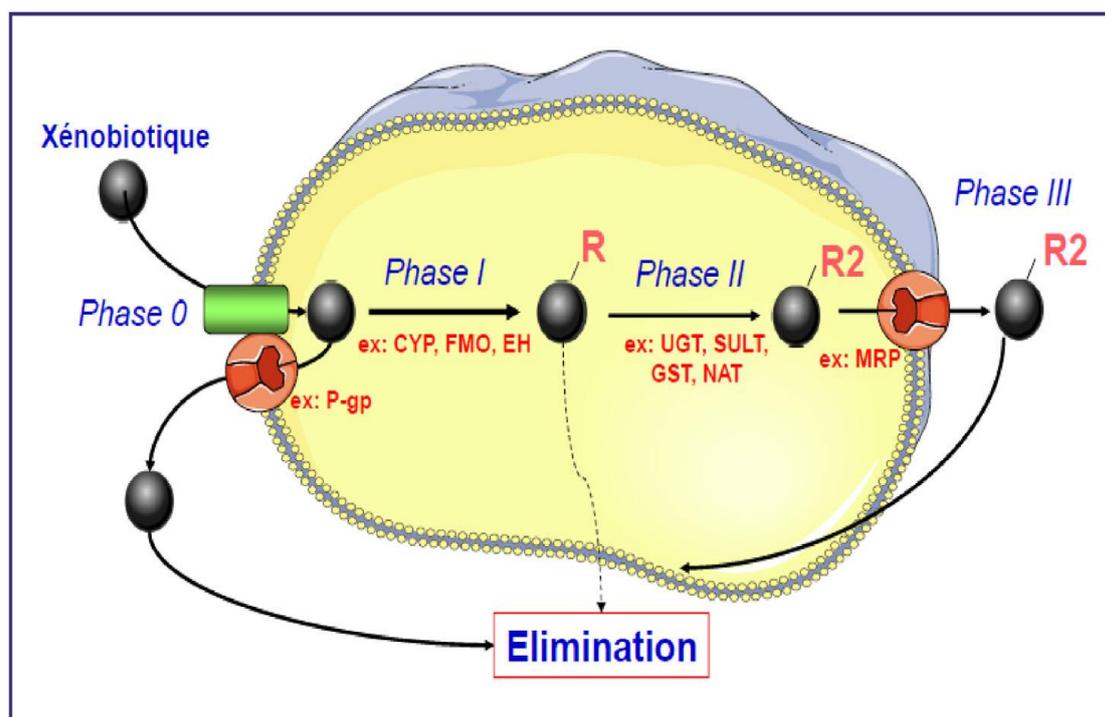


Figure 7 : Schéma général des 4 phases du métabolisme et du transport d'un xénobiotique dans une cellule (Buatois *et al.*, 2014).

Le foie constitue le principal site de la biotransformation des xénobiotiques pénétrant dans l'organisme. L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique. Chaque lobule est constitué de lames d'hépatocytes disposées d'une façon radiaire autour d'une veine centrolobulaire. L'extérieur des lobules est délimité par les espaces portes comprenant les ramifications de l'artère hépatique, de la veine porte et d'un canal biliaire (Figure 8) (Tabet, 2015).

Les principales cellules du foie, appelées cellules parenchymales ou hépatocytes, sont remarquables par la richesse de leur équipement enzymatique. Elles représentent 65 à 70% de la masse du foie. On retrouve, dans ces cellules, les enzymes impliquées dans les réactions de biotransformation de la phase I et II. L'hépatocyte se trouve au carrefour d'une multitude de voies métaboliques (Tabet, 2015).

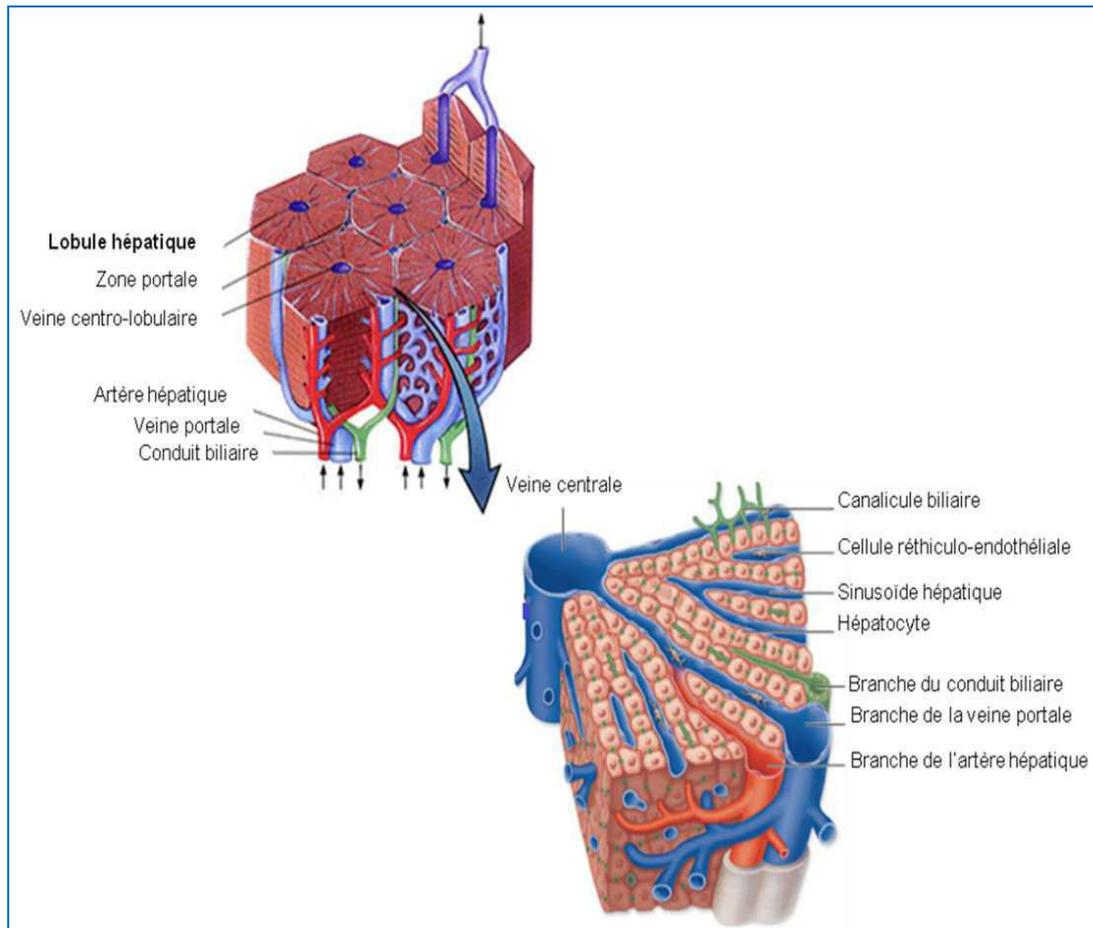


Figure 8 : Organisation tissulaire du foie (Tabet, 2015).

Au niveau hépatique, le métabolisme des xénobiotiques se produit au niveau des hépatocytes. La première phase, communément appelée phase 0 correspond à l'entrée du xénobiotique dans l'hépatocyte (Buxeraud *et al.*, 2016). Une fois que le xénobiotique est entré dans l'hépatocyte, il pourra être métabolisé par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques selon les phases I et II (Sevior *et al.*, 2012).

La phase I est une étape de fonctionnalisation des médicaments (Guéguen *et al.*, 2006), conduisant à la formation de métabolites, qui peuvent soit être éliminés directement s'ils ont atteint un degré d'hydro-solubilité suffisant, soit poursuivre les processus de métabolisation par la phase II. Les cytochromes P450 (CYPs) sont les principales enzymes de cette phase (Buatois *et al.*, 2014). Ce sont des enzymes mono-oxygénases. Ils ont au sein de leur protéine la présence de groupement d'hème et donc de fer ferrique. Ceci donne à ces enzymes la capacité de transfert d'électrons : ceci active la liaison moléculaire et favorise l'insertion d'un atome O au sein de la molécule. Ces enzymes se trouvent surtout au niveau des hépatocytes péri-hépatiques.

Les CYP des familles 1, 2 et 3 sont généralement impliquées dans la phase I du métabolisme des xénobiotiques (Guéguen *et al.*, 2006). Les réactions catalysées par les CYPs sont principalement des réactions de mono-oxygénation, dont les hydroxylations et les époxydations sont les plus connues (Figure 9).

La fonctionnalisation se fait dans de nombreux cas par une réaction de mono oxygénation, c'est-à-dire par l'introduction d'un atome d'oxygène dans le xénobiotique. Dans certains cas, le produit de la réaction est plus toxique que la molécule initiale (Paran, 1998).

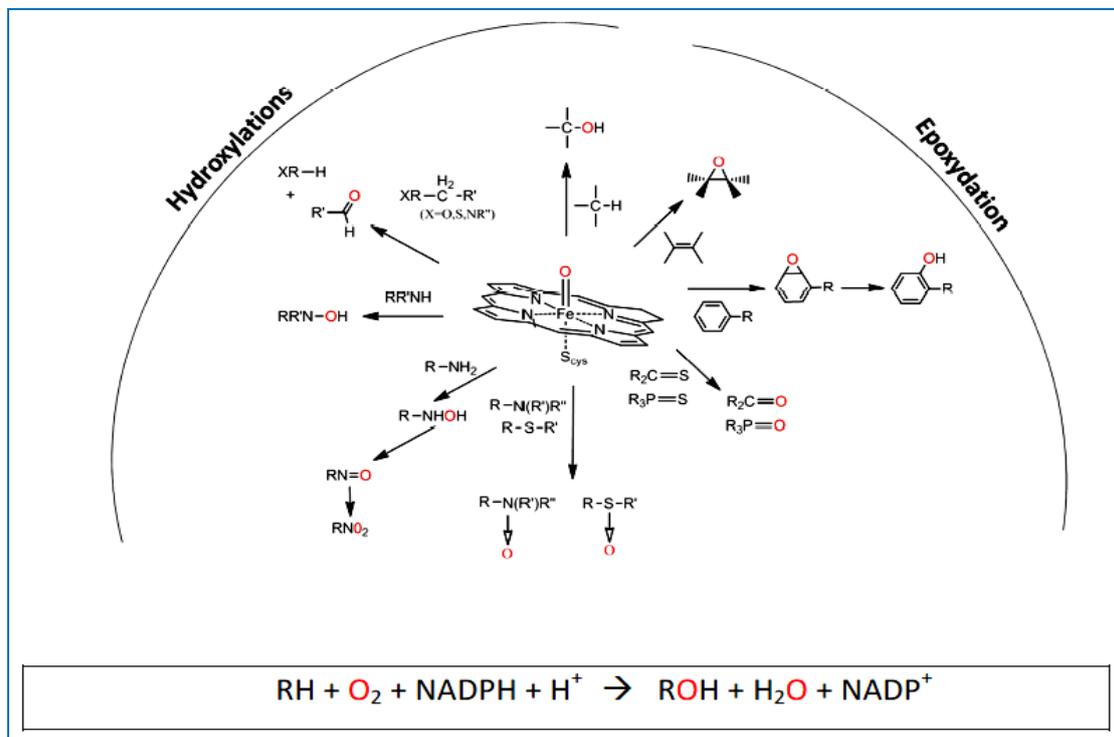


Figure 9 : Principales réactions d'oxydation catalysées par les cytochromes P450
(Ducassou, 2012)

La structure des xénobiotiques va être modifiée essentiellement au niveau hépatique par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Les métabolites formés par les réactions de phase I ont des groupes fonctionnels hydroxyles (OH), amines (NH₂) ou carboxyles (COOH) qui peuvent ensuite être conjugués par les réactions de phases II (Coquerel et Lemaire-Hurtel, 2012).

Lors des réactions de phase II, la molécule originale ou le métabolite de phase I est conjugué à des composés endogènes de haute polarité. Les métabolites obtenus se

montrent alors plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétables (**Klinger, 1996**). Les réactions les plus importantes de biotransformation de phase II des xénobiotiques sont la glucuronidation, la sulfatation, la conjugaison du glutathion et l'acétylation, catalysées par différentes enzymes de conjugaison, soit respectivement les uridine diphosphate glucuronyl transférases (UDP-glucuronyltransférases), les sulfotransférases, les glutathion S-transférases (GST) et les N-acétyltransférases. Le rôle de ces enzymes est de neutraliser un groupement réactif (thiol, amine, aldéhyde) tout en augmentant le caractère hydrophile du composé, ceci facilitant l'élimination du métabolite de l'organisme. Les réactions de phase II sont généralement plus rapides que celles de phases I. Les réactions de phase II ont souvent comme substrat un produit de biotransformation de la phase I. Cependant, certains produits peuvent être directement impliqués dans la réaction de phase II (**Neuman, 2006**).

IV.2 Mécanisme de l'hépatotoxicité

Le foie est la cible la plus habituelle des atteintes toxiques. La toxicité est le plus souvent due à la transformation des médicaments en des métabolites réactifs toxiques (principalement par les cytochromes P450 hépatiques ou CYP). Ces métabolites réactifs sont détoxifiés par différents systèmes de protection, comme la conjugaison au glutathion et les époxydes hydrolases. Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur des constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire en interférant avec l'homéostasie cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques (**larrey, 2009; Van Swelm, 2013**) (**Figure 10**).

Les atteintes hépatiques toxiques peuvent se présenter sous des formes variées à types de stéatose hépatique, d'hépatite aiguë (cytolytiques, cholestasiques ou mixte), d'hépatites chroniques pouvant aboutir à une cirrhose, d'atteintes vasculaires biliaires ou tumorales (**Singh et al., 2011**).

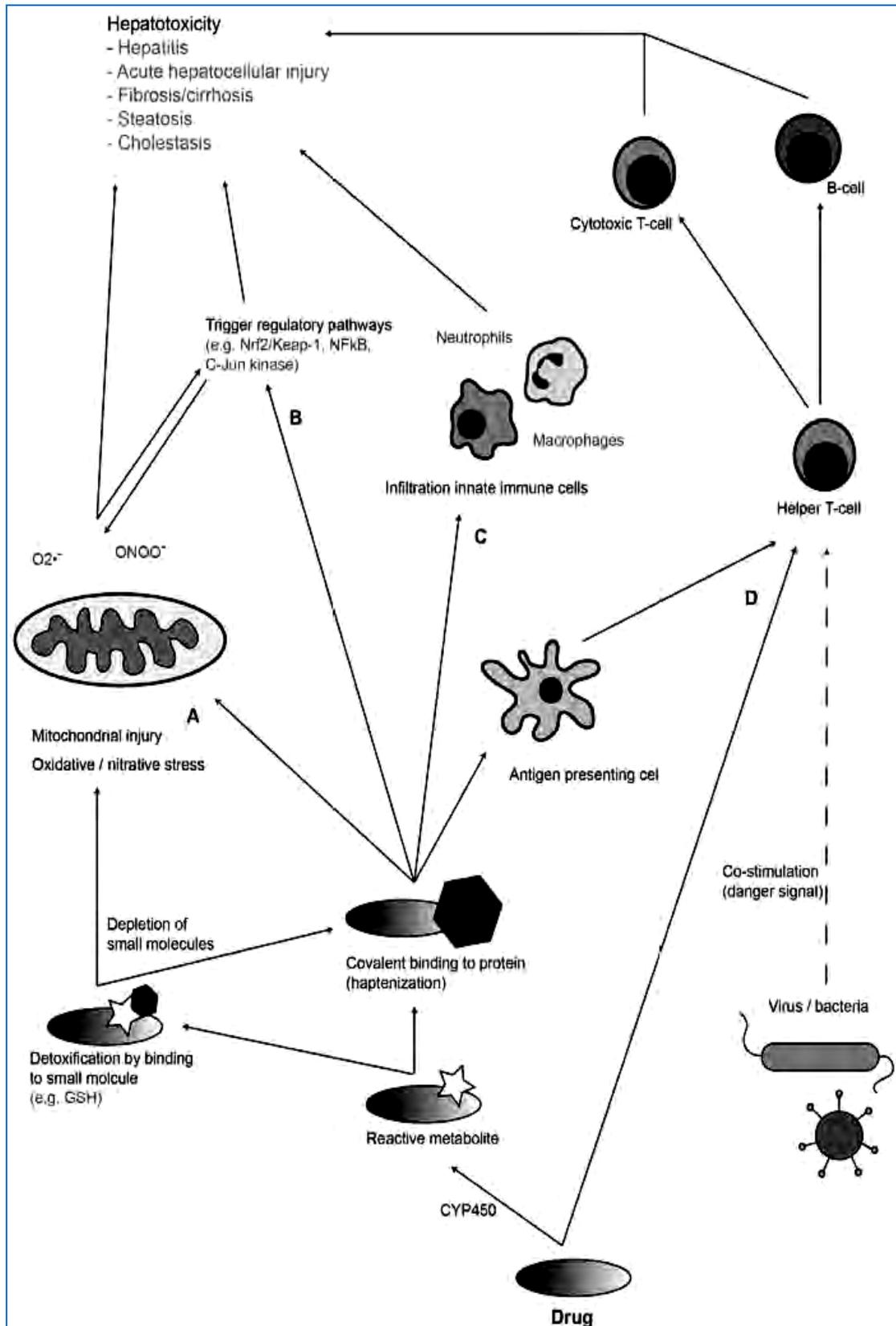


Figure 10 : Mécanismes d'action d'hépatotoxiques (Van Swelm, 2013).

IV.3 Elimination des xénobiotiques

L'élimination est l'étape finale du devenir du toxique dans l'organisme. Elle concerne l'ensemble des xénobiotiques qu'ils soient présents sous forme inchangée (molécule hydrosoluble), sous forme de métabolites toxiques, actifs ou inactifs, ou sous forme conjuguées ou non.

La vitesse de disparition peut être exprimée par la constante d'élimination, la demi-vie biologique ou la clairance. Cette phase cruciale est caractérisée par la présence de transporteurs transmembranaires qui vont exporter les composés hors de la cellule par transport actif nécessitant par conséquent de l'énergie (ATP). La superfamille de ces transporteurs est appelée ABC (ATP-Binding Cassette),

La P-glycoprotéine (P-gp) est un membre de la superfamille de transporteurs ABC. Elle empêche l'accumulation des xénobiotiques et de leurs métabolites dans ces différents organes. Les molécules et leurs métabolites sont principalement éliminés par le rein (urine), mais l'élimination peut aussi se faire par la bile (fèces). L'hépatocyte peut excréter les xénobiotiques dans la bile par l'intermédiaire de transporteurs canaliculaires (**Buatois *et al.*, 2014**).

IV.4 Néphrotoxicité

Le rein est un organe particulièrement exposé à la toxicité des xénobiotiques qui sont susceptibles de lui causer des dommages à différents sites et de perturber ainsi certains de ses fonctions. Toutes les zones de néphron peuvent être atteintes par les toxiques (**Figure 11**).

Les surfaces de contact possible entre les structures du néphron et un xénobiotique sont très diverses et importantes, qu'il s'agisse de la surface de l'endothélium glomérulaire ou de celle de l'épithélium tubulaire. La partie proximale du tube possède en particulier une large surface du fait de l'existence de la bordure en brosse, elle est le site de détoxification des xénobiotiques, plusieurs enzymes sont localisées dans cette région comme les cytochromes P450, glucuronyl transférase, sulfotransférases, glutathion S transférases.

Le pouvoir de concentration du rein peut avoir des conséquences néfastes lorsqu'il entraîne dans l'interstitium rénal une accumulation de substances pourvues d'un potentiel toxique (**Fillastre et Legallicier, 2001**).

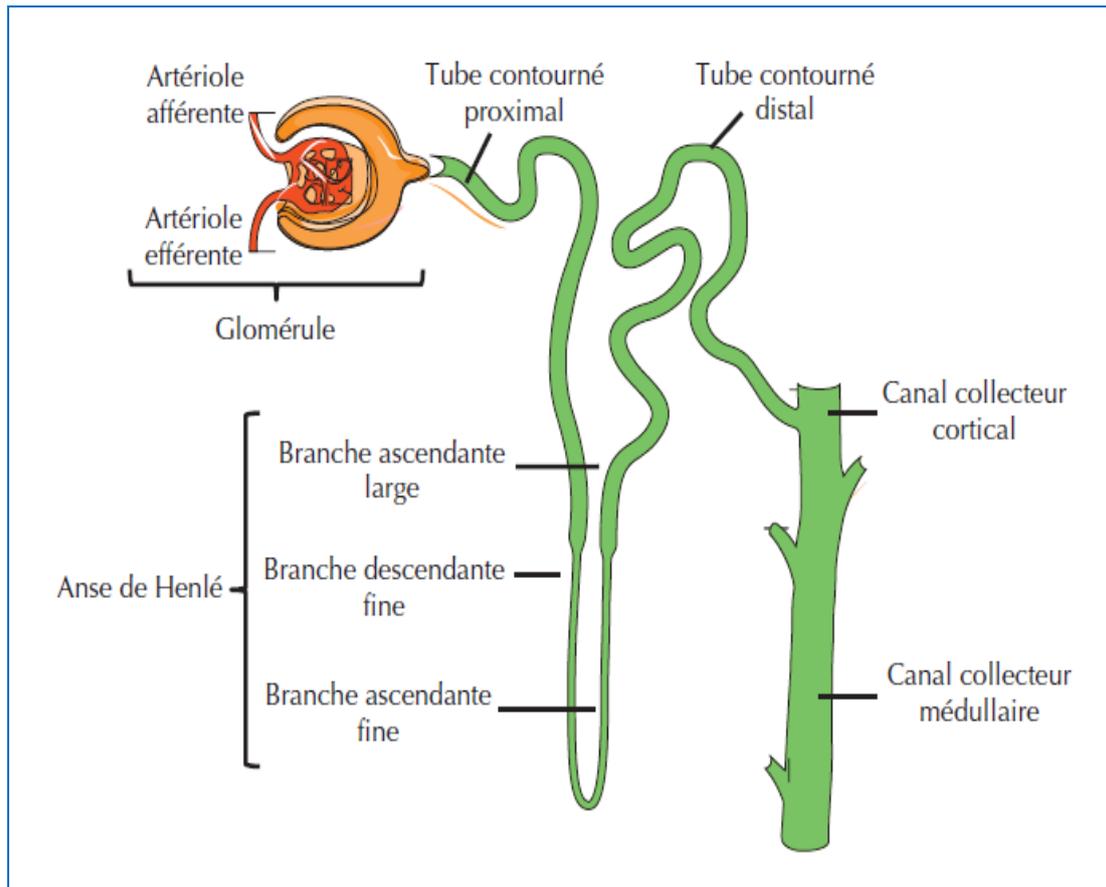


Figure 11 : Schéma d'un néphron (Gueutin *et al.*, 2012).

Partie pratique

Etude épidémiologique

I. Etude épidémiologique

I. 1 Données et méthodes

Une étude épidémiologique rétrospective de tous les cas d'intoxications aiguës déclarés et enregistrés au CHU de Sétif et les hôpitaux de B.B.A sur une durée de 5 ans, allant de l'année 2010 à 2016. Et de l'hôpital d'Ain Oulmene sur la période 2016. Les données ont été collectées dans les structures du service des urgences du CHU de Sétif à l'aide des registres de consultations remplies par les médecins ou à défauts par les infirmiers.

Les données collectées ont concerné les paramètres suivants : la période de consultation, la distribution dans l'espace (milieu urbain rural), les caractéristiques du patient (sexe et âge), les caractéristiques de l'intoxication (isolée ou collective et les symptômes) et la nature du toxique (particulièrement par le *Datura stramonium* ainsi que le traitement des patients.

Parfois, des informations concernant les patients manquent dans les registres (sexe, âge, cause, la région), ceci pourrait être expliqué par l'état du patient ou parfois le nombre important de patients arrivant en même temps, et dans ces cas-là, l'équipe médicale s'occupe beaucoup plus des patients et n'a pas assez de temps pour enregistrer toutes les données des patients. Ceci nous a empêchés de réaliser une estimation plus exacte de la fréquence des intoxications aiguës.

Le nombre des patients déclarés ne reflète pas la réalité de ce phénomène, il représente seulement les cas graves. Toutefois, il n'est pas mentionné dans les registres si ces patients consultent pour la première fois ou non le service des urgences.

Cette étude a été étendue à des vétérinaires et des herboristes sur les cas d'intoxications par le *Datura stramonium*. Ces derniers n'ont pas de certificats d'herboristes et n'ont pas effectué des stages pour la maîtrise de matériaux utilisés ; leurs témoignages sont pris avec précautions.

I. 2 Résultats

Au cours des cinq années et trois mois d'étude (du 1er janvier 2010 à mars 2016), il en ressort que les intoxications aiguës sont de différentes natures et surviennent pratiquement chaque jour, donc tous les mois et toutes les saisons de l'année.

Elles touchent toutes les tranches d'âge de la population. Les symptômes des intoxications aiguës et le traitement des patients sont généralement conventionnels et de routine.

Durant la période d'étude, le service des urgences du CHU de Sétif avait notifié 5293 cas d'intoxications aiguës de nature différente, touchant les deux sexes et à différents âges. Les intoxications avec les plantes et les champignons représentent moins de 0.21% et aucun cas d'intoxication par le *Datura stramonium* n'a été signalé. De même, on n'a pas recensé de cas

d'intoxications par le *Datura stramonium* dans les registres du service des urgences dans les hôpitaux de B.B.A et de Ras El Oued. Seul le service des urgences de l'hôpital de Ain Oulmene a connu l'admission de trois enfants. Trois enfants (deux frères et un voisin), âgés de 5 à 10 ans, habitants en milieu rural dans la région de lafrikate d'Ain Oulmène dans la Wilaya de Sétif, c'est une région à caractère agricole, réputée pour ces cultures maraichères et de tabac.

Les trois enfants sont sans antécédents pathologiques, bien portant jusqu'à là, présentent brutalement des troubles du comportement. Les parents amènent leurs enfants aux urgences de l'hôpital ou les trois enfants sont arrivés dans un état d'ivresse, dont un était inconscient. Leurs états généraux étaient altérés avec un myosis serré. Comme dans tous les pays du monde, le médecin de garde contacte le centre anti poison d'Alger (Algérie) pour discuter l'éventualité de l'intoxication et connaître alors la conduite à tenir. Les trois patients ont bénéficié d'un lavage gastrique et d'un bilan standard. Les examens biologiques (numération formule sanguine, ionogramme, urée, créatinine, glucose), sont revenus normaux (Tableau 6). Le bilan toxicologique n'a pas été fait. L'interrogatoire de la famille a permis de préciser la prise accidentelle de quantité imprécise de graines de « Sikrane » c'est-à-dire de *Datura stramonium*, poussant près des maisons à côté de cultures maraichères.

Tableau. 6 : quelques paramètres hématologiques et biochimiques chez les 3 patients

Paramètre	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Glycémie	0.75 g/l	0.8 g/l	0.9 g/l
Urée	0.25 g/l	0.22 g/l	0.2 g/l
Créatinine	6.25 mg/l	6.00 mg/l	6.54 mg/l
Na+	137 mmol/l	136 mmol/l	137.4 mg/l
K+	4 mmol/l	3.75 mmol/l	4.41 mmol/l
WBC	11.3 x 10 ³ /μl	8.5 x 10 ³ /μl	13.6 x 10 ³ /μl
RBC	5.28 x 10 ⁶ /μl	5.41 x 10 ³ /μl	5.28 x 10 ³ /μl
HGB	11.2 g/dl	12.3 g/dl	10.9 g/dl
HCT	33.6 %	35.1 %	32.7 %
PLQ	370 x 10 ³ /μl	390 x 10 ³ /μl	470 x 10 ³ /μl
LYM	47.3 %	28.5 %	53.5 %

Dans les régions de Ras El Oued et de Bordj Ghedir, certains cas nous ont été rapportés de mémoire par des médecins et des Herboristes. Il s'agit :

Trois personnes, âgées entre 18 et 25 ans, ont pris des quantités différentes de graines de datura comme étant des stupéfiants, elles sont évacuées rapidement à l'hôpital de Ras El Oued pour

être prises en charge par le service des urgences. Elles ont ressenti des vomissements, des douleurs abdominales, désorientations incontrôlées, perte de vue, hallucinations accompagnées de délires et paroles inintelligibles. Deux personnes sont parties pour rentrer chez elles après avoir reçues des soins, alors que la troisième personne a dû rester à l'hôpital jusqu'au lendemain car son état ne lui permet pas de quitter l'hôpital.

-Trois autres personnes de la région de Bordj Ghedir pas trop loin de celle précédemment citée (Ras el Oued), 3 garçons âgés entre 16 et 18 ans ont avalé des quantités de graines du *Datura* par ignorance ; ils se sont trouvés hospitalisés au service des urgences, ils ont ressenti des troubles digestifs avec nausées, des vomissements et des troubles neurovégétatifs (bouche sèche et constipation).

L'enquête sur les intoxications chez les animaux, réalisée auprès des vétérinaires de la région de B.B.A, nous a montré que ces derniers n'ont jamais rencontré des cas d'intoxication des animaux d'élevage par le *Datura*.

Seul cas nous a été rapporté de mémoire par un seul vétérinaire ; il s'agit d'une intoxication d'une vache par le *Datura stramonium*.

I. 3 Discussion

Le *Datura stramonium* est connu en Algérie sous l'appellation de « SIKRANE ». Le *Datura stramonium* est une plante annuelle de la famille des solanacées qui fleurit à partir de l'été et fructifie jusqu'à la fin de l'automne et parfois même jusqu'au début de l'hiver, dû au changement de climat de plus en plus chaud. Toute la plante, particulièrement les feuilles et les graines sont toxiques. Les parties de la plante peuvent être mâchées, consommées en infusion ou même fumées (**Barguil et al., 2006**). Elles contiennent les alcaloïdes tropaniques majoritaires qui sont l'atropine et son isomère l'hyosciamine et la scopolamine, mais c'est dans les graines que la concentration est maximale (**Chollet et al., 2010**). Ces alcaloïdes sont à l'origine d'un syndrome anticholinergique central et périphérique liée à l'inhibition réversible des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Le syndrome central inclut agitation, délire, sensorium modifié et hallucination. Aussi des convulsions et coma profond peuvent être observés dans les intoxications sévères. Le syndrome périphérique associe l'hyperthermie, la dilatation de la pupille, la sécheresse de la bouche et de la peau et la rétention urinaire et la réduction du mouvement gastrique réduit. Cependant, il est possible d'observer chez les patients

avec les intoxications au *Datura stramonium* le syndrome central ou périphérique indépendamment (**Adegoke et Alo, 2013**).

Les intoxications volontaires au *Datura* ne sont pas des tous négligeables chez l'adulte, surtout chez les jeunes, en quête de sensations fortes (**Barguil et al., 2006 ; Arouko et al., 2003**). Il arrive parfois que l'intoxication soit accidentelle par confusion du *Datura* avec d'autres plantes comestibles (**Schmitt et al., 2012**).

Dans notre étude, la différence des quantités des graines consommées étaient probablement à l'origine de ces tableaux cliniques différents, quoique le mode de consommation fut identique et les patients étaient admis à la même heure au service des urgences de l'hôpital (**Rachid et al., 2013**).

En absence de laboratoire toxicologique qualifié, il est difficile de faire un diagnostic exact. C'est souvent l'interrogatoire de l'entourage (parents, amis ou proches) qui facilite le diagnostic (**Rachid et al., 2013**). L'hospitalisation rapide des patients par leurs proches qui ont informé le médecin de la prise des graines du *Datura* par leurs enfants, a facilité le traitement. Le médecin a entrepris un lavage gastrique pour les patients comme il est effectué par plusieurs auteurs (**Sever and Cekim, 2007 ; Barguil et al., 2006**).

Le traitement mis en place a permis une amélioration rapide, permettant aux autres patients de quitter l'hôpital au plus tard dans les 48 heures.

L'intoxication aiguë des animaux d'élevage est rare et confirme bien les données de l'enquête chez les vétérinaires de la région de B.B.A.

I. 4 Conclusion

Le *Datura stramonium* pousse dans les régions de notre pays surtout au nord de l'Algérie. L'intoxication par cette plante est souvent méconnue des praticiens et ne doit pas être négligée. Ces cas inhabituels devraient rappeler l'importance des toxicités et des risques potentiels de différents types de plantes, et aussi la protection et éducation des enfants et des adolescents contre des abus ou la prise accidentelle de ces plantes, car la prévention reste le meilleur de protection.

Expérimentation animale

II. Expérimentation animale

I.1 Matériels et méthodes

II.1.1 Matériels biologiques

II.1.1.1 Animaux

L'étude *in vivo* a été réalisée sur des souris mâles et femelles, Swiss-albinos dont le poids varie entre 25 et 30 g, procurés auprès de l'institut Pasteur d'Algérie, Kouba, Alger. Elles sont hébergées dans des cages en plastique transparent 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, Ets ONAB El Kseur, Béjaïa) *ad libitum*, la litière est renouvelée deux fois par semaine.

Les animaux sont acclimatés aux conditions de l'animalerie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie- Université de Sétif 1 pendant une quinzaine de jours avant l'expérimentation. Toutes les procédures expérimentales ont été menées en conformité avec le guide pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire et en conformité avec le conseil scientifique de la Faculté des Sciences Naturelles et de la Vie de l'Université Ferhat Abbas, Sétif1 – Algérie

II.1.1.2 Matériel végétal

La plante *Datura stramonium* est récoltée au mois de septembre période de floraison et fructification, près des cultures maraîchères dans la région de Belimour, située à 15 km de Sud- Est de Bordj Bou Arreridj (**Figure 12**),

Les graines récupérées des fruits récoltés après maturation, sont débarrassées de toutes les impuretés ; elles sont ensuite lavées à l'eau du robinet, séchées à la température ambiante située entre 25°C et 27°C, à l'abri du soleil et de la lumière (**Figure 13**). Un spécimen de la plante est conservé au laboratoire au bloc de recherche de l'Université de Sétif 1.



Figure. 12: *Datura stramonium* L. en période de floraison et de fructification près des champs de culture maraîchère.



Figure. 13 : Fruit et graines de *Datura stramonium* L.

II.1.2. Extraction des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*

Les graines de *Datura stramonium* ont été nettoyées des impuretés, lavés avec de l'eau de robinet et séchés à l'abri de la lumière pendant quelques jours, ensuite broyés à l'aide d'un mortier en poudre moyennement fine. Les graines finement pulvérisé sont dégraissées par macération dans l'éther de pétrole à la température ambiante. Pour assurer une bonne élimination des graisses et pigments, cette dernière étape dure généralement 24 heures. Ensuite une filtration est réalisée. Le filtrat est jeté alors que le marc est récupéré. Le marc dégraissé est alcalinisé pendant 24 heures par une solution d'ammoniaque (0.5 N) à température ambiante, permettant ainsi aux alcaloïdes, de passer de la forme sel en forme organique. La poudre alcalinisée est placée dans une cartouche en cellulose, celle-ci est placée à son tour dans l'appareil de Soxhlet. Ce dernier est monté sur un ballon contenant 250 ml de dichlorométhane. Les alcaloïdes en première étape sont extraits à chaud sous reflux par 250 ml de dichlorométhane pendant 3 à 4 heures (au moins 8 cycles sont nécessaires pour un épuisement total des graines). On obtient un marc (poudre épuisée) et une solution organique. La solution organique est ensuite extraite par 3 x 150 ml d'acide chlorhydrique (0.5 N). La phase aqueuse acide enrichie en alcaloïdes (les alcaloïdes passent à l'état de sels et deviennent solubles dans la phase aqueuse) est alcalinisée par l'ammoniaque (les alcaloïdes sels repassent alors à l'état de bases) et extraite à trois reprises par du chloroforme. La solution organique est déshydratée sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporée sous pression réduite, fournit un résidu alcaloïdique. Le diagramme ci-dessous présente les différentes étapes utilisées pour l'extraction des alcaloïdes à partir des graines broyées de la plante en utilisant des solvants apolaires (**Figure 14**) (Bruneton, 1999).

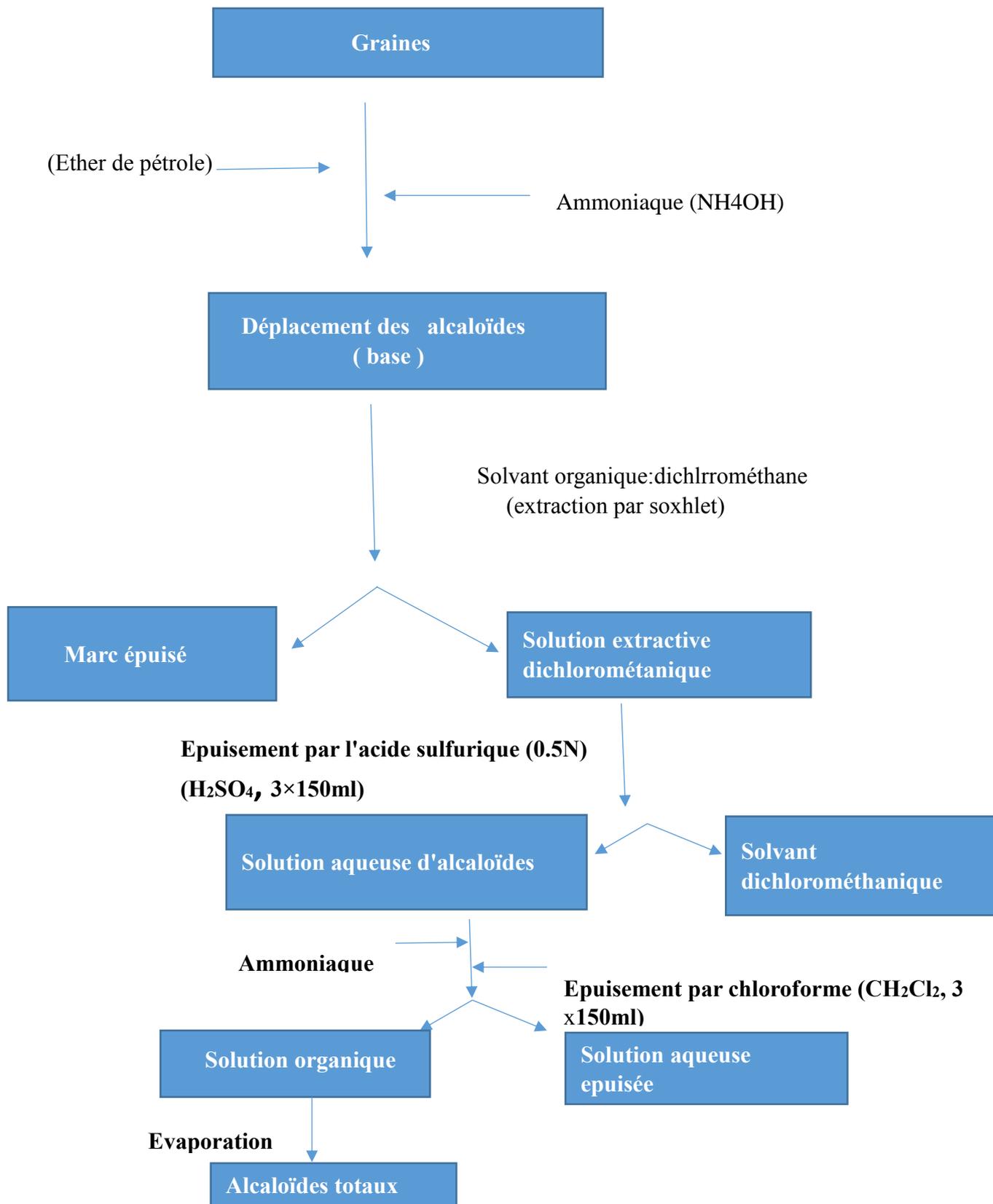


Figure. 14 : Extraction des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* (Bruneton, 1999).

II.1.3. Evaluation de la toxicité aigüe chez les souris mâles et femelles

II.1.3. 1 Détermination de la DL₅₀

L'extrait des graines de *Datura stramonium* (alcaloïdes totaux) à tester est solubilisé dans quelques gouttes d'éthanol et dilué dans de l'eau physiologique et est administré à différentes doses, par voie intra péritonéale, à raison d'une dose par groupe.

Les souris sont pesées, identifiées par un marquage avec une solution aqueuse d'acide picrique et réparties en groupes de 10 animaux chacun. Dans notre approche, nous avons appliqué l'analyse par la méthode de Leitchfield et Wilcoxon (1949) et la méthode des moindres carrés en utilisant le logiciel stat PLUS 5.8.0.0, 2009 (**Abu sitta et al., 2009**) pour déterminer la DL₅₀. Le principe de cette technique consiste à administrer des doses croissantes de substance à des lots de souris de masses uniformes, la dose administrée est exprimée en mg/kg de masse corporelle des animaux et la différence entre les doses voisines doit être constante. Avant de chercher à déterminer la DL₅₀, une recherche préliminaire de la DL₀ : plus faible dose à laquelle tous les animaux mis en expérience survivent, et de la DL₁₀₀ : plus forte dose à laquelle tous les animaux meurent, est nécessaire. Ces deux doses délimitent la zone dans laquelle l'essai définitif doit être effectué. Les souris mâles et femelles préalablement mis à jeun pendant 24 heures sont regroupés par lot de 10 pesants entre 25-30 g. Les doses utilisées sont : 297.5, 300, 302.5, 305 et 307.5mg/kg d'extrait pour les souris males et 280, 285, 290, 295 et 300mg/kg d'extrait des graines de *Datura stramonium* (alcaloïdes totaux) pour les souris femelles. Au cours de l'essai, les symptômes possibles sont observés (leur délai d'apparition et leur intensité) ainsi que le nombre de morts au bout du temps imparti (les premières 15 min ensuite la 1ère h, 2h, 24h, 72h jusqu'au 14ème jour) (**Abu Sitta et al., 2009**).

II.1.3. 2 Evaluation de la toxicité aigüe de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*

Les souris ont été réparties au hasard en six groupes de dix mâles et femelles. Un lot est utilisé comme témoin et les autres lots sont traités chacun par une dose unique de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*.

Le traitement aigu chez les souris mâles et femelles est réalisé par voie IP.

- Lot 01(souris males) : souris témoins recevant de de NaCl 9‰. (groupe de contrôle).
- Lot 02 (souris males) : souris traitées avec l'extrait à 60 mg/kg (groupe sacrifié après 24h)
- Lot 03 (souris males) : souris traitées avec l'extrait à 60 mg/kg (groupe sacrifié après 5 jours)
- Lot 04(souris femelles) : souris témoins recevant de de NaCl 9‰. (groupe de contrôle).
- Lot 05 (souris femelles) : souris traitées avec l'extrait à 60 mg/kg (groupe sacrifié après 24h)
- Lot 06 (souris femelle) : souris traitées avec l'extrait à 60 mg/kg (groupe sacrifié après 5 jours).

II.1.4. Evaluation de la toxicité subaiguë de l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium*

Ces épreuves ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées des substances actives examinées et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie et de rechercher le ou les organes cibles.

Les souris adultes mâles et femelles sont réparties en deux lots de dix. Après le test préliminaire de la DL_{50} , les traitements ont été administrés par voie intra péritonéale une fois par jour pendant 4 semaines. Le lot témoin ne recevait que de NaCl 9‰, alors que le deuxième groupe recevait l'extrait des alcaloïdes totaux à une dose égale à 1/20 de la valeur de la DL_{50} . L'administration de l'extrait est poursuivie jusqu'à la quatrième semaine. Les animaux reçoivent quotidiennement de l'eau du robinet et la nourriture pendant toute la période de l'essai.

II.1.5. Signes et suivi clinique

Les souris ont été pesées et observés quotidiennement pour noter tous les changements physiologiques et comportementaux des animaux. On a mesuré les paramètres cliniques suivants :

- La fréquence cardiaque est mesurée à l'aide d'un stéthoscope littmann 3200. La valeur est calculée par minute.
- La fréquence respiratoire est mesurée en combinant une auscultation respiratoire, à l'aide d'un stéthoscope (littmann 3200) posé sur l'aire pulmonaire, et une visualisation des mouvements respiratoires. La valeur est calculée par minute.
- La température est prise grâce à un thermomètre électronique de marque OMRON.

Les mesures de la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la température sont effectuées à la fin de la période du traitement

II.1.6 Prélèvement des échantillons

II.1.6.1 Prélèvement sanguin

A la fin de la période du traitement, les animaux sont mis à jeun la veille de leur sacrifice. Ils sont sacrifiés le matin par décapitation, le sang a été immédiatement recueilli dans deux tubes différents :

- L'un à EDTA : destiné au dosage des paramètres hématologiques ou formule de numération sanguine (FNS).
- L'autre hépariné : a subi une centrifugation à 4000 tours/min pendant 10 minutes, ensuite le sérum résultant est récupéré puis placé à -20 °C, il est destiné au dosage des paramètres biochimiques.

a- Paramètres hématologiques

L'analyse des paramètres hématologiques permet de vérifier l'existence d'une atteinte de la moelle osseuse suite au traitement par les alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les échantillons de sang prélevés dans les tubes contenant un anticoagulant (EDTA) ont été immédiatement utilisés pour déterminer les taux de globules blancs, de globules rouges (RBC), de plaquettes (PLT) et l'hématocrite (HCT), Hémoglobine (HGB), concentration corpusculaire moyenne en Hémoglobine (CCMH), Lymphocytes (Lym), Mid-sized cell pourcentage (Mid) et Granulocyte (Gran) selon des méthodes standards.

L'examen des paramètres hématologiques a été effectué par le Medonic (Beckman coulter-USA-).

b- Paramètres Biochimiques

Les paramètres sériques dosés sont: Glucose (Glu), Urée, Créatinine (Créat), Sodium(Na), Potassium(K), Cholestérol (Chol), Triglycérides (TG), Transaminase Glutamate Oxalo-acétate (AST), Transaminase Glutamate Pyruvate (ALT), Phosphatase alcaline (PAL), Gammaglutamyl-transférases(GGT),Chlore(Cl), Lactate déshydrogénase(LDH). Les mesures sont effectuées à l'aide d'un automate Beckman Coulter Synchro CX-9 Clinical System ALX.

II.1.6.2 Prélèvement des organes

Après la dissection, le foie, les reins, le cœur et la rate ont été prélevés et débarrassés de leurs tissus adipeux puis pesés. Le foie et les reins ont été conservés dans du formol (10 %) pour effectuer les coupes histologiques.

II.1.7 Histopathologie

➤ Fixation

La fixation a pour but, la conservation des structures et le durcissement des pièces prélevées. Elle se fait immédiatement après la dissection de l'animal et le prélèvement de la partie à examiner, par immersion du matériel dans un liquide fixateur.

Les organes (reins, foies) isolés de différents lots témoins et traités, sont conservés dans des flacons contenant de formol (10%).

➤ La déshydratation

Après avoir fixés le foie et les reins dans du formol (10%) pendant une semaine, on les coupe en petits morceaux. Ces échantillons sont déshydratés par passage dans trois bains d'éthanol successifs de 30 min (70-75°; 90-95° et 100°). Puis éclaircies dans deux bains de toluène pendant 20 min.

➤ Inclusion à la paraffine

L'inclusion, est une étape permettant la réalisation de coupes fines et régulières. Le prélèvement est imprégné de paraffine fondue afin de les rigidifier pour pouvoir le couper ensuite. L'échantillon est alors immergé dans de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion. Une fois l'échantillon bien imprégné, on le laisse refroidir dans un moule rempli de paraffine pour se solidifier.

➤ **La réalisation des coupes**

Cette étape permet d'obtenir des coupes destinées à l'examen au microscope. Le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel, des coupes de 5 μm d'épaisseur sont obtenues (Cette épaisseur permet aux rayons lumineux du microscope de traverser les prélèvements et d'éviter les superpositions tissulaires). Les coupes de 5 μm d'épaisseur sont étalées sur des lames et séchées pendant une heure à 37°C.

➤ **Coloration**

Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation. Celle-ci est effectuée après déparaffinage des coupes par la chaleur et des bains de toluène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant puis dans l'eau distillée. Pour la coloration, on a utilisé la technique à l'Hématoxyline-Eosine ou (Hématéine-Eosine). Le but de la coloration bio-chromique est d'associer un colorant nucléaire et un colorant cytoplasmique.

La coloration des lames a été effectuée comme suit :

- Déparaffiner et hydrater les lames à l'eau du robinet puis rincer à l'eau distillée.
- Immerger dans un bain d'Hématoxyline de Harris (15 minutes) qui colore en bleuviolacée les structures basophiles (noyaux).
- Laver les lames à l'eau ordinaire pendant 5 minutes.
- Immerger dans un bain d'Eosine (15 secondes à 2 minutes) qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasme). Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau du robinet.

- Rinçage des lames dans deux bains successifs d'alcool éthylique à 70 ° puis à 95°.

➤ **Montage**

Après coloration, le montage se fait à l'aide de l'eukitt, l'échantillon est placé entre lame et lamelle. La préparation est séchée à l'air.

L'observation et la prise de photographie des coupes colorées sont effectuées sous un microscope optique.

Toutes ces étapes ont été effectuées au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital de Bordj Bou Arreridj et de Sétif.

II.1.8 Analyses statistiques

Les valeurs ont été exprimées en moyenne \pm SEM. Les résultats des différents tests sont analysés par le test *t* de Student. La comparaison des moyennes est déterminée grâce au logiciel « GaphpadPrism » version 5.0. Les différences sont considérées significatives pour $p \leq 0,05$.

L'analyse par la méthode de probits (méthode des moindres carrés, Méthode de Finney), en utilisant le logiciel stat PLUS 5.8.0.0, 2009 (**Abu sittaet al., 2009**) et la méthode de Leitchfield et Wilcoxon (1949) ont été utilisées pour déterminer la DL₅₀.

Résultats et discussion

I. Résultats et discussion

La plante de *Datura stramonium* L. est identifiée sur la base de la description des caractéristiques morphologiques de la plante (**Bruneton, 1999 ; Quezal et Santa, 1963**). L'hyoscyamine, l'atropine et la scopolamine sont les principaux alcaloïdes de *Datura stramonium* L. qui sont des antagonistes des récepteurs muscariniques périphériques et centraux, à l'origine d'une action parasympholytique ou anticholinergique (**Rachid et al., 2013**).

I.1 Extraction et analyse Qualitative

L'extraction liquide- liquide des alcaloïdes tropaniques à partir des graines du *Datura stramonium* a permis d'obtenir un extrait de couleur brun jaunâtre avec un rendement d'extraction de $0.07 \pm 0,0245$ %. On peut considérer que cette méthode d'extraction donne un rendement très faible. Le rendement d'extraction est comparable à celui obtenu par **Mahdeb (2012)** sur la même espèce qui pousse à proximité des champs de la région de Guellél située à 17 km au sud de la ville de Sétif.

L'analyse qualitative de l'extrait des alcaloïdes totaux par chromatographie sur couche mince en présence de deux témoins (atropine et scopolamine), a permis de mettre en évidence seulement deux substances, un spot en bas de la plaque situé au même niveau que celui du sulfate d'atropine monohydrate (témoin), et le deuxième spot dans la partie supérieure situé au même niveau que celui de la scopolamine hydrochloride. Les 2 spots correspondent donc à l'atropine et la scopolamine (**Figure15**). La CCM reste une technique de sensibilité simple mettant en évidence seulement les alcaloïdes majoritaires.

Pour une meilleure analyse qualitative et quantitative mettant en évidence tous les alcaloïdes et pseudo alcaloïdes présents dans la plante de *Datura stramonium*, il est nécessaire d'utiliser l'HPLC et L'HPLC couplée à la spectroscopie de masse (**Jakabová et al., 2012**).



Figure 15 : Séparation par chromatographie sur couche mince des alcaloïdes tropaniques majoritaires (atropine et scopolamine) des graines de *Datura stramonium*
L. Phase mobile : méthanol/chloroforme/ammoniaque: 78.5/20/1.5 (V/V/V).
Révélateur : réactif de Dragendorff.

I.2 Etude de la toxicité aigue

La toxicité aigüe se manifeste rapidement après une prise unique d'extrait brute ou de plusieurs prises rapprochées dans un délai ne dépassant pas 24 heures. L'objectif recherché est de décrire les symptômes observés et la détermination de la DL₅₀. La dose létale 50% (DL₅₀) est la dose d'une substance chimique administrée à des animaux de laboratoire qui provoque la mort de la moitié d'entre eux. Elle permet de mesurer la toxicité d'une substance et d'établir des classes de toxicité. En général, plus la DL₅₀ est

petite, plus la substance est toxique (Oduola *et al.*, 2007). Elle peut être déterminée selon plusieurs méthodes (Dupont, 1970).

I.2.1 Observation du Comportement et Tableau Clinique des animaux

Dès le début du traitement et ceci même pour les doses faibles, on a constaté chez les animaux (mâles et femelles) une carte clinique caractérisée par des symptômes lourds :

- De fortes convulsions et agitations,
- Accélération du rythme cardiaque et une difficulté de respiration.

Secondairement, l'activité des animaux se réduit, leur démarche devient lente, puis peu à peu, ils se couchent sur le ventre avec pattes postérieures écartées et cyanosées, et enfin ils se rangent les uns à côté des autres.

- On a remarqué parfois des phénomènes de douleur se manifestant par des torsions de l'abdomen.
- La mort survient à partir de la 15^{ème} min jusqu'à 24^{ème} heures. Après 72 heures, les animaux survivants retrouvent un comportement normal similaire à celui des témoins.

D'une façon générale, l'intensification des signes s'accompagne avec l'augmentation des doses du toxique « Dose-Réponse ».

Les signes cliniques de l'intoxication aiguë des souris mâles et femelles par l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* tels qu'ils sont observés et comparés à ceux de l'atropine traduisent une atteinte principalement nerveuse avec une répercussion sur l'activité locomotrice et respiratoire. Ce qui pourrait expliquer que l'extrait de plante est doué d'activités anticholinergiques ou atropiniques.

La carte clinique des souris traitées par les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L s'est caractérisée par une apparition relativement rapide des symptômes, due à la rapidité d'absorption intestinale des alcaloïdes(principalement l'atropine et la scopolamine) du *Datura stramonium* (Hardman *et al.*, 2001), incluant une accélération du rythme cardiaque, due probablement a un blocage de récepteurs muscariniques M2 conduisant à une suppression du tonus vagal (Broadley et Kelly, 2001), une difficulté respiratoire , et des fortes agitations et des convulsions par l'atteinte du système nerveux central (blocage de la production de l'acétylcholine dans les synapses du système nerveux central) (Gouille, 2004). Les convulsions sont

efficacement induites par l'atropine et la scopolamine ; et le mécanisme par lequel arrivent ces convulsions pourrait être attribué à l'activité antagoniste des alcaloïdes atropine et scopolamine sur les récepteurs muscariniques, particulièrement M2 (Enginar *et al.*, 2005). Les animaux meurent généralement par arrêt respiratoire associé à des convulsions, alors que les animaux survivants retrouvent une apparence normale. Au-delà de 48 heures, les souris (mâles et femelles) traitées ayant survécu, rentrent dans une phase de récupération qui devient totale au bout de 72 heures (ne montrant pas de changements dans le comportement, et la consommation des aliments et d'eau). Au regard de cette observation, il apparaît que l'organisme animal a la capacité à métaboliser les alcaloïdes du *Datura stramonium* au bout de 72 heures, soit en rendant inoffensive les substances, soit en les éliminant entièrement par les voies d'excrétion naturelles. Ce comportement est dû à la rapidité de métabolisation et d'élimination rapide de la plus grande partie des alcaloïdes tropaniques des corps des animaux.

La symptomatologie observée (tachycardie, agitation, difficulté respiratoire) chez les souris traitées par les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. est similaire à celle observée par Desachy *et al.* (1997) chez des personnes hospitalisées après ingestion des graines de datura, et Djibo *et al.* (2000) chez des patients hospitalisés après avoir fumés des cigarettes à base de fleurs séchées de datura, et consommés une infusion de thé associée à des graines de la plante.

I.2.2 Calcul de la DL₅₀

➤ Chez les souris mâles

Il existe plusieurs méthodes pour déterminer la DL₅₀, mais la méthode de Leitchfield et Wilcoxon (1949) reste une méthode simple et la plus complète, car elle permet non seulement de calculer la DL₅₀ mais aussi son intervalle de confiance (Tableau 7 ; Figure 16).

En se basant sur le logiciel stat PLUS 5.8.0.0, 2009 (Abu sitta *et al.*, 2009), nous avons aussi calculé la DL₅₀ grâce à la méthode des moindres carrés (Figure 17).

Tableau 7 : Détermination des paramètres létaux des souris mâle traitées par voie intra-péritonéale avec des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium*.

Dose mg/kg	Mortalité	effet observé		Effet attendu		Différence de %	χ^2
		probit	%	Probit	%		
297.5	0/10	2.25	0.3	2.3	0.35	0.05	0.001
300	1/10	3.72	10	6.6	6.6	3.4	0.02
302.5	2/10	4.16	27.4	4.3	27.4	7.4	0.026
305	8/10	5.84	72.6	5.3	72.6	7.4	0.03
307.5	10/10	6.73	91.9	6.1	91.9	5.1	0.04

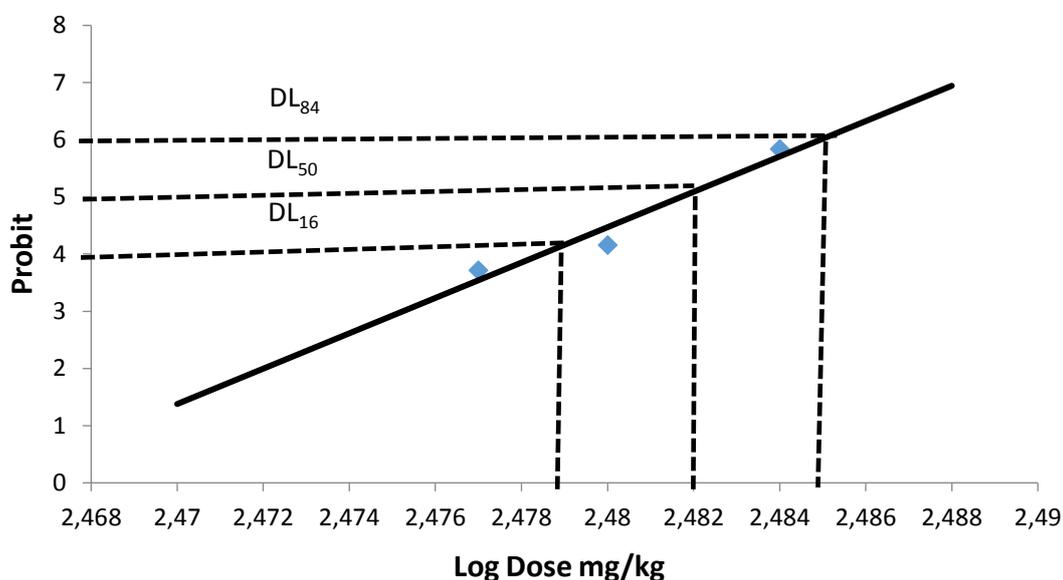


Figure 16 : Courbe caractérisant la dépendance « Dose –réponse » de la simple l'application par IP des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. des souris albino-swiss mâles.

$\sum \chi^2 \times$ nombre moyen des animaux dans un groupe = 0.97 (χ^2 expérimental).

Le χ^2 expérimental est inférieur au χ^2 théorique (qui égale à 7.82). Les résultats sont acceptables

$N^2=20$; $f_{DL50} = 1.03$

Les différentes doses létales sont déterminées à partir de la courbe « Dose-Réponse » (Figure 13).

$DL_{84} = 305.84\text{mg/kg}$

$DL_{16} = 300.96\text{mg/kg}$

$DL_{50} = 303.40\text{mg/kg}$

DL_{50} appartient à l'intervalle à $[DL_{50} / f_{DL50} \quad DL_{50} \times f_{DL50}]$

DL_{50} appartient à l'intervalle à $[294,56 \text{ mg/kg} \quad 312,50 \text{ mg/kg}]$

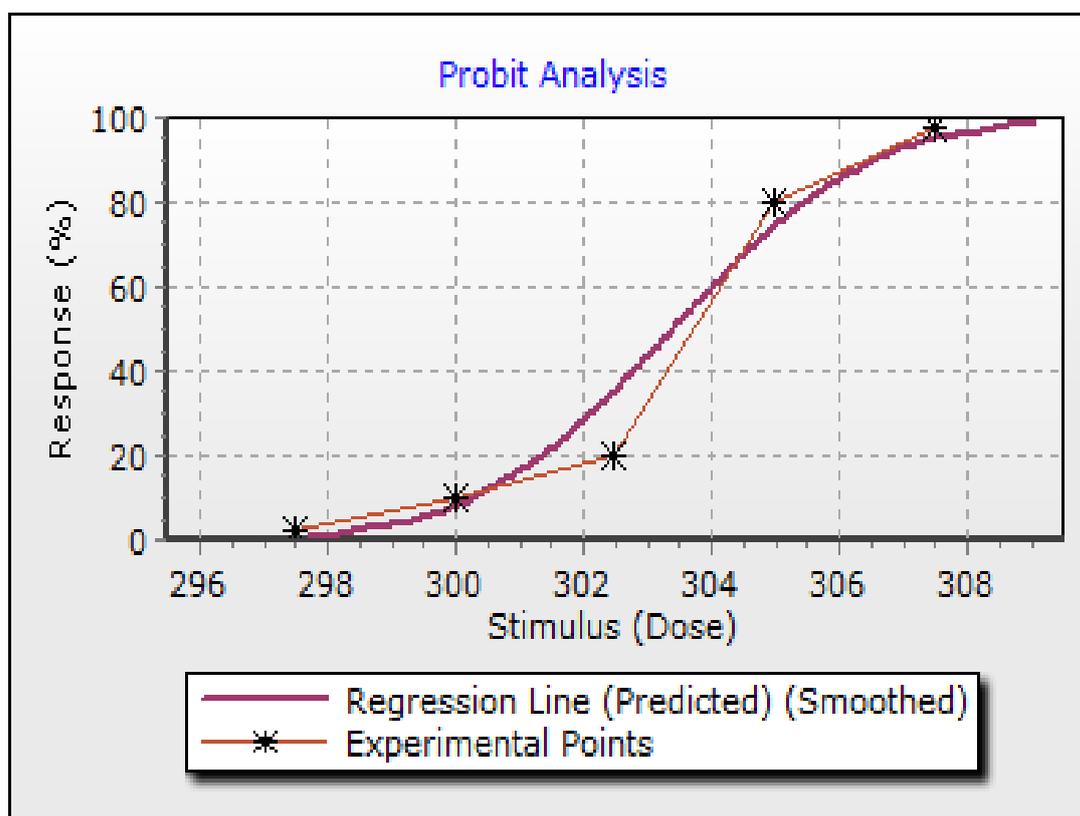


Figure 17 : Estimation de la DL_{50} chez les souris mâles traitées par voie intra-péritonéale par l'extrait des alcaloïdes totaux des graines *du Datura stramonium* (méthode des moindres carrés).

➤ Calcul de la DL₅₀ chez les souris femelles

Les paramètres létaux des souris femelles traitées par voie intra-péritonéale avec des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramoniums* sont présentés dans le tableau 8. La DL₅₀ est estimée respectivement par la méthode de Leitchfield et Wilcoxon et la méthode des moindres carrés (Figure 18 ; Figure 19).

Tableau 8 : Détermination des paramètres létaux des souris femelles traitées par voie intra-péritonéale avec des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium*.

Dose mg/kg	Mortalité	Effet observé		Effet attendu		Différence de % χ^2	
		Probit	%	Probit	%		
280	0/10	2.74	1.2	3.2	3.6	2.4	0.0075
285	3/10	4.48	30	3.7	9.7	20.3	0.5
290	3/10	4.48	30	4.4	27.4	2.6	0.0035
295	4/10	4.75	40	4.9	46.2	6.2	0.0175
300	7/10	5.52	70	5.51	69.4	0.6	0.0015

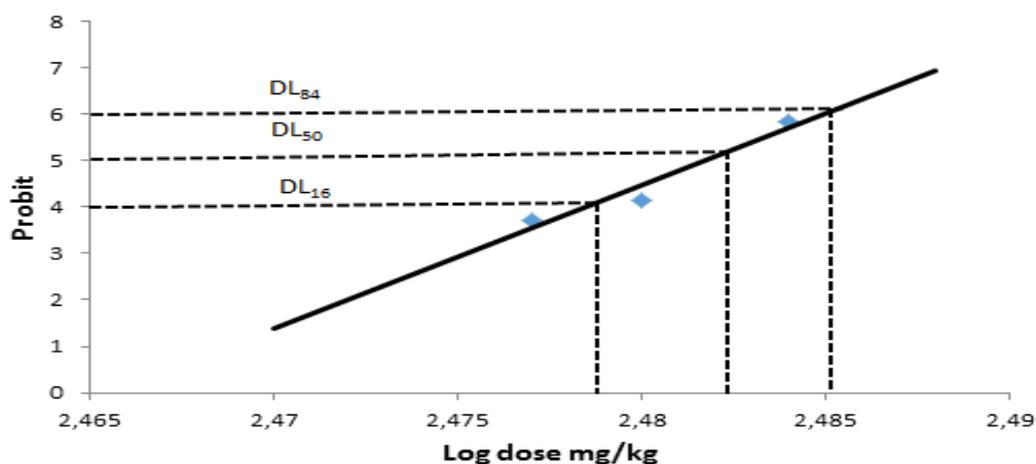


Figure 18 : Courbe caractérisant la dépendance « Dose – Réponse » de la simple l'application par IP des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. des souris albino-swiss femelles.

$\sum \chi^2$ x nombre moyen des animaux dans un groupe = 5.30 (χ^2 expérimental)

Le χ^2 expérimental est inférieur au χ^2 théorique (qui égale à 7.82). Les résultats sont acceptables

$N = 40$; $f_{DL50} = 1.02$

Les différentes doses létales sont déterminées à partir de la courbe « Dose-Réponse » (**Figure 15**).

$DL_{84} = 307.20$ mg/kg

$DL_{16} = 283.45$ mg/kg

$DL_{50} = 295.33$ mg/kg

DL_{50} appartient à l'intervalle à $[DL_{50} / f_{DL50} \quad DL_{50} \times f_{DL50}]$

DL_{50} appartient à l'intervalle à $[289,54$ mg/kg $301,23$ mg/kg]

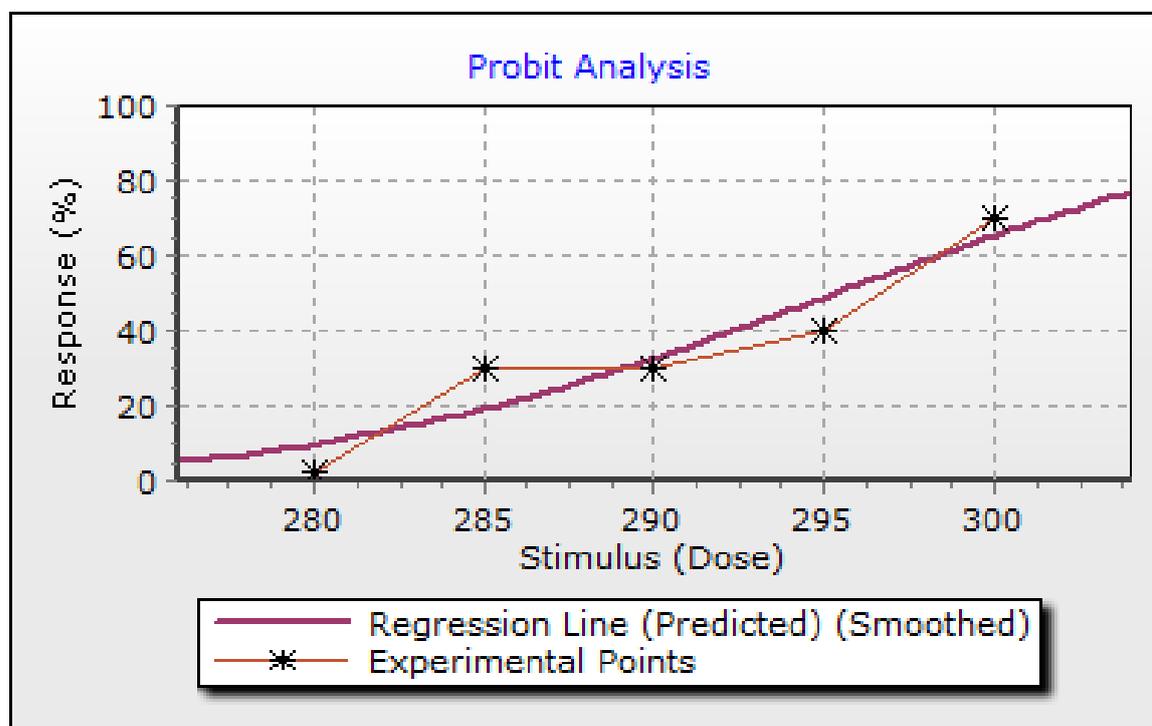


Figure 19 : Estimation de la DL_{50} chez les souris femelles traitées par voie intra péritonéale par l'extrait des alcaloïdes totaux des graines *du Datura stramonium* (méthode des moindres carrés).

Selon l'échelle de toxicité de Hodge et Sterner (1943) et de Loomis et Hayes (1996): une substance pharmacodynamique dont la DL_{50} appartient à l'intervalle 50 et 500 mg/kg de PC est considérée comme modérément toxique. Selon ces classifications

l'extrait d'alcaloïdes totaux du *Datura stramonium* administré par voie intrapéritonéale est modérément toxique chez les souris (mâles et femelles), mais selon la classification toxicologique de Pascoe (1983) et de Frank (1992), l'extrait d'alcaloïdes totaux du *Datura stramonium* administré est classé dans la catégorie des substances très toxiques dans les conditions de cette étude.

L'avantage de la détermination de la DL_{50} est de permettre la fixation des doses à mettre en œuvre pour les études de la toxicité aiguë, subaiguë et chronique chez les animaux et peut aussi donner des informations sur la sensibilité d'une population animale particulière.

La méthode de Leitchfield et Wilcoxon permet d'évaluer la toxicité aiguë en déterminant les différents paramètres liés à l'action létale des produits chimiques comme c'est mentionné dans le tableau 9.

Tableau 9 : Paramètres caractérisant la toxicité aigüe des souris albino-swiss traitées par simple application IP avec des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L.

Paramètres	Formule de calcul	Souris mâles	Souris femelles
DL₅₀ (mg /kg)		303.40 mg/kg	295.33 mg/kg
DL₁₆ (mg /kg)		300.96 mg/kg	283.45 mg/kg
DL₈₄ (mg /kg)		305.84 mg/kg	307.20 mg/kg
Zone de l'action létale (Z)	$\frac{DL_{84}}{DL_{16}}$	1.019	1.083
Fonction de l'angle de la pente de la dépendance « Dose-effet » (S)	$\frac{DL_{84} + DL_{50}}{DL_{50} \cdot DL_{16}}$	1,008	1,04
Coefficient du danger de l'intoxication létale « K »	$\frac{1}{DL_{50} \cdot S}$	0,00327	0,00325

Pour étudier la sensibilité du sexe chez les souris mâles et femelles, on détermine les facteurs qui caractérisent les courbes « Dose – Réponse », particulièrement les pentes des droites « S » (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Paramètres caractérisant la sensibilité du sexe des souris albino-swiss traitées par simple application IP avec des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L.

Paramètres	Formule de calcul	Souris mâles	Souris femelles
Facteur de l'intervalle de la DL ₅₀	f_{DL50}	1.03	1.02
Fonction de la pente de la courbe	S	1,008	1,04
Facteur de l'intervalle de S	f_S	1.09	1.06
Relation des fonctions des pentes des courbes (SR)	$\frac{S \text{ femelle}}{S \text{ mâle}}$	1.031	
Facteur de la relation des fonctions des pentes	f_{SR}	1.03	
Relation des DL ₅₀ (PR)	$\frac{DL_{50} \text{ mâle}}{DL_{50} \text{ femelle}}$	1.027	

$SR > f_{SR}$ les deux courbes ne sont pas parallèles et donc il y a une différence statistique significative entre les doses létales moyennes, près $P = 0.05$ (**Figure 20**). Il est probable que les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* ont un mécanisme léthal différent chez les sexes mâle et femelle des souris. Mais en analysant les droites des courbes « Dose-Réponse » pour les doses inférieures à 300 mg/ kg, les deux droites ne se croisent pas, elles sont parallèles. Donc, il est probable que pour les faibles doses, l'extrait des alcaloïdes totaux agit par le même mécanisme léthal chez les deux sexes des souris albino-swiss (**Figure 20**).

l'effet toxique donc est dépendant du sexe dont plusieurs chercheurs ont rapporté cette dépendance (**Baliga et al., 2004**), ainsi cette observation est conforme aux travaux de Laroche *et al.* (1986) soulignant la variation de la sensibilité selon le sexe des animaux vis-à-vis d'une substance donnée. L'étude de Dugan *et al* (1989) effectuée sur des rats mâles et femelles ayant un régime alimentaire associé à des graines de *Datura stramonium* L. montre que les rat femelles sont plus sensibles que les rats mâles.

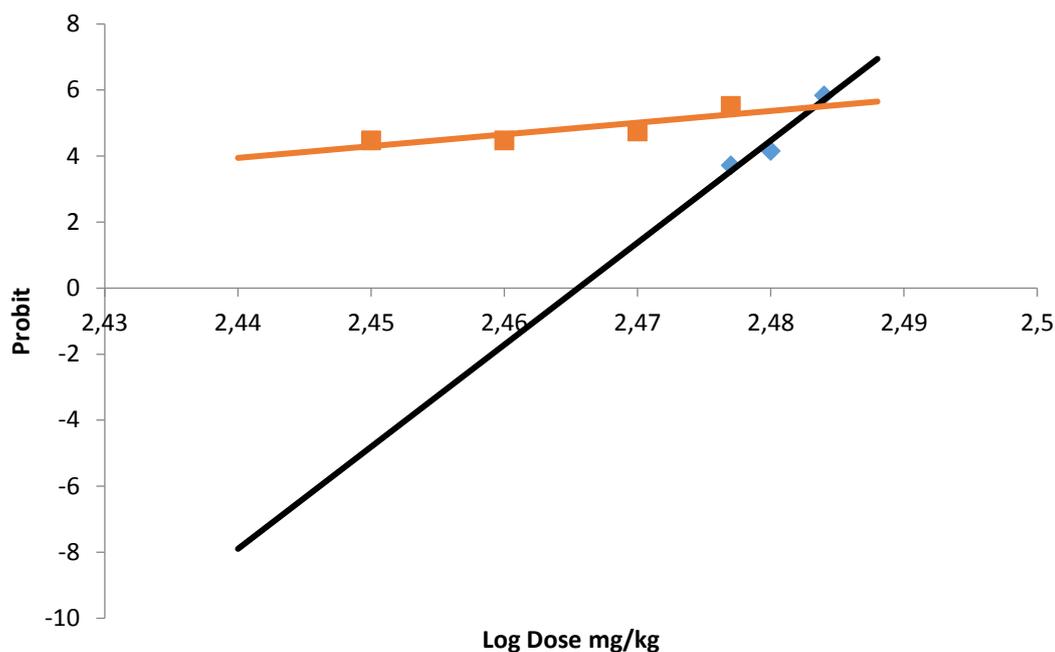


Figure 20 : Courbes caractérisant la dépendance « Dose –Réponse » de la simple l’application par IP des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. des souris albino-swiss mâles et femelles.

I.3 Etude de la toxicité aiguë

L’intérêt de cette méthode est de tester des doses fortes non létales pour diagnostiquer l’organe ou les organes cibles, après analyse particulièrement des différents paramètres biochimiques, hématologiques et histologiques.

I.3.1 Les signes généraux

Durant l’étude de la toxicité aiguë (1^{er} et 5^{eme} jours) chez les souris traitées avec la dose 60 mg/kg ($\approx 1/5$ DL₅₀) par simple application, aucun signe particulier de toxicité aiguë n’a été observé et aucun cas de mortalité n’a été enregistré (chez les souris mâles et femelles).

I.3.2 Chronologie de l’évolution pondérale

Le changement du poids corporel est utilisé comme un indicateur des effets indésirables des composés chimiques (Hilaly *et al.*, 2004).

Le suivi de la variation de la masse corporelle des animaux au cours de l’expérience de toxicité aiguë par l’extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* n’a montré

aucun changement significatif durant les 1 et le 5^{ème} jour du traitement par rapport aux témoins (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Effet du traitement aigu sur le poids (g) des souris mâles et femelles traitées par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L (60 mg/kg \approx 1/5 DL₅₀). Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm SEM.

Jours	Male		Femelle	
	Témoin	60 mg/kg	Témoin	60 mg/kg
	27.38 \pm 1.13	28.75 \pm 0.31	25.50 \pm 0.62	25.0 \pm 0.75
1	26.13 \pm 0.51	27.88 \pm 0.44	25.88 \pm 0.54	25.88 \pm 0.54
5	28.15 \pm 1.1	29.25 \pm 0.61	26.87 \pm 0.53	25.1 \pm 0.5

I.3.3 Effets des alcaloïdes tropaniques sur la température, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire chez les souris mâles et femelles

Les données de l'expérimentation montrent que l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* (60 mg/kg \approx 1/5 DL₅₀) entraîne après 24 heures de traitement chez les souris mâles et femelles une augmentation significative de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire par rapport aux témoins.

Ces résultats sont en concordances avec ceux rapportées par **Binev et al. (2006)** chez les chevaux mâles soumis à un régime alimentaire d'ensilage de maïs contaminé par la plante fraîche pendant 7 jours. Cependant, ces paramètres cliniques disparaissent après une durée de cinq jours. Les résultats obtenus n'indiquent pas une perturbation de température corporelle chez les animaux des 2 sexes après 24 heures et 5 jours du traitement.

Les résultats des paramètres cliniques précédemment cités sont illustrés dans les figures 21, 22, 23, 24, 25 et 26.

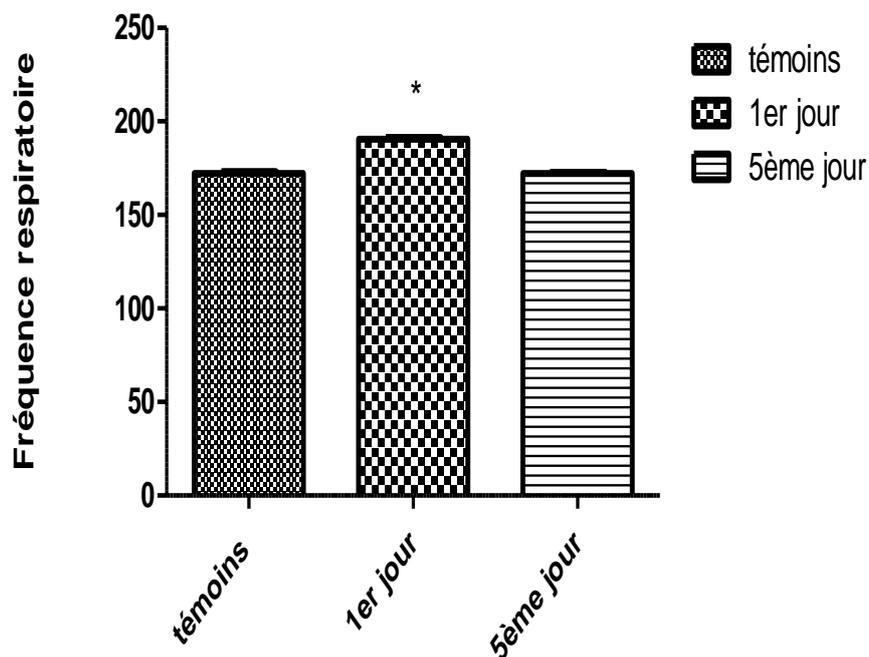


Figure 21 : Fréquence respiratoire (min-1) mesurée chez les souris mâles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* (60mg/kg). Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM

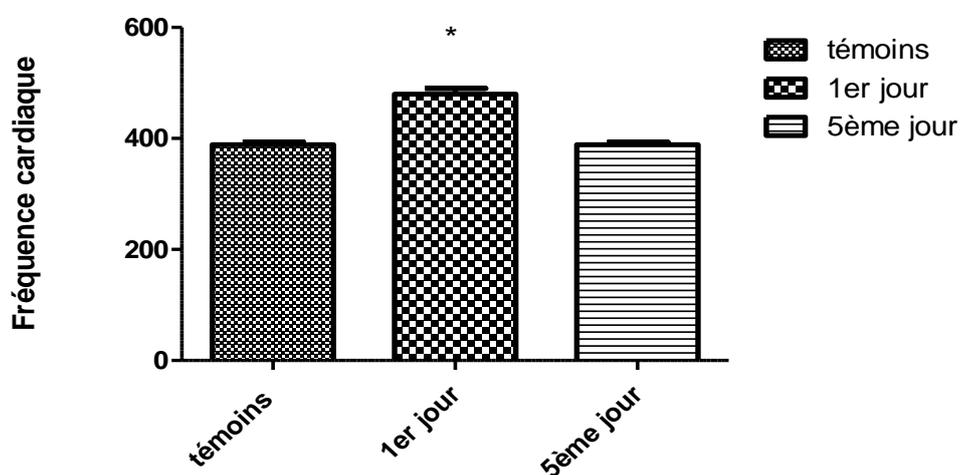


Figure 22 : Fréquence cardiaque (min-1) mesurées chez les souris mâles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* (60mg/kg). Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

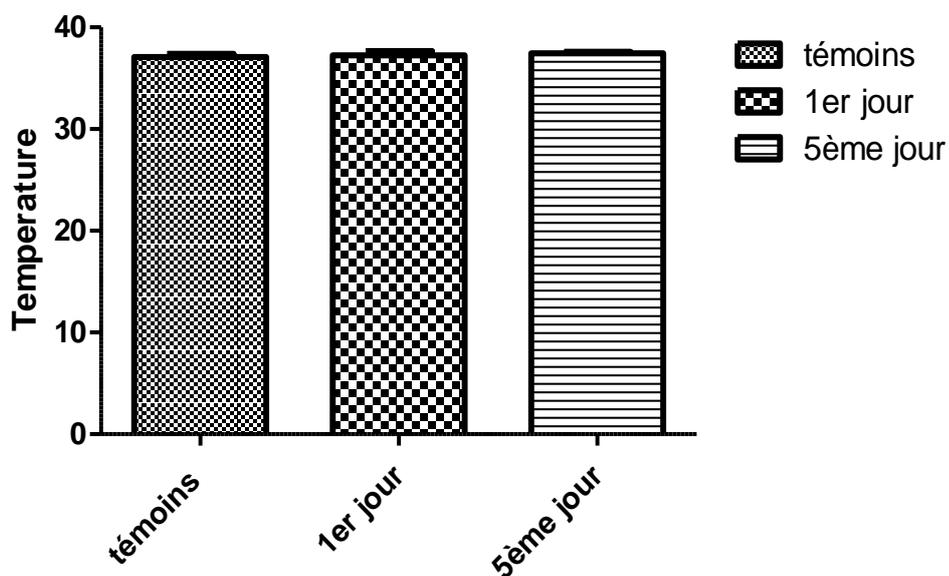


Figure 23 : Température rectale (C°) mesurées chez les souris mâles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* (60mg/kg). Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

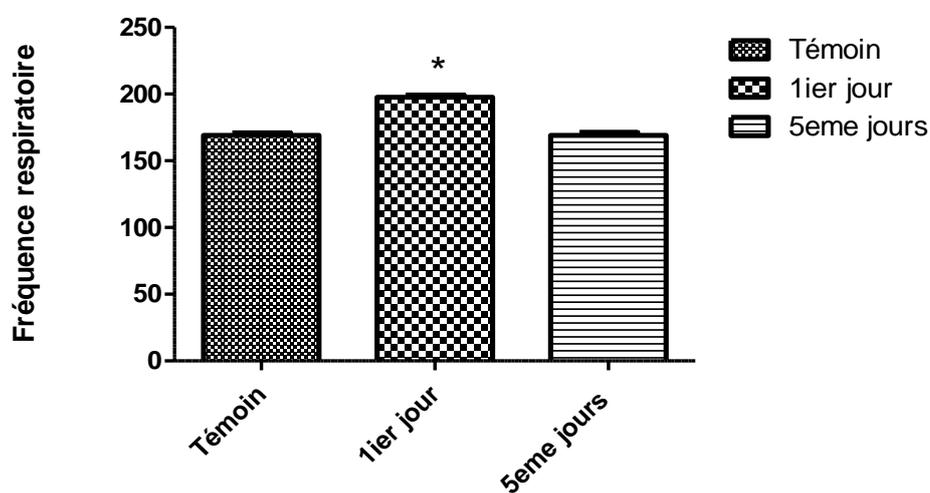


Figure 24 : Fréquence respiratoire (min⁻¹) mesurée chez les souris femelles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* (60mg/kg). Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

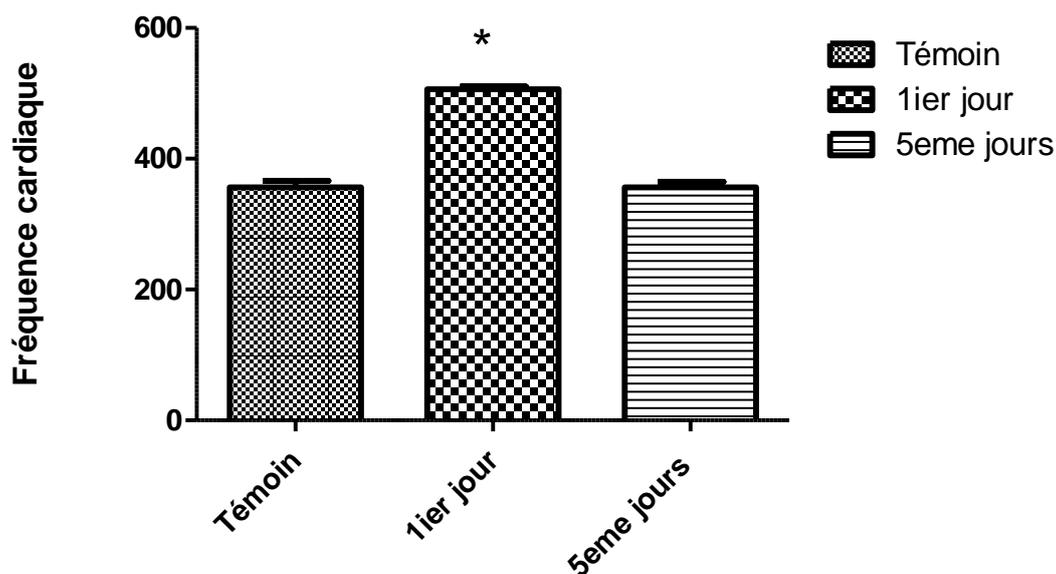


Figure 25 : Fréquence cardiaque (min⁻¹) mesurée chez les souris femelles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* (60mg/kg). Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

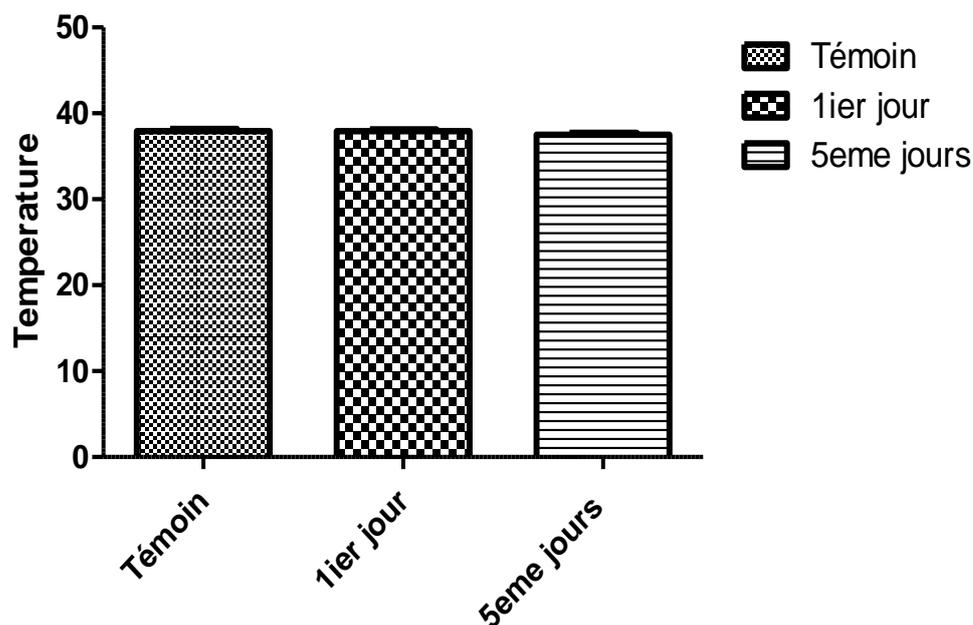


Figure 26 : Température rectale (°C) et mesurée chez les souris femelles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* (60mg/kg). Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

Les substances parasympatholytiques telles que l'atropine et la scopolamine sont des substances ayant un effet antagoniste sur le système nerveux autonome parasympathique, et plus largement un effet antagoniste sur les récepteurs muscariniques. Le neurotransmetteur de ces récepteurs, l'acétylcholine, est impliqué dans des fonctions cardiaques et du système nerveux central et périphérique. Le nœud sinusal cardiaque est sous contrôle sympathique et parasympathique. Un blocage muscarinique par l'atropine, bloque le contrôle parasympathique (tonus vagal) (**Yacine, 2009**). Le rythme cardiaque est diminué par activation parasympathique des récepteurs M2 avec couplage des protéines Gi aux canaux potassiques K Ach (**Rezzagui, 2012**). La force de contraction cardiaque est diminuée par la stimulation parasympathique liée à la baisse de l'AMPc (Adénosine monophosphate cyclique) engendrée par la stimulation des récepteurs M2 (**N'DIA et al., 2009**). L'augmentation de la fréquence cardiaque pourrait s'expliquer donc par blocage de récepteurs muscariniques M2 conduisant à une suppression du tonus vagal (**Kenneth et Kelly, 2001**).

I.3.4 Masse relative des organes

La variation du poids des organes internes est d'ailleurs un bon indice de l'évaluation de la toxicité d'une substance (**Teo et al., 2002**). Le cœur, le foie, les reins, la rate et les poumons sont les premiers organes affectés par la réaction métabolique d'un toxique (**Jothy et al., 2011**).

L'observation macroscopique des principaux organes (le cœur, le foie, les reins et la rate) n'a révélé aucune anomalie morphologique. La variation des masses relatives des organes chez les souris femelles traitées, a montré une baisse significative de la masse relative des reins pendant le 1^{er} et le 5^{ème} jour et du foie pendant le 5^{ème} jour du traitement par rapport aux témoins. Cependant, chez les souris mâles, la masse relative des organes (rein, rate et cœur) indique une diminution significative pendant le 1^{er} et le 5^{ème} du traitement ainsi une diminution significative de la masse relative du foie pendant le 5^{ème} jour par rapport aux témoins. Ces résultats suggèrent que l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. a des effets sur les organes étudiés. Des différences significatives dans la masse des organes entre les animaux traités et témoins peuvent se produire en l'absence de toute modification morphologiques (**Uduak et al., 2013**).

Les résultats de la masse relative de la toxicité aiguë sont présentés dans les figures 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 et 34.

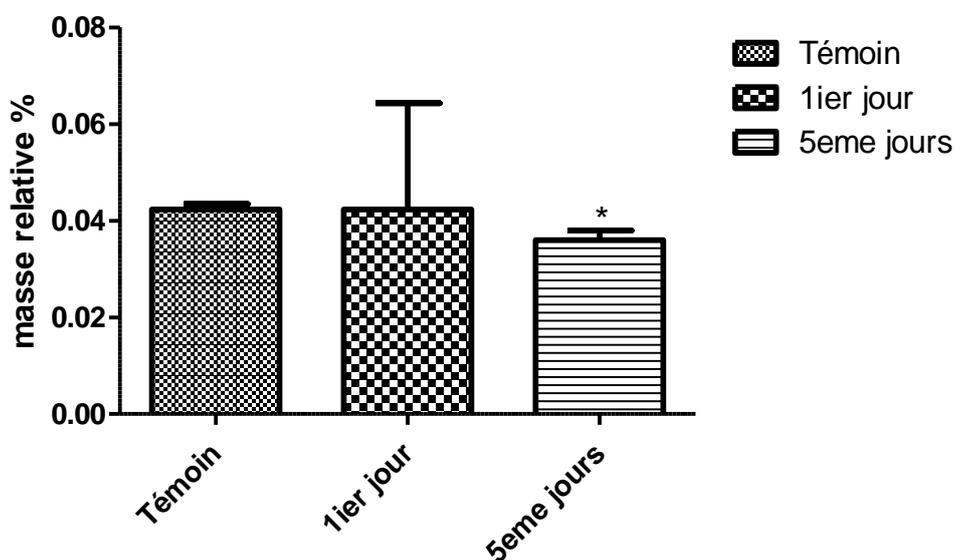


Figure 27 : Valeurs de la masse relative du foie des souris mâles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

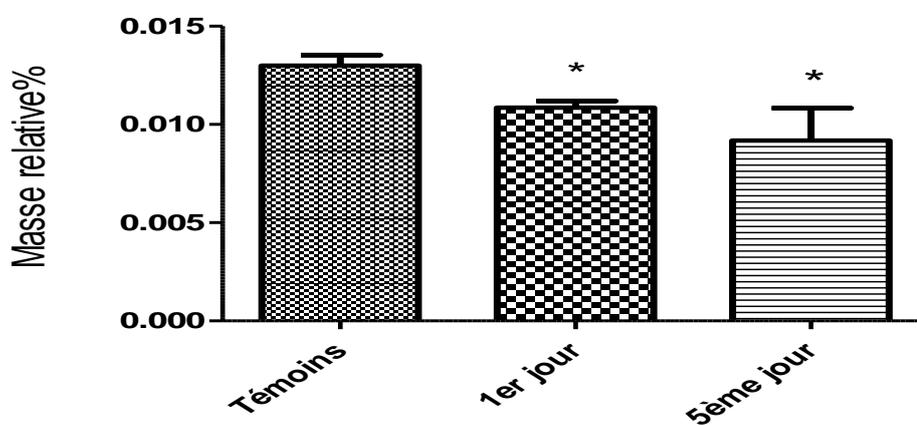


Figure 28 : Valeurs de la masse relative des reins des souris mâles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

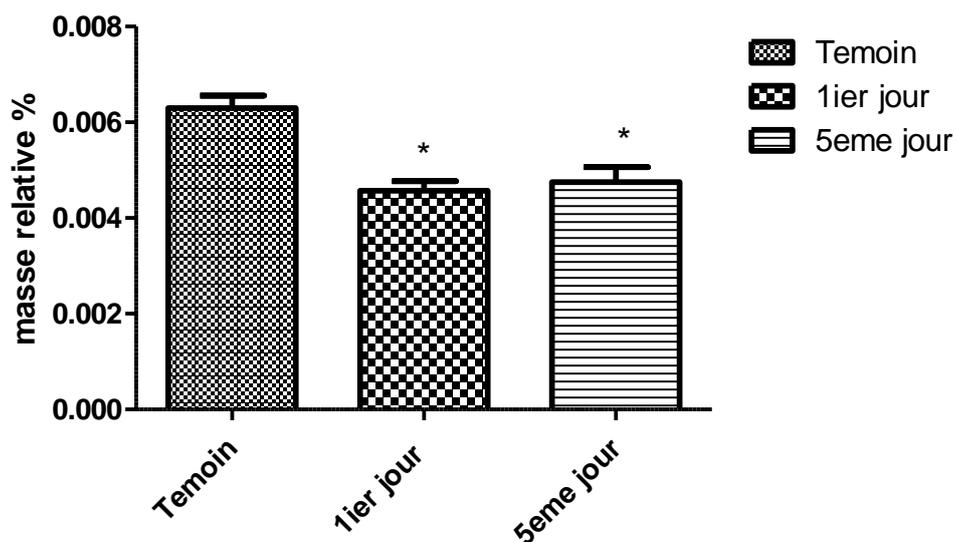


Figure 29 : Valeurs de la masse relative du cœur des souris mâles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

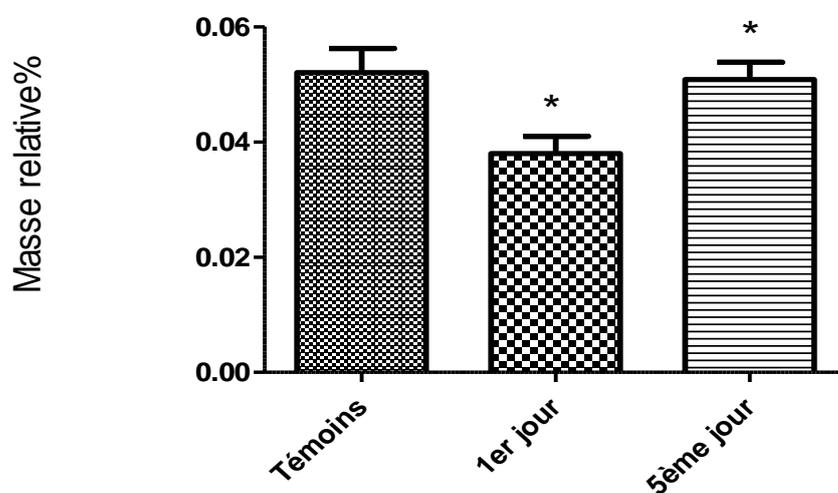


Figure 30 : Valeurs de la masse relative de la rate des souris mâles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

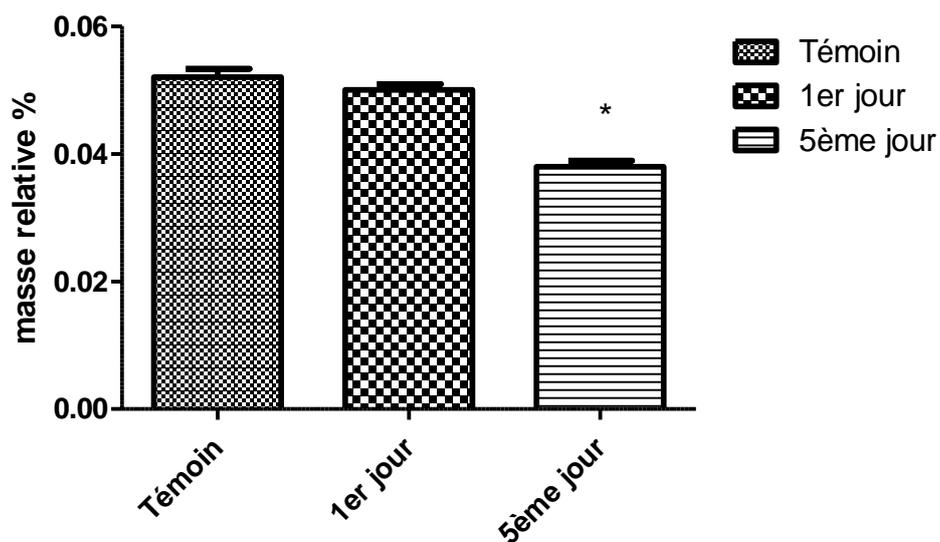


Figure 31 : Valeurs de la masse relative du foie des souris femelles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

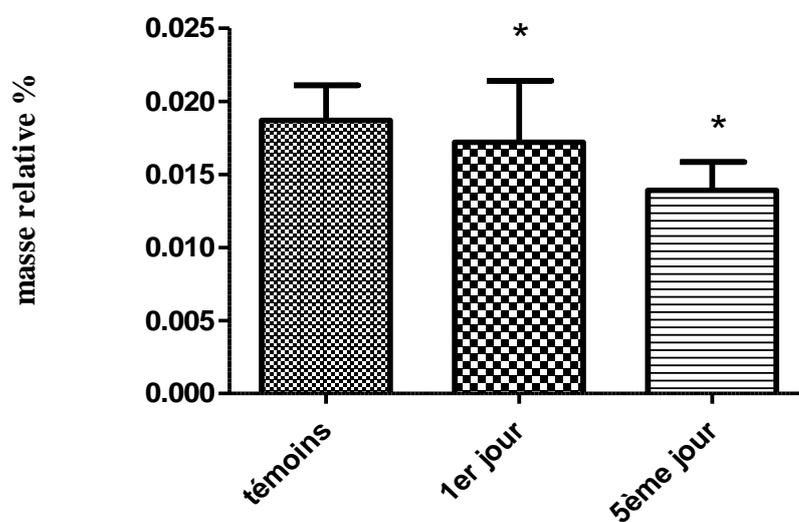


Figure 32 : Valeurs de la masse relative des reins des souris femelles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

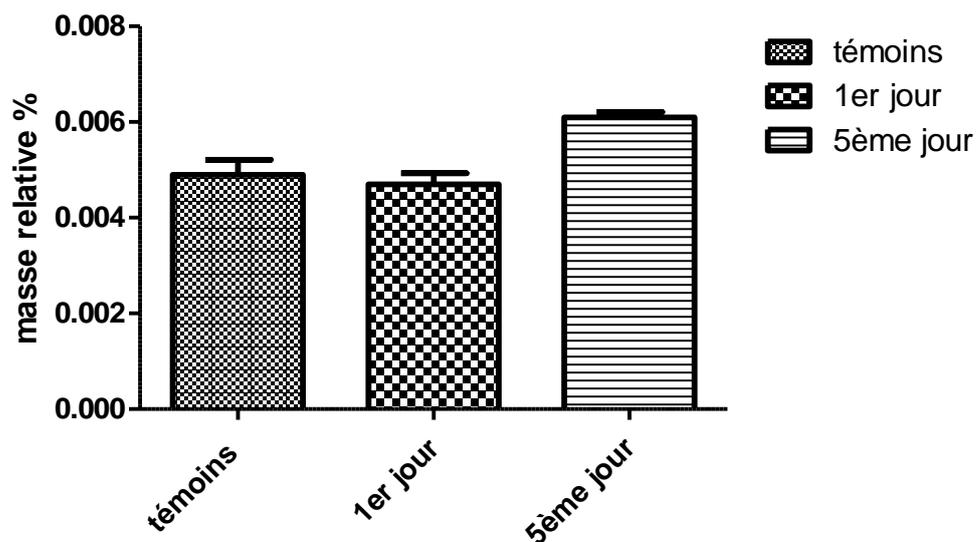


Figure 33 : Valeurs de la masse relative du cœur souris des femelles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

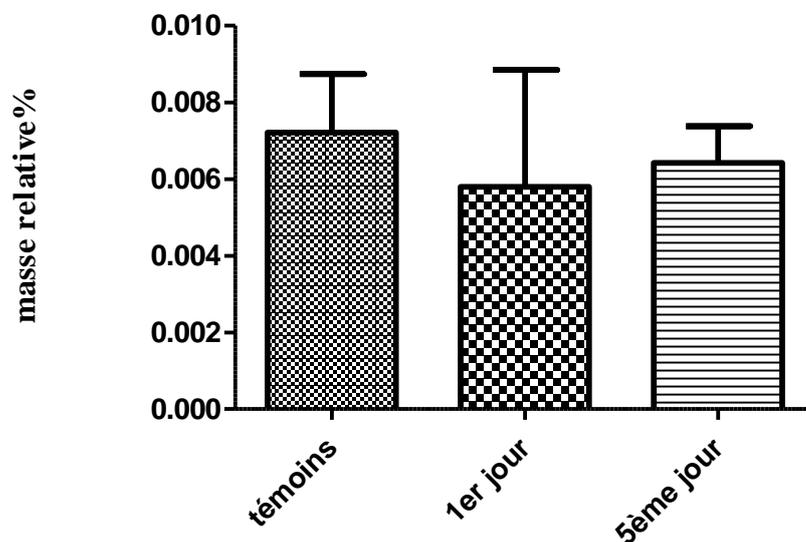


Figure 34 : Valeurs de la masse relative de la rate des souris femelles témoins et traitées par simple application avec l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

I.3.5 Effets des alcaloïdes totaux de *Datura* sur les paramètres hématologiques

Le système hématopoïétique est une des cibles les plus sensibles aux composés toxiques et un indice important de l'état physiologique et pathologique de l'homme et de l'animal (**Diallo et al., 2010**). Les changements dans le système hématopoïétique ont une plus grande valeur prédictive pour la toxicité humaine, lorsque les données sont déduites des études réalisées sur des animaux. A cet égard l'état de l'activité de la moelle osseuse et les effets intravasculaires ont été contrôlés par des examens hématologiques (**Zeriouh, 2016**).

Les paramètres hématologiques analysés sont présentés dans les tableaux 12 et 13.

Les données de l'expérimentation montrent que l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* (60 mg/kg \approx 1/5 DL₅₀) entraîne chez les souris mâles et femelles traitées une diminution significative du nombre de globules rouges, l'hémoglobine, de l'hématocrite accompagnée d'une élévation significative des granulocytes pendant le 5^{ème} jour. Cependant, aucune autre perturbation des valeurs hématologiques n'a été constatée chez les souris mâles et femelles traitées pendant le 1^{er} jour.

La réduction du nombre des globules rouges, associée à la diminution d'hémoglobine et hématocrite, indique la présence d'une anémie. Ces changements pourraient être dus à des effets hémolytiques directs des alcaloïdes ou de leurs métabolites sur les hématies.

Tableau 12 : Paramètres hématologiques chez les souris males traitées par simple application et par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L (60 mg/kg \approx 1/5 DL₅₀). Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm SEM.

Paramètres hématologiques	Temps de traitement		
	Contrôle	1 ^{er} jours	5eme jours
RBC (10 ⁶ / μ L)	8.71 \pm 0.55	8.84 \pm 0.29	7.75 \pm 0.38*
WBC (10 ³ / μ L)	4.42 \pm 0.55	3.85 \pm 0.48	3.01 \pm 0.45
Hb (g/dl)	11.48 \pm 0.38	11.06 \pm 0.28	9.60 \pm 0.55*
HCT (%)	32.38 \pm 0.91	33.06 \pm 0.83	28.13 \pm 1.68*
CCMH (g/dl)	35.36 \pm 0.68	34.71 \pm 0.30	34.21 \pm 0.43
PLA (10 ³ / μ L)	911.1 \pm 89.24	821.6 \pm 101.9	830.8 \pm 89.71
LYM (%)	92.83 \pm 1.25	93.96 \pm 1.57	84.39 \pm 2.88
Mid (%)	1.65 \pm 0.27	1.72 \pm 0.34	2.58 \pm 0.36
Gran (%)	4.61 \pm 0.67	4.31 \pm 1.24	13.46 \pm 3.11*

* P \leq 0,05

Tableau 13 : Paramètres hématologiques chez les souris femelles traitées par simple application et par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L (60 mg/kg \approx 1/5 DL₅₀). Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm SEM.

Paramètres hématologiques	Temps de traitement		
	Contrôle	1 ^{er} jours	5eme jours
RBC (10 ⁶ / μ L)	8.36 \pm 0.45	7.39 \pm 0.44	7.01 \pm 0.27*
WBC (10 ³ / μ L)	2.77 \pm 0.53	3.31 \pm 0.37	4.23 \pm 0.47
Hb (g/ dl)	9.22 \pm 0.57	9.93 \pm 0.6	87.50 \pm 0.26 *
HCT (%)	31.04 \pm 1.67	29.39 \pm 2.01	28.00 \pm 0.76*
CCMH (g/dl)	34.34 \pm 0.42	33.55 \pm 0.36	34.44 \pm 0.61
PLA (10 ³ / μ L)	533.3 \pm 69.95	691.1 \pm 88.79	697.0 \pm 54.79
LYM (%)	88.75 \pm 1.36	90.59 \pm 1.66	88.58 \pm 2.04
Mid(%)	2.15 \pm 0.14	2.05 \pm 0.29	2.31 \pm 0.28
Gran(%)	7.97 \pm 0.64	7.75 \pm 1.17	13.11 \pm 1.79*

* P \leq 0,05

I.3.6 Effets des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* sur les paramètres biochimiques

Le foie est un organe vital, tout comme le cœur et les poumons. Il est souvent l'organe cible chez les animaux d'expérience (**Rhiouani et al., 2008**), car il remplit de multiples fonctions et son rôle est très important dans le maintien de l'équilibre général (**Retailleau, 2013**).

La plus grande partie de composés toxiques, y compris les métabolites secondaires des plantes, sont retenus dans le foie où ils subissent une détoxification (**Reichl, 2004**). De ce fait, une étude de la fonction hépatique peut donc s'avérer utile dans l'évaluation des effets toxiques des plantes sur le foie (**Retailleau, 2013**). Les transaminases (AST et ALT), PAL et LDH dans le plasma reflètent l'activité fonctionnelle et structurale du foie. Ces enzymes sont principalement utilisées dans l'évaluation des dommages et le dysfonctionnement hépatiques (**Djeffal, 2014**).

De même que pour le foie, le rein est un organe important dans le cheminement des substances toxiques. C'est donc une cible majeure pour de nombreux toxiques (**Houdjedj, 2012**), en raison de son intense activité métabolique et de ses multiples fonctions, notamment celles d'excrétion et de concentration des xénobiotiques (**Zaouani, 2010**). Une étude de la fonction rénale peut donc s'avérer utile pour évaluer les effets toxiques des plantes. La fonction rénale est aussi appréciée par le dosage de la créatine, urée, sodium, potassium et chlore.

Les figures 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 et 46 présentent l'évolution de quelques paramètres biochimiques sériques (AST, ALT, PAL, GGT, LDH, Urée, Créatinine, Cholestérol, Triglycérides, Glucose, Na⁺, K⁺ et Cl⁻) relative aux fonctions hépatique et rénale chez les souris mâles et femelles traitées par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L (60 mg/kg).

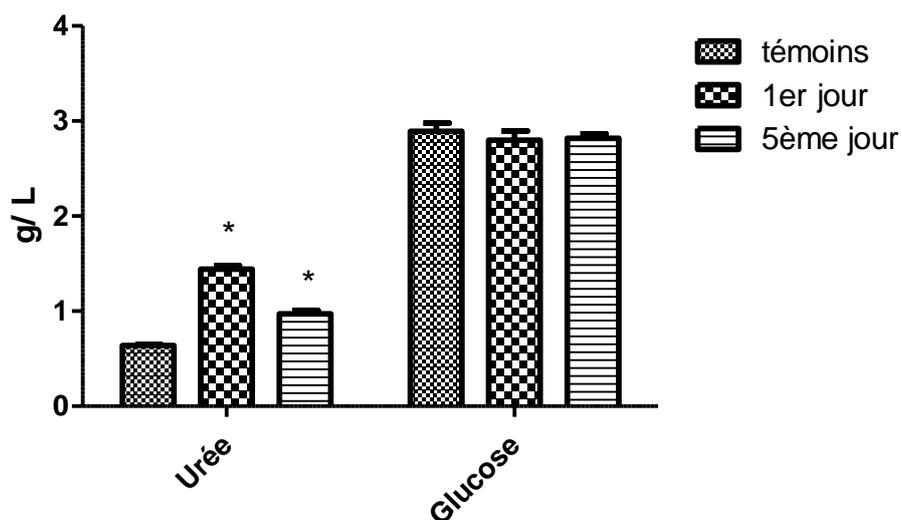


Figure 35 : Teneur en urée et Glu (g /l) sériques des souris mâles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

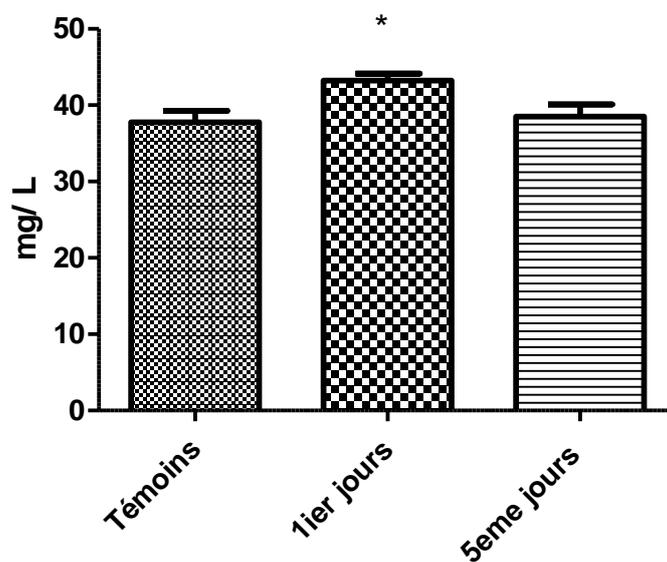


Figure 36 : Teneur en créatinine (mg /l) sérique des souris mâles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

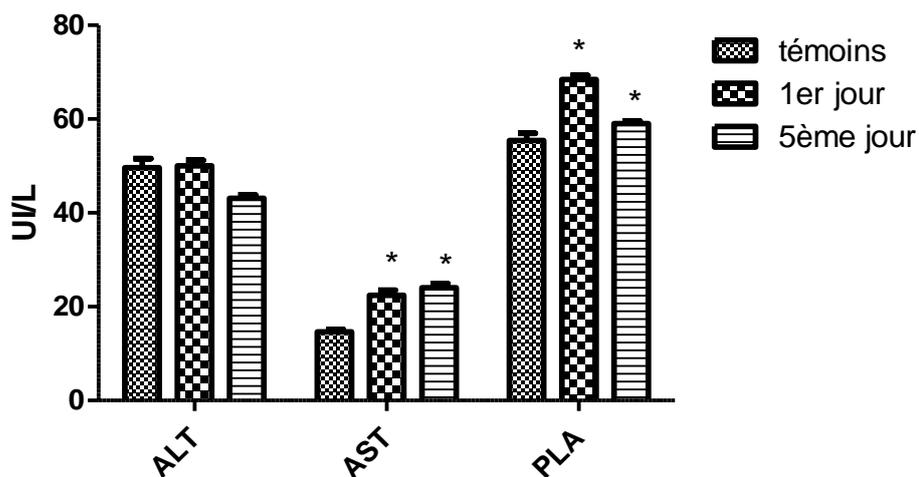


Figure 37 : Les paramètres sériques AST, PLA et ALT des souris mâles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

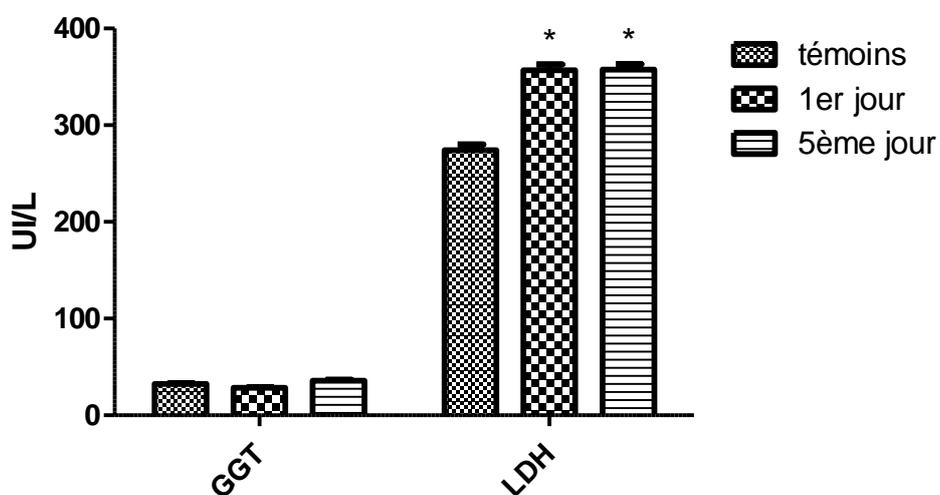


Figure 38 : Les paramètres sériques GGT et LDH des souris mâles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

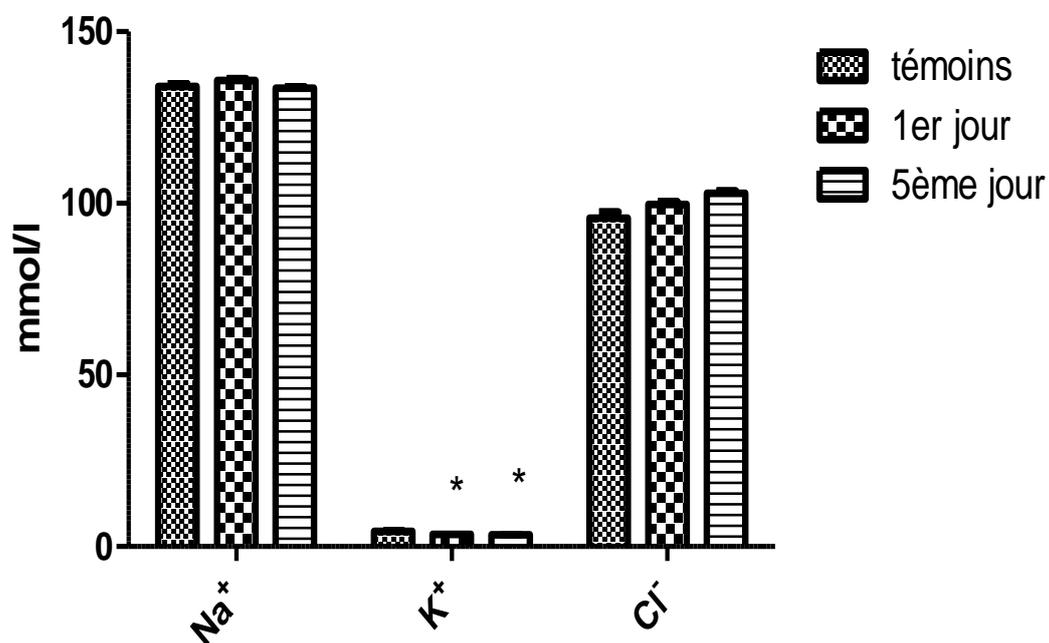


Figure 39 : Teneur en Na⁺, K⁺ et Cl⁻ des souris mâles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes ± SEM.

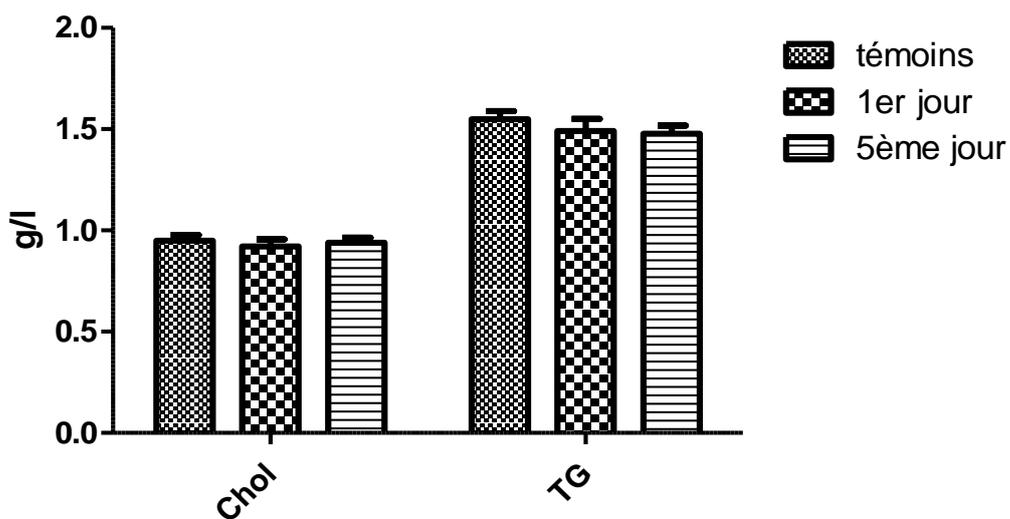


Figure 40 : Teneur en Cholestérol et TG des souris mâles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes ± SEM.

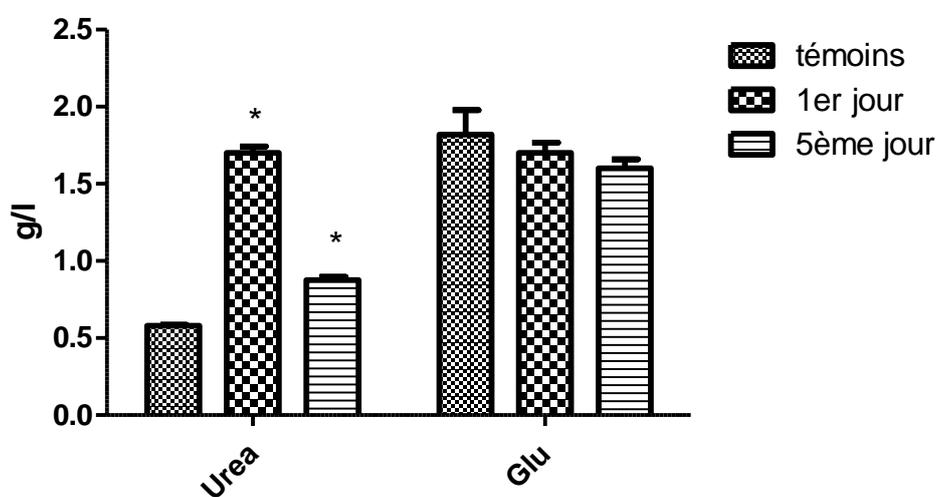


Figure 41 : Teneur en urée et Glu des souris femelles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

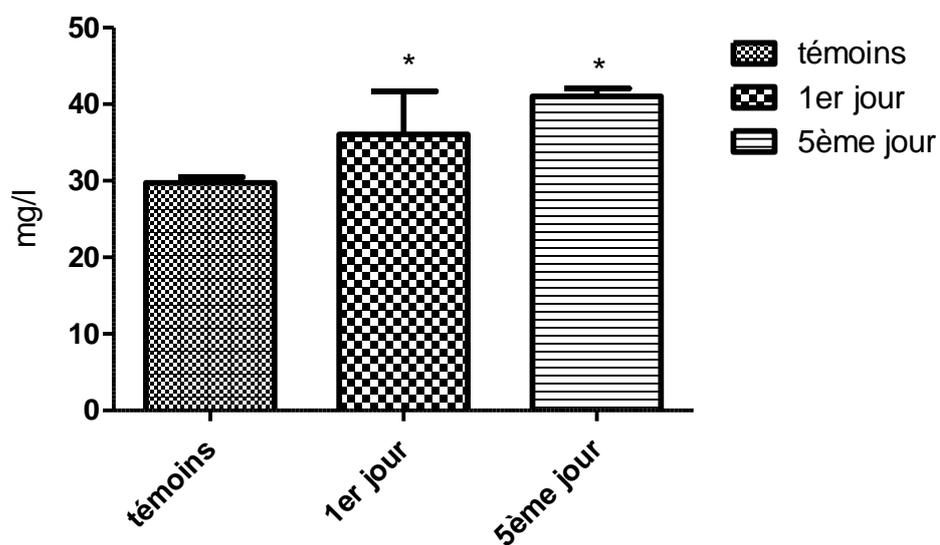


Figure 42 : Teneur en créatinine des souris femelles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

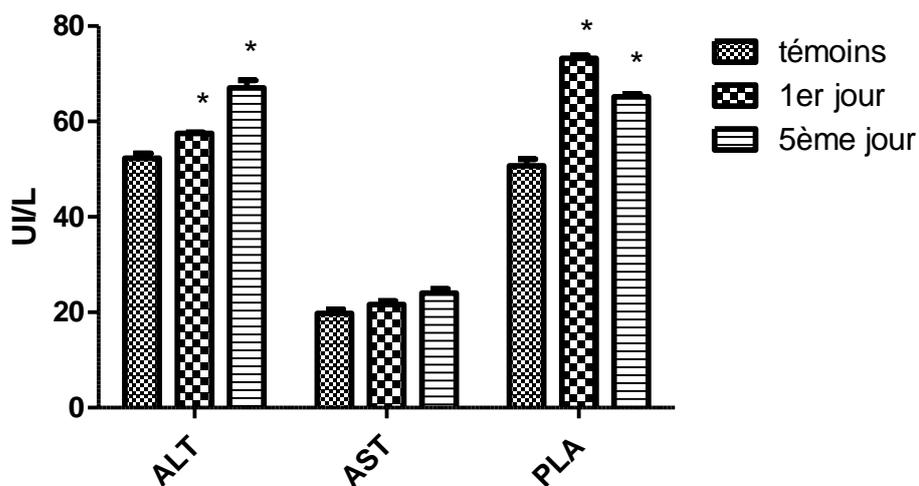


Figure 43 : Les paramètres sériques AST, PLA et ALT des souris femelles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

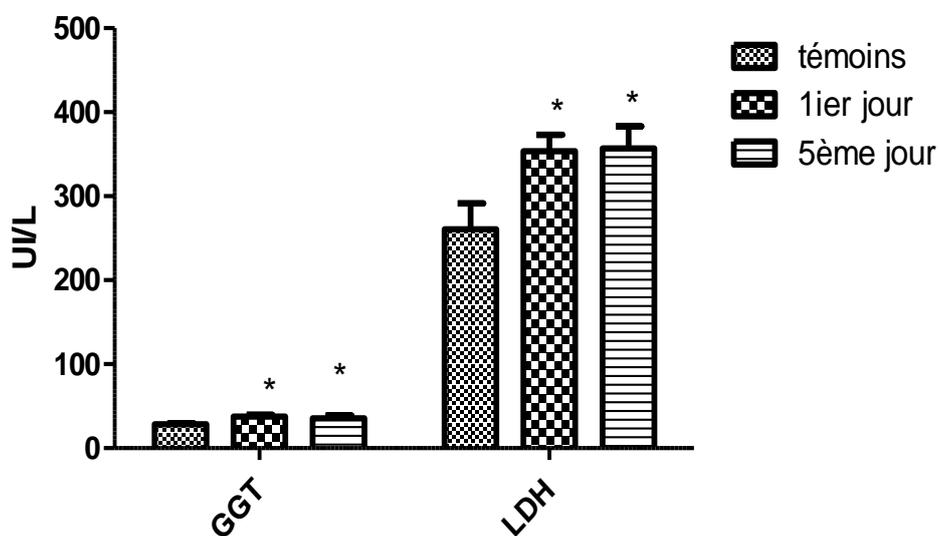


Figure 44 : Les paramètres sériques GGT et LDH (UI /L) des souris femelles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

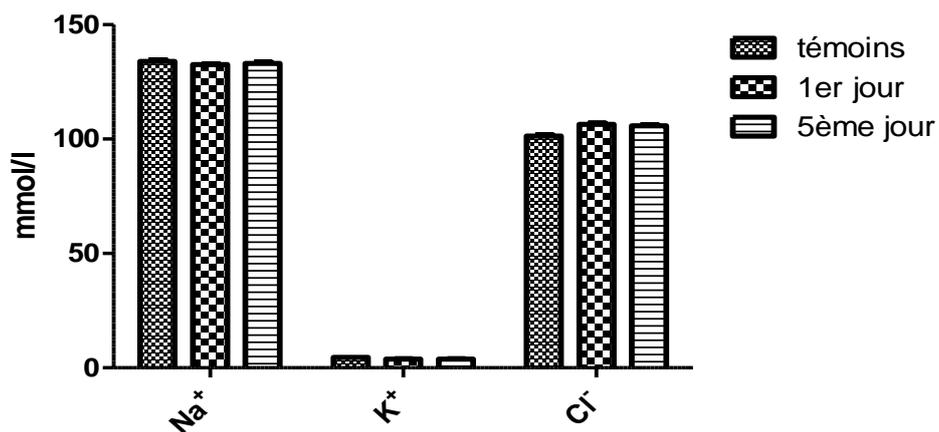


Figure 45 : Teneur en Na⁺, K⁺ et Cl⁻ des souris femelles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes ± SEM.

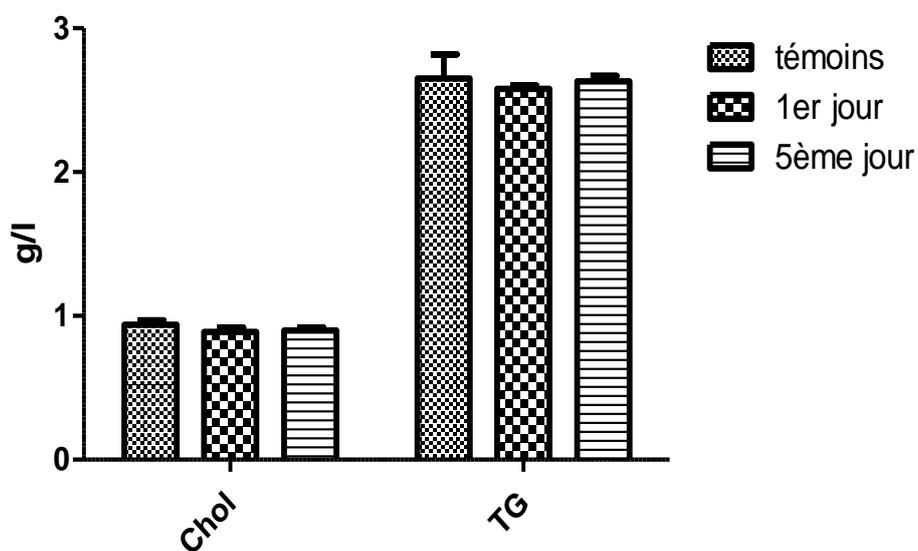


Figure 46 : Teneur en Cholestérol et TG des souris femelles témoins et traitées par simple application avec la dose de 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentée en moyennes ± SEM.

Les enzymes hépatiques ont sensiblement augmentées chez les deux sexes traités avec la dose 60 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité aigüe. Nous avons noté une augmentation significative de l'AST, ALP et LDH chez les souris males pendant le 1^{ier} et 5 jours. De même une augmentation significative de l'ALT, PAL, LDH et GGT chez les souris femelles.

Les transaminases (AST et ALT), PAL et LDH dans le plasma reflètent l'activité fonctionnelle du foie. Ces enzymes sont principalement utilisées dans l'évaluation des dommages et du dysfonctionnement hépatiques, sachant que le foie est l'organe principal de la détoxification, qui joue un rôle majeur dans le métabolisme des xénobiotiques de l'organisme, parce qu'il contient la plupart des enzymes du métabolisme. Une hypertransaminasémie en ALT surtout, est la marque principale de la cytolyse hépatocytaire. Cette atteinte hépatocytaire est surtout de nature membranaire, touchant soit la membrane plasmique de l'hépatocyte, soit les membranes des organites intracytoplasmiques. Cette atteinte peut correspondre à une véritable destruction membranaire mais aussi à une augmentation de la perméabilité des membranes (**Brissot et al., 2007**).

Lorsque les transaminases sont utilisées en association avec les autres tests disponibles du bilan hépatique (GGT, PAL), la sensibilité et la spécificité augmentent pour la détection d'une pathologie hépatique.

La PAL est une enzyme ubiquitaire, en particulier dans le foie, les voies biliaires, les reins, l'os et le placenta, où elle est très concentrée. Leur augmentation dans la circulation indique généralement la présence d'une obstruction des canaux biliaires intra-hépatiques, ou d'une désorganisation de l'architecture hépatique (**Akhtar et al., 2012**), son dosage est souvent associé à celui de la GGT qui est spécifique aux intoxications hépatiques et celle des voies biliaires (**Millan, 2006**).

Le taux du GGT a sensiblement augmenté chez les souris femelles (1^{ier} et 5 jours). Ceci est en accord avec les observations de Piva et ces collaborateurs (1997) dans leur étude sur des porcs soumis à un régime alimentaire contaminé par les alcaloïdes commerciaux (scopolamine et d'atropine) pendant 14 jours.

Les niveaux élevés de la LDH dans le plasma peuvent être attribués à une augmentation généralisée de la perméabilité membranaire, cela est dû à l'hépatotoxicité induite par les alcaloïdes totaux. L'augmentation des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la GGT est un signe d'atteinte de la fonction hépatique (**Timbrell, 2009**). Cette perturbation du système enzymatique hépatique a été mise en évidence indirectement

par la diminution du rapport hépato-corporel après le traitement par les alcaloïdes totaux.

L'examen histologique des organes des souris traitées dans les conditions de toxicité aiguë a permis d'observer des particularités importantes avec la dose testée. Une congestion (pendant le 1^{ier} et le 5^{ème} jour) et des foyers de nécrose des hépatocyte ont été observés sur les coupes des foies des souris traitées pendant le 5eme jour (**Figure 47**). Les résultats histo-pathologiques confirment les résultats biochimiques traduisant une atteinte de la structure hépatique et par conséquent de la fonction hépatique.

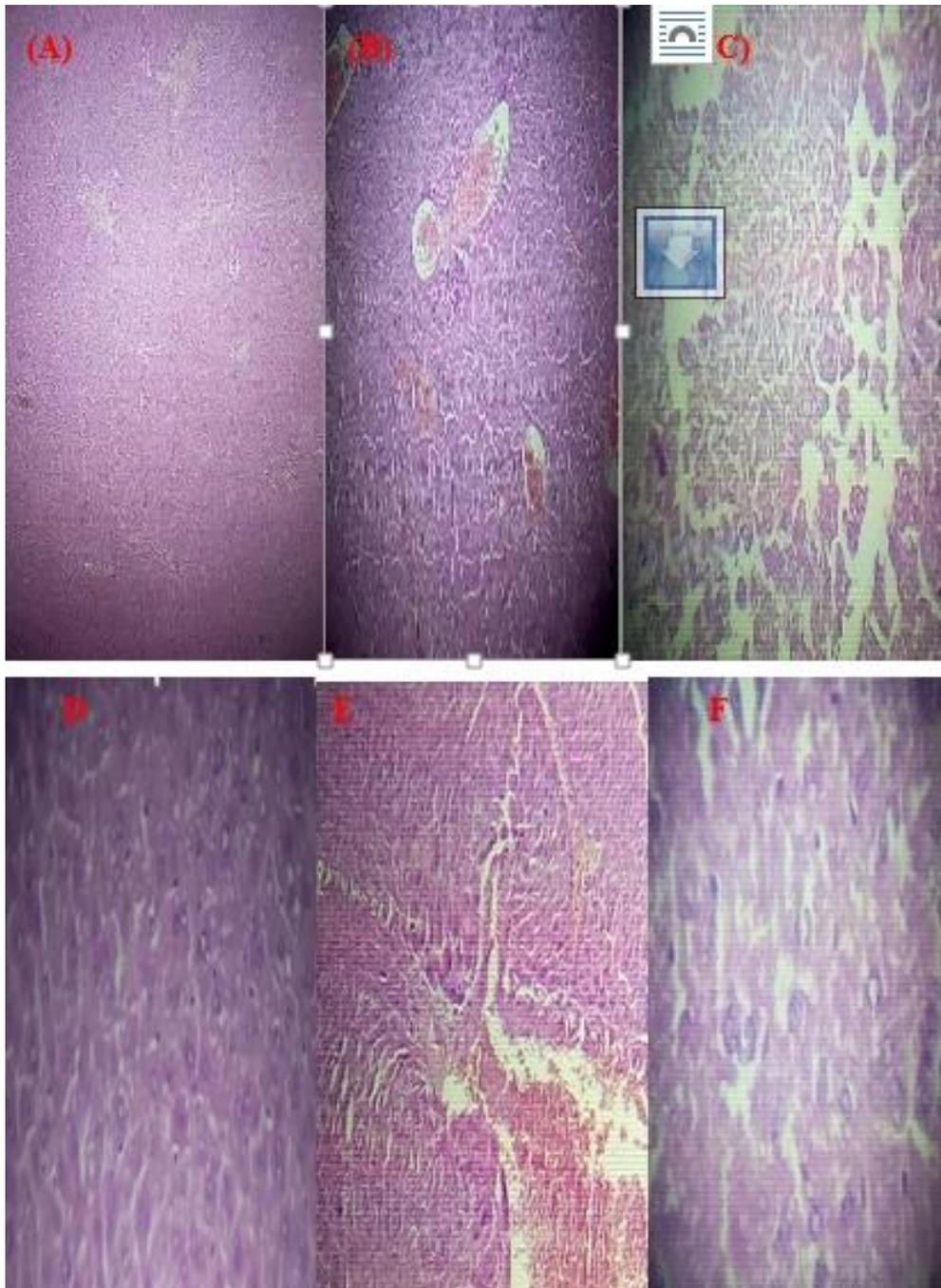


Figure 47 : Coupes histologiques des tissus hépatiques après traitement aiguë des souris par les alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* des souris mâles (**A**: témoin, **B** et **C** traitées 1^{ier} jours et 5eme jours, respectivement) et femelle (**D**: témoin, **E** et **F** traitées, 1^{ier} jours et 5eme jours,, respectivement). Coloration éosine hématoxyline/Grossissement 40X.

Des changements similaires dans le tissu hépatique ont été décrits par des recherches antérieures de Sophie (2006) qui a montré après examen histologique une dégénérescence des hépatocytes chez les bovins ayant consommé le *Datura stramonium*, le même examen histologique est observé par Binev *et al.* (2006) chez les chevaux et Piva *et al.* (1997) chez le porc.

Le rein est l'un des principaux organes cibles de la toxicité induite par les xénobiotiques du fait de ses fonctions de filtration, transport, réabsorption et métabolisme de substances chimiques (Gueguen *et al.*, 2012). La détermination de la créatinémie reste actuellement l'examen le plus utilisé pour apprécier la fonction rénale (Santosh et Pravin, 2016 ; Suryavanshi, 2015). Elle est essentiellement éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire. Son dosage est associé au dosage de l'urée plasmatique.

Les résultats obtenus montrent une augmentation significative des marqueurs de la fonction Rénale. Les concentrations en urée ont augmentées chez les souris mâles et femelles pendant le 1^{ier} et le 5^{ème} jour. Cependant la teneur en créatinine a augmenté seulement chez les femelles pendant le 1^{ier} et 5^{ème} jour et chez les mâles pendant le 1^{ier} jours.

Cette étude peut être référée indirectement à l'effet hépatotoxique du l'extrait des alcaloïdes totaux, puisque l'urée est le produit final du catabolisme des protéines (où les protéines peuvent être dégradées en acides aminés puis en urée). En plus, l'augmentation en urée et créatinine plasmatique indiquent une atteinte de la capacité des reins à filtrer les déchets du sang et de les excréter dans l'urine. D'autres parts, les taux élevés d'urée dans le sérum pourraient être dues à une destruction des hématies (Wasnaa, 2010). Le dysfonctionnement probable du rein survenu, est évoqué par l'augmentation de ces paramètres biologiques, est confirmée par l'examen histologique des reins. De manière générale, les coupes histologiques du rein n'ont pas montré des modifications de la structure par rapport au groupe témoin. En effet, l'examen du rein a révélé une congestion vasculaire autour des vaisseaux des deux sexes étudiés dans les conditions de toxicité aiguë (Figure 48).

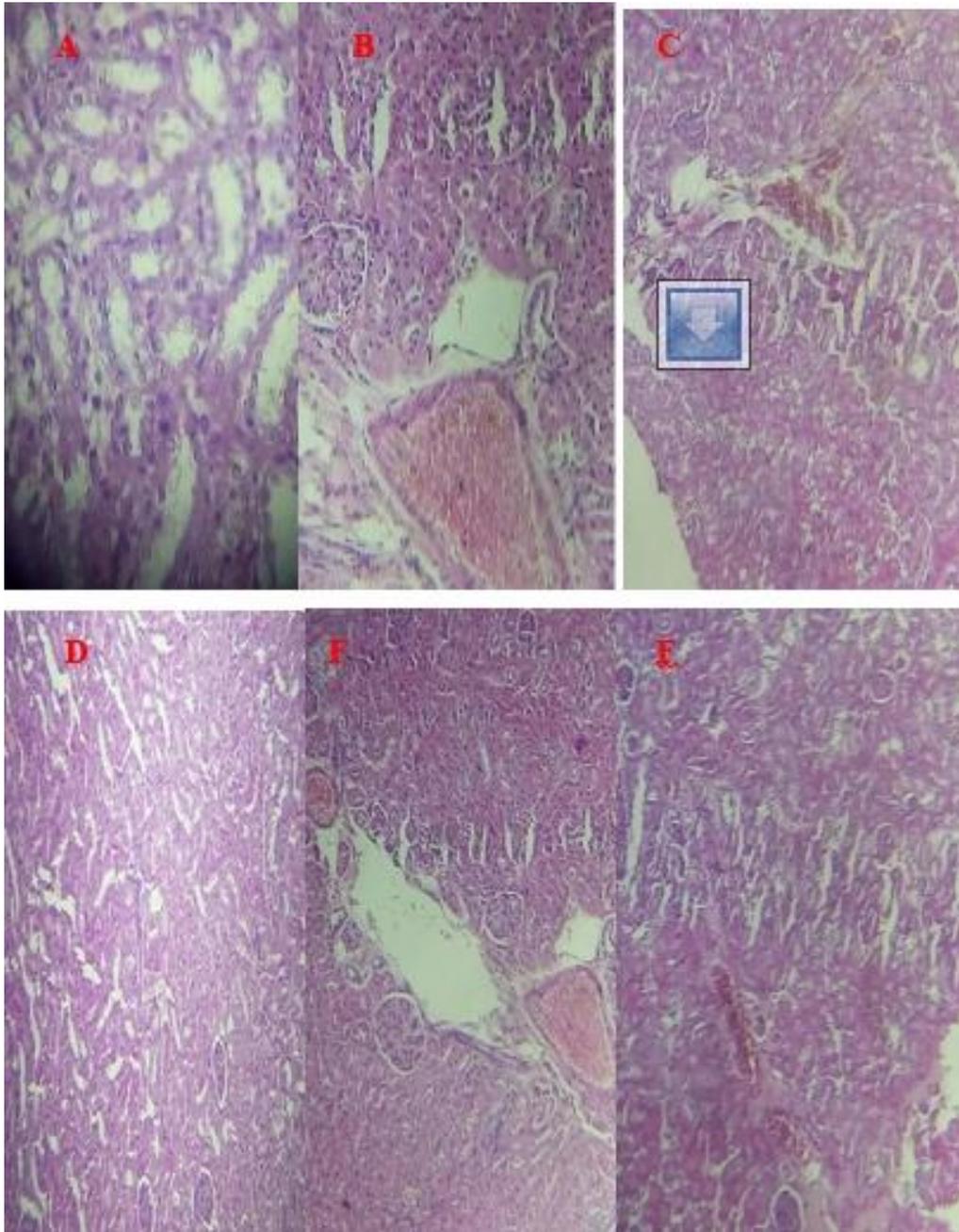


Figure 48 : Coupes histologiques du tissu rénal après traitement aiguë des souris par les alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* des souris mâles (**A**: témoin, **B** et **C** traitées 1^{ier} jours et 5eme jours, respectivement) et femelle (**D**: témoin, **E** et **F** traitées, 1^{ier} jours et 5eme jours respectivement). Coloration éosine hématoxyline/Grossissement 10X.

I.4 Etude de la toxicité subaigue

Cette étude a pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active examinée et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie et de rechercher les organes cibles.

I.4.1 Les signes généraux

Au cours de l'expérimentation, nous n'avons enregistré aucune mortalité, néanmoins des symptômes de toxicité ont été observés tel que la faiblesse (manque de vivacité) et des diarrhées des souris traitées.

I.4.2 Chronologie de l'évolution pondérale

Les résultats de la toxicité intra-péritonéale subaigue des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* obtenus lors de suivi des animaux indiquent que les alcaloïdes ont un effet sur l'évolution du gain pondéral chez les souris mâles et femelles (**figure 49**). Cette perte de poids a été aussi observée chez les rats soumis à un régime alimentaire contaminé par des graines de *Datura* (**Dugan et al., 1989**) et chez des porcs ayant consommés des aliments contaminés par des alcaloïdes commerciaux (**Piva et al., 1997**). Cette diminution pourrait être expliquée par la diminution des prises quotidiennes en aliment, à cause de la fatigue, somnolence et des diarrhées et par conséquent l'animal perd l'appétit. Cette baisse de poids corporel peut être ainsi expliquée par l'action des alcaloïdes toxiques de *Datura* (la scopolamine et l'atropine) sur les fonctions vitales de l'organisme, en inhibant le contrôle parasympathique du tractus gastro-intestinal, favorisant une mauvaise absorption intestinal des éléments nutritifs, par conséquent ces alcaloïdes pouvant induire une mauvaise assimilation des aliments par le corps (**Piva et al., 1997**).

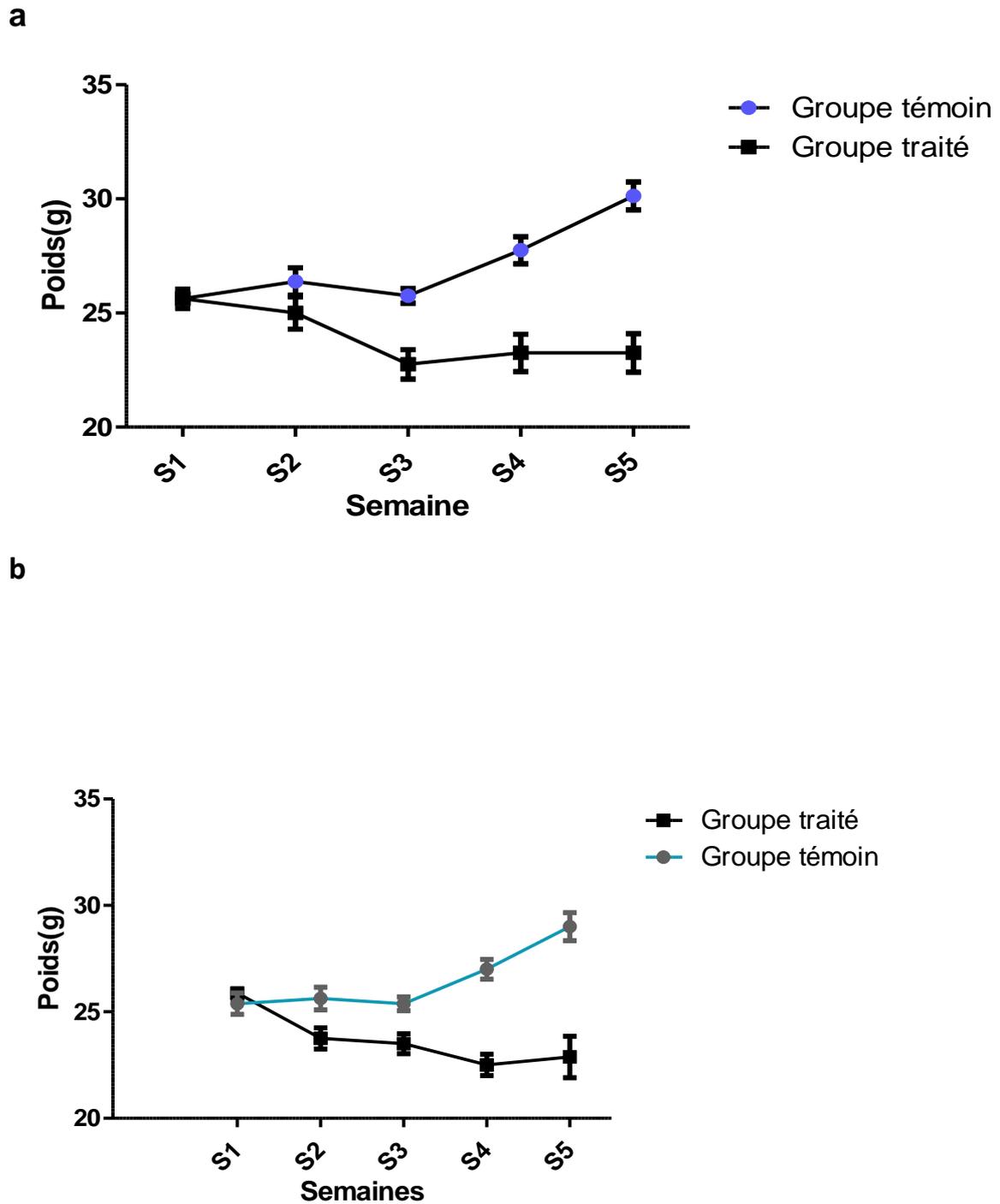


Figure 49 : Evolution du poids corporel des souris males (a) et femelles (b) dans les conditions de la toxicité subaiguë par les alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

I.4.3 Effets des alcaloïdes tropaniques sur la température, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire des souris

Les données de notre expérimentation montrent que l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* (16 mg/kg \approx 1/20 DL₅₀) entraîne après 28 jours de traitement chez les souris mâles et femelles une augmentation significative de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire par rapport aux témoins. Les résultats enregistrés n'indiquent pas de perturbation de température corporelle chez les 2 sexes de souris après 28 jours de traitement.

Les résultats des paramètres cliniques précédemment cités sont illustrés dans les figures 50, 51, 52, 53, 54 et 55.

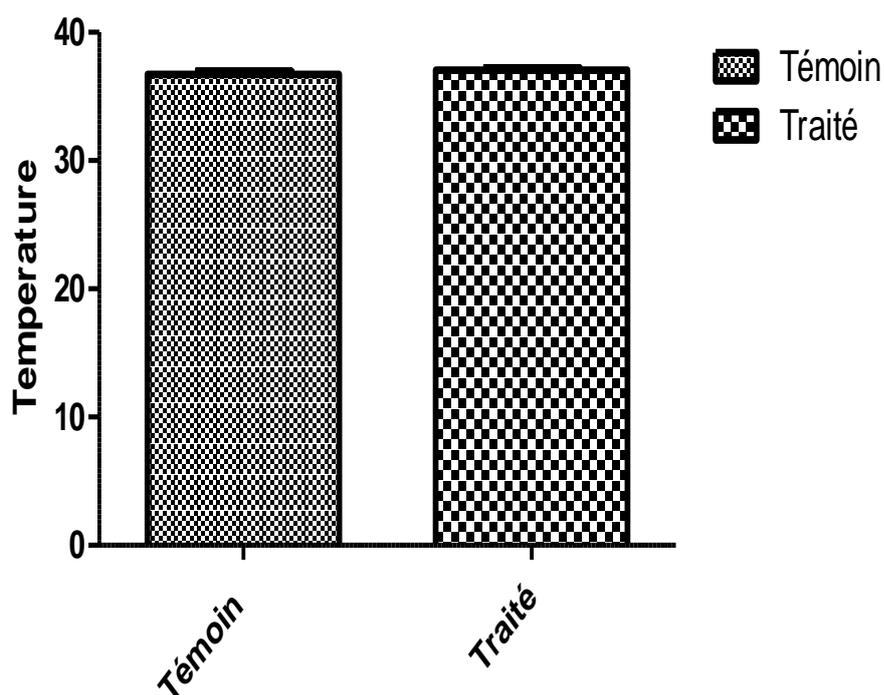


Figure 50 : Température rectale (C°) mesurée chez les souris mâles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

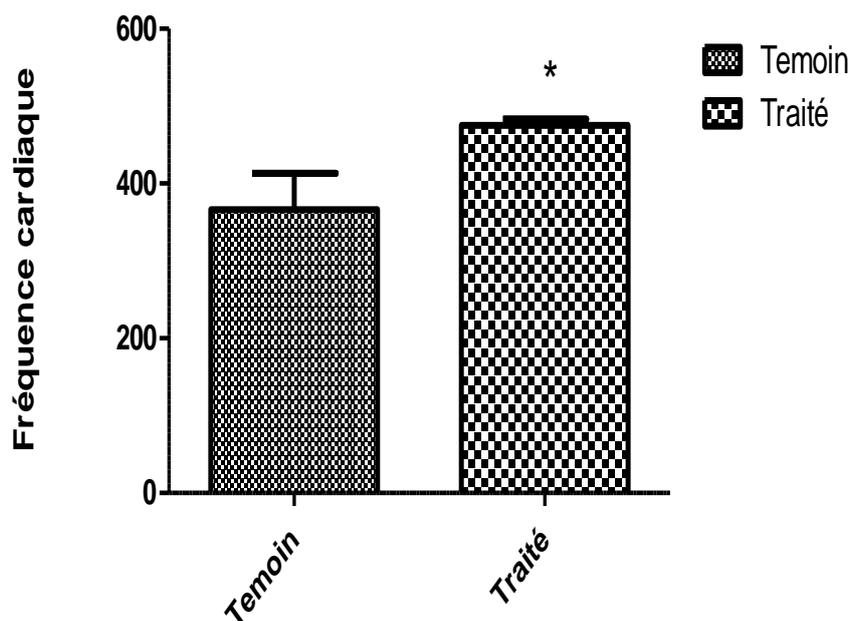


Figure 51 : Fréquence cardiaque (min-1) mesurées chez les souris males témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentée sen moyennes \pm SEM.

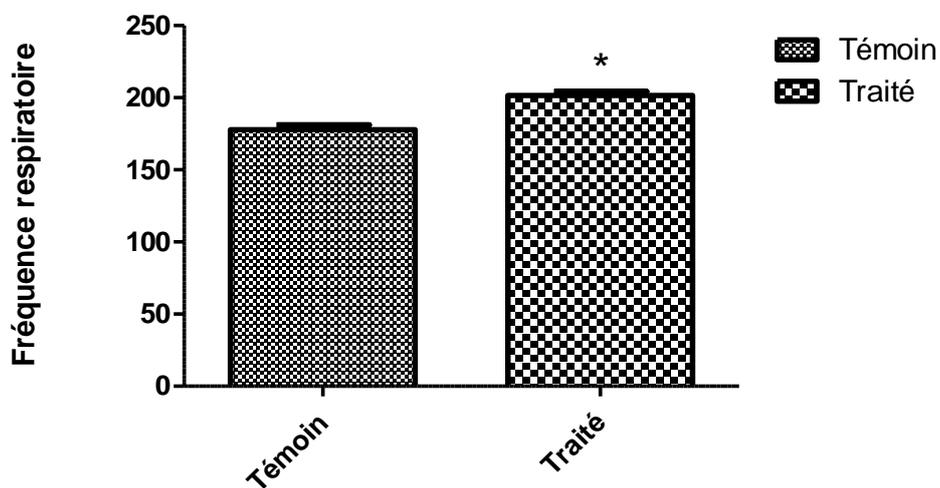


Figure 52 : Fréquence respiratoire (min-1) mesurée chez les souris males témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentée sen moyennes \pm SEM.

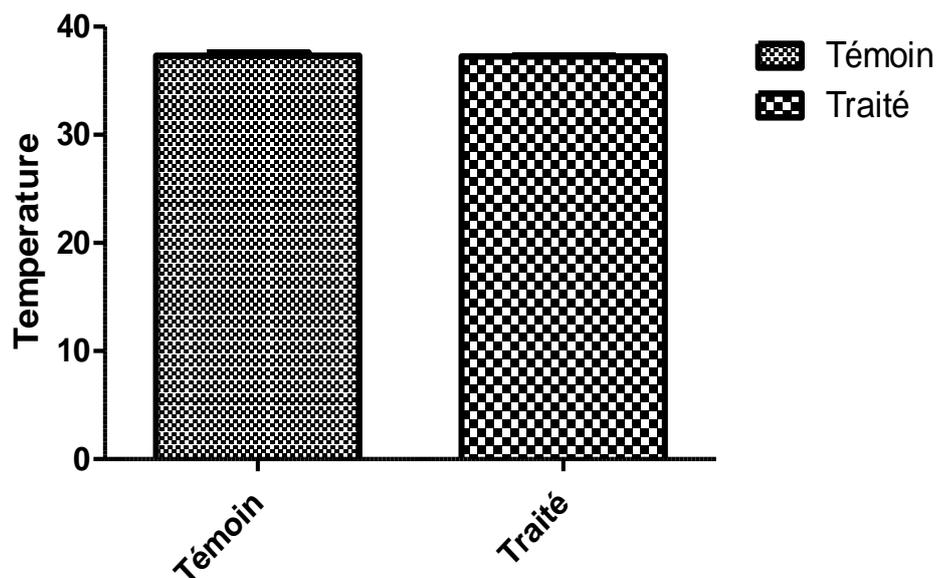


Figure 53 : Température rectale (C°) mesurée chez les souris femelles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentée sen moyennes \pm SEM.

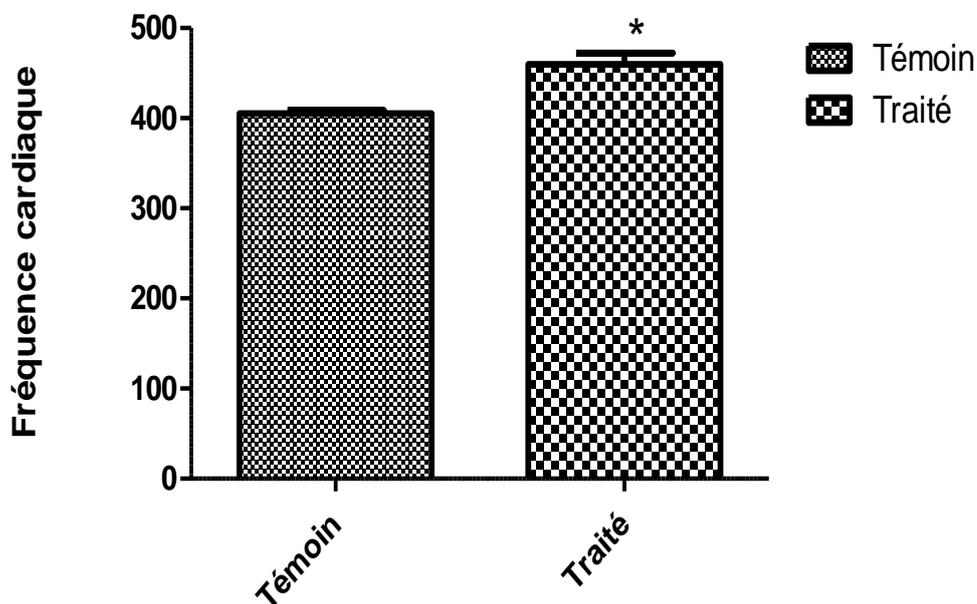


Figure 54 : Fréquence cardiaque (min⁻¹) mesurées chez les souris femelles témoins avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentée sen moyennes \pm SEM.

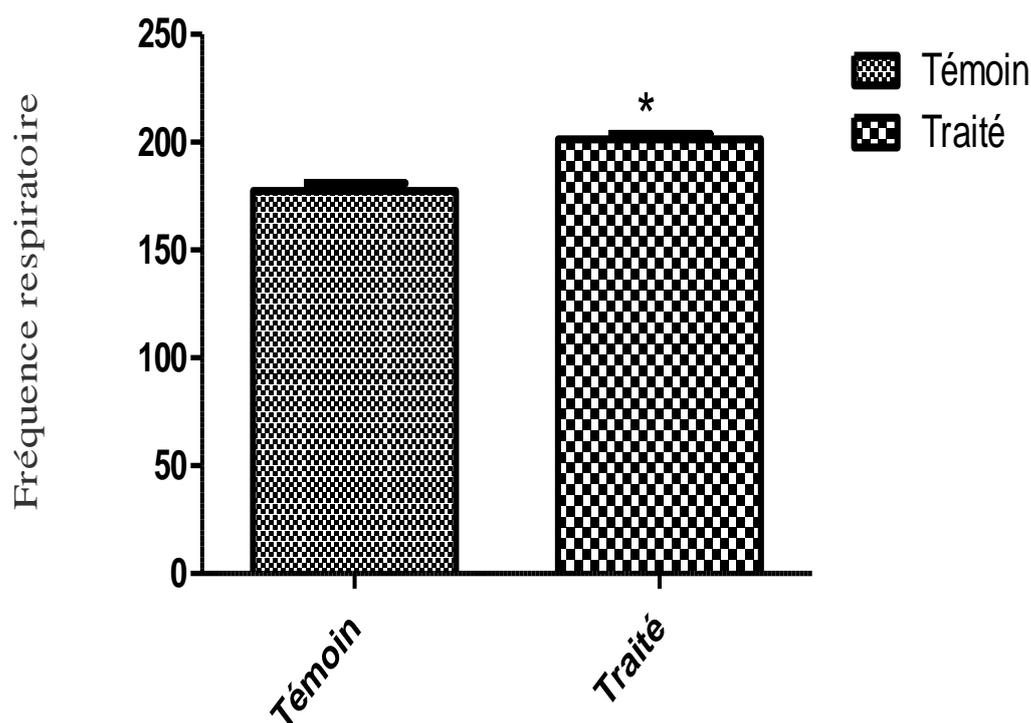


Figure 55 : Fréquence respiratoire (min-1) mesurée chez les souris femelles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

1.4.4 Masses relatives des organes

L'observation macroscopique des organes (le cœur, le foie, les reins et la rate) n'a révélé aucune anomalie morphologique. Aucune différence significative n'est signalée pour la masse relative du cœur et de la rate chez les souris mâles et femelles. En revanche, la masse relative du foie chez les souris mâles et femelles et la masse relative des reins chez les souris femelles traités ont significativement baissé par rapport à ceux des témoins. Ces résultats montrent que l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. a des effets sur le foie et les reins. Les résultats de la masse relative de la toxicité aiguë sont illustrés dans les figures 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 et 63.

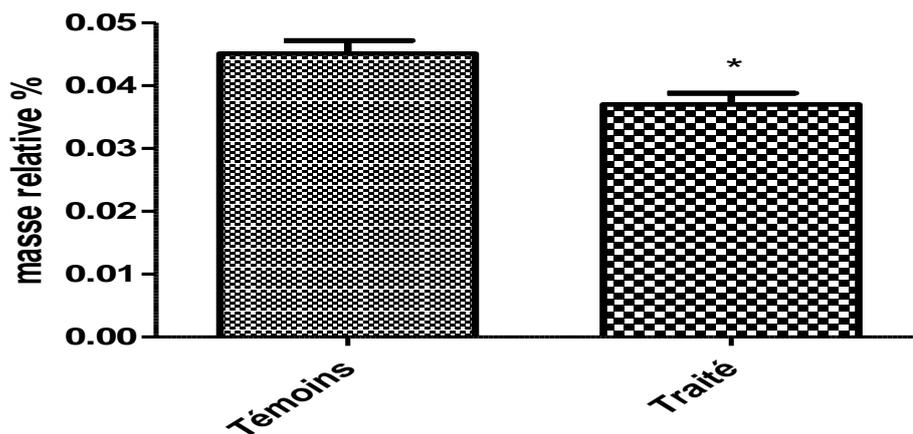


Figure 56 : Valeurs de la masse relative du foie des souris mâles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

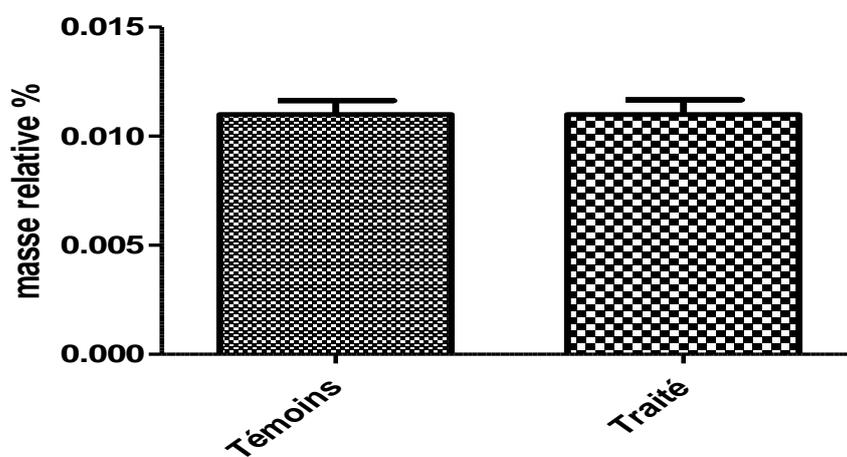


Figure 57 : Valeurs de la masse relative des reins des souris mâles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

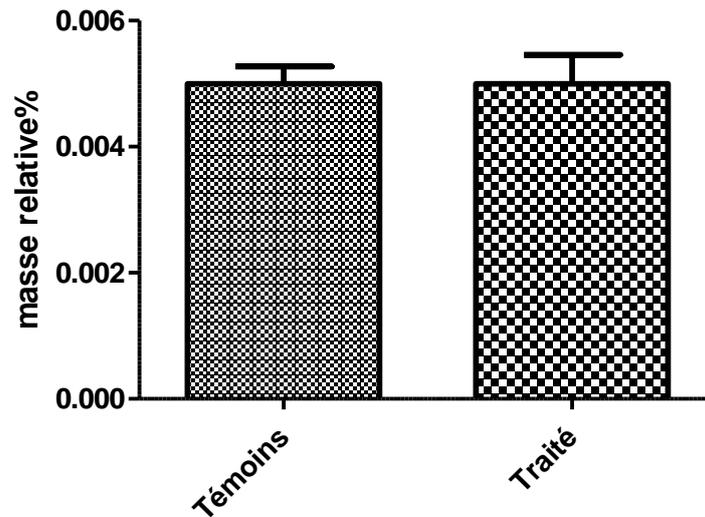


Figure 58 : Valeurs de la masse relative du cœur des souris mâles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

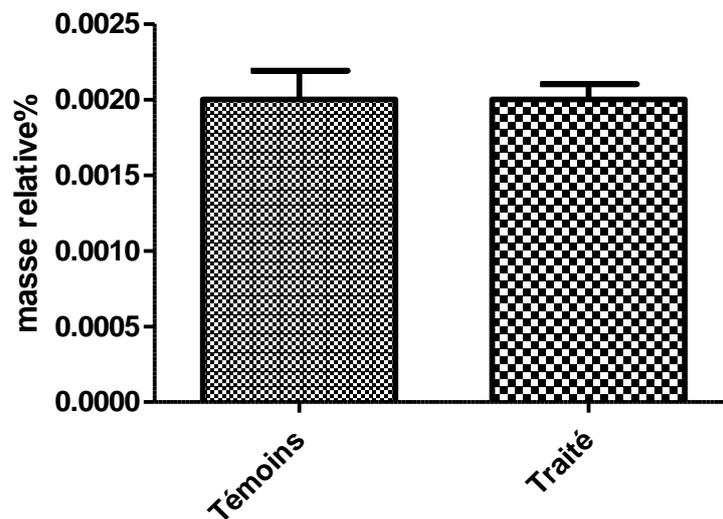


Figure 59 : Valeurs de la masse relative de la rate des souris mâles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

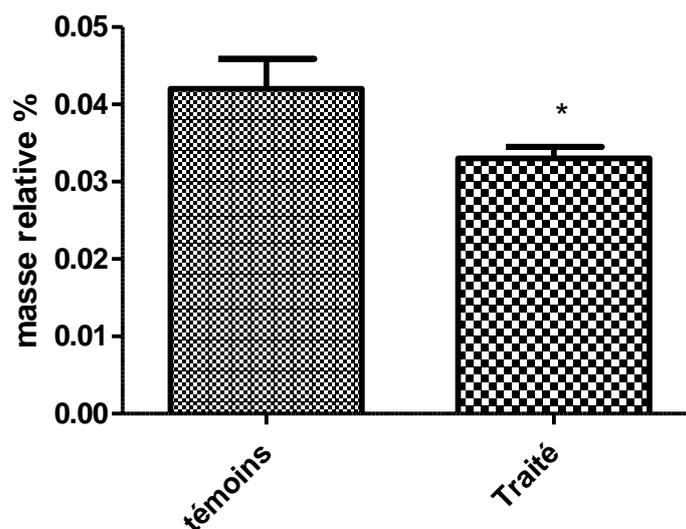


Figure 60 : Valeurs de la masse relative du foie des souris femelles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

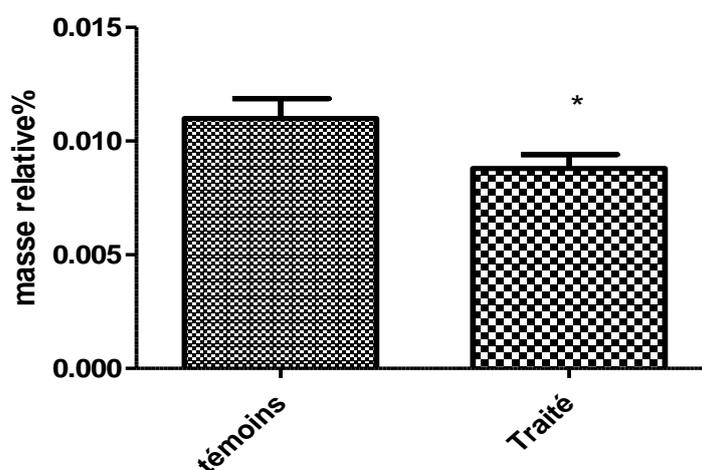


Figure 61 : Valeurs de la masse relative des reins des souris femelles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

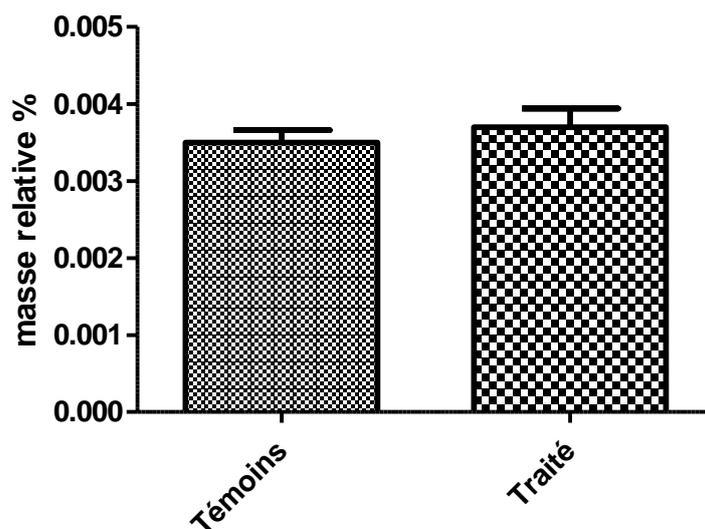


Figure 62 : Valeurs de la masse relative du cœur des souris femelles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

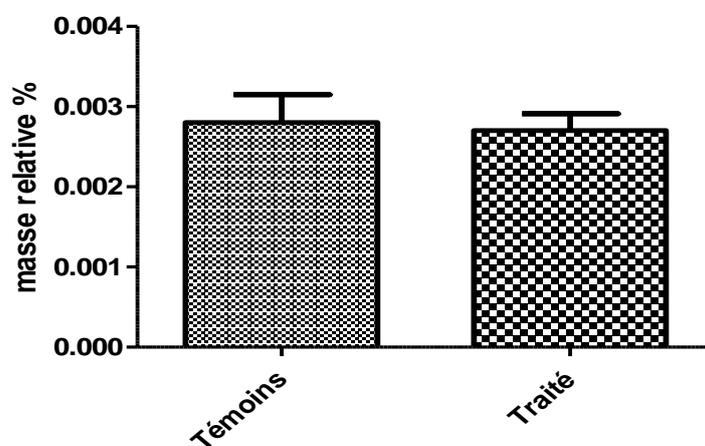


Figure 63 : Valeurs de la masse relative de la rate des souris mâles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

I.4.5 Effets des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* sur les paramètres hématologiques.

Les paramètres hématologiques analysés sont présentés dans les tableaux 14 et 15.

Les données de l'expérimentation montrent que l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* (16 mg/kg \approx 1/20 DL₅₀) entraîne chez les souris mâles et femelles traitées une baisse significative du nombre de globules rouges, l'hémoglobine, de l'hématocrite et des plaquettes. Ceci peut être expliqué par la diminution dans l'érythropoïèse (synthèse des cellules sanguines), la diminution dans la synthèse de l'hémoglobine ou par l'hémolyse des globules rouges (**Hariri et al., 2011**). En effet, la composition relative en acides gras, en phospholipides et en cholestérol des membranes plasmiques des globules rouges, est inextricablement liée à la stabilité et de la fonction de la membrane (**Chikezie et al., 2009**). L'effet hémolytique des alcaloïdes du *Datura stramonium* sur les érythrocytes des animaux étudiés pourrait probablement s'expliquer par l'interaction des alcaloïdes avec les composés des membranes des érythrocytes des animaux. Cependant, aucune perturbation des autres paramètres hématologiques n'a été signalée.

Tableau 14 : Paramètres hématologiques chez les souris mâles traitées par voie intrapéritonéale avec la dose de 16 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm SEM.

Paramètres hématologiques	Temps de traitement	
	Groupe contrôle	Groupe traité
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	8.52 \pm 0.27	6.44 \pm 0.55 *
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	2.27 \pm 0.30	2.48 \pm 0.32
Hb (g/ dl)	10.20 \pm 0.37	7.80 \pm 0.63*
HCT (%)	30.15 \pm 0.28	23.18 \pm 1.85*
CCMH (g/dl)	32.76 \pm 1.44	32.36 \pm 0.46
PLA ($10^3/\mu\text{L}$)	1012 \pm 94.00	618.7 \pm 55.54 *
LYM (%)	86.84 \pm 1.36	85.63 \pm 2.28
Mid (%)	1.9 \pm 0.22	2.4 \pm 0.40
Gran (%)	10.34 \pm 0.97	9.60 \pm 1.33

* $P \leq 0,05$

Tableau 15 : Paramètres hématologiques chez les souris femelles traitées par voie intra-péritonéale avec la dose de 16 mg/kg d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm SEM.

Paramètres hématologiques	Temps de traitement	
	Groupe contrôle	Groupe traité
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	7.78 \pm 0.29	6.34 \pm 0.29*
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	2.55 \pm 0.18	2.31 \pm 0.23
Hb (g/dl)	9.30 \pm 0.31	7.42 \pm 0.50*
HCT (%)	28.93 \pm 1.44	24.21 \pm 1.46*
CCMH (g/dl)	32.91 \pm 0.56	33.45 \pm 0.68
PLA ($10^3/\mu\text{L}$)	532.8 \pm 10.78	424.6 \pm 6.94*
LYM (%)	81.75 \pm 3.61	80.49 \pm 1.04
Mid (%)	3.71 \pm 0.25	3.50 \pm 0.38
Gran (%)	16.36 \pm 3.69	16.2 \pm 0.94

* $P \leq 0,05$

I.4.6 Effets des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* sur les paramètres biochimiques.

Les paramètres biochimiques sériques permettent de donner des informations sur les organes touchés par les substances toxiques et d'évaluer leur degré d'altération.

Les figures 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 et 75 présentent l'évolution de quelques paramètres biochimiques sériques (AST, ALT, PAL, GGT, LDH, Urée, Créatinine, Cholestérol, Triglycérides, Glucose, Na⁺, K⁺ et Cl⁻) relatifs aux fonctions hépatiques et rénales chez les souris mâles et femelles traitées par voie intra-péritonéale avec les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L (16 mg/kg) pendant 28 jours.

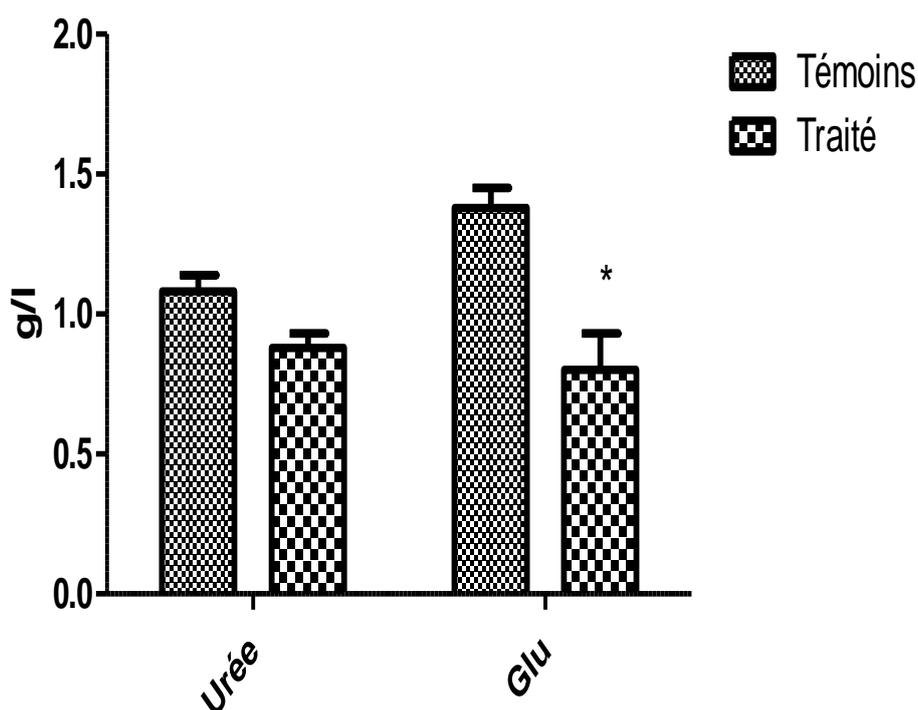


Figure 64 : Teneur en urée et Glu des souris mâles témoins et traitées avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

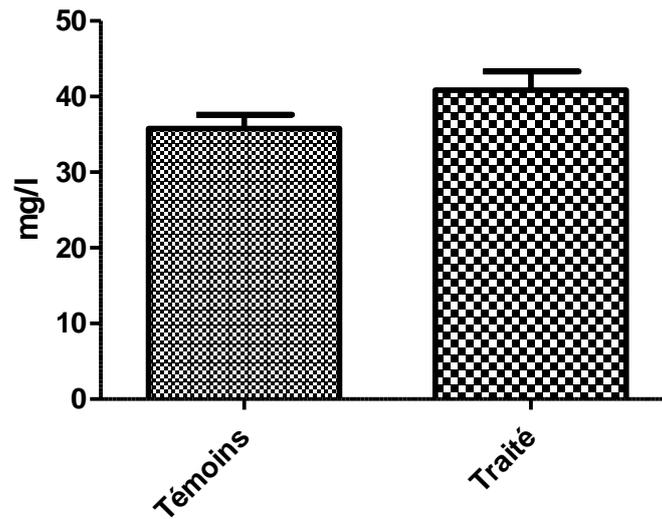


Figure.65 : Teneur en créatinine des souris males avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

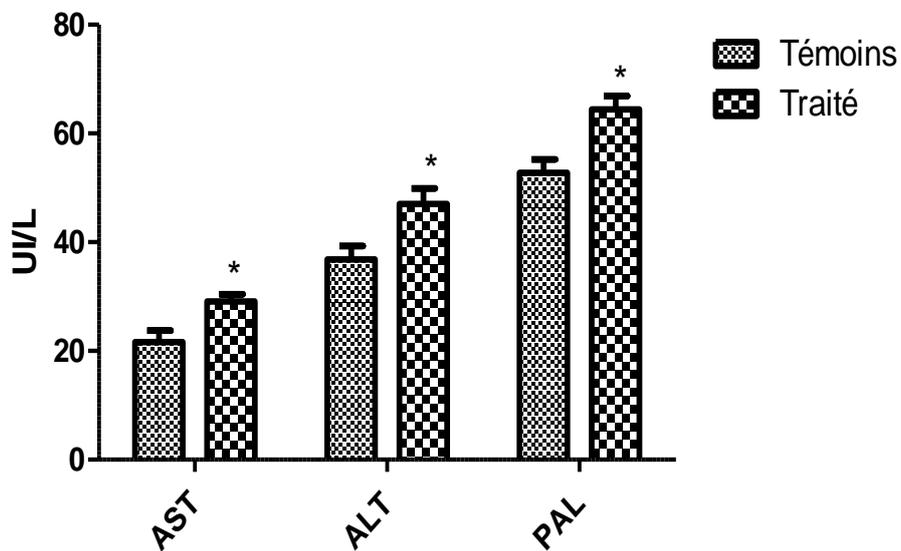


Figure 66 : Les paramètres sériques AST, PAL et ALT (UI/L) des souris males avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

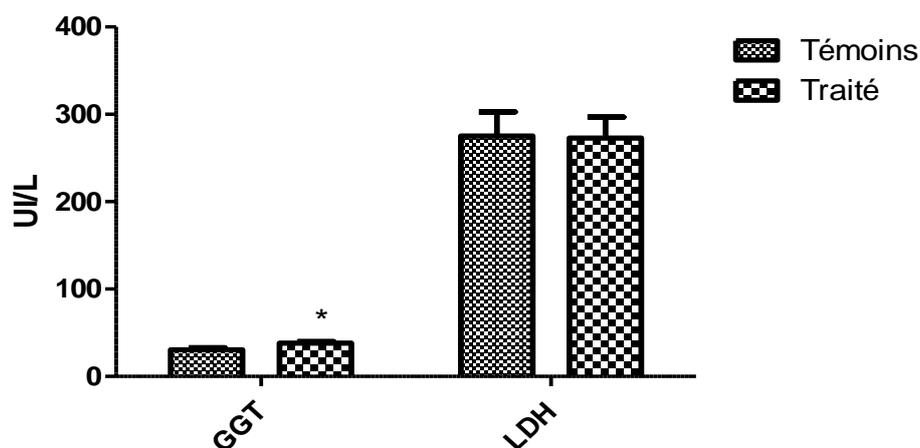


Figure 67 : Les paramètres sériques GGT et LDH des souris males avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

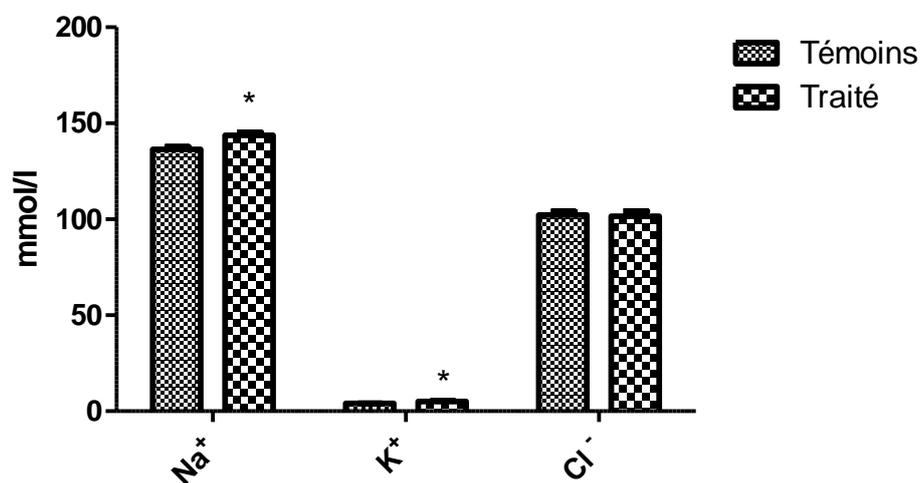


Figure 68 : Teneur en Na⁺, K⁺ et Cl⁻ des souris males avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaigüe. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

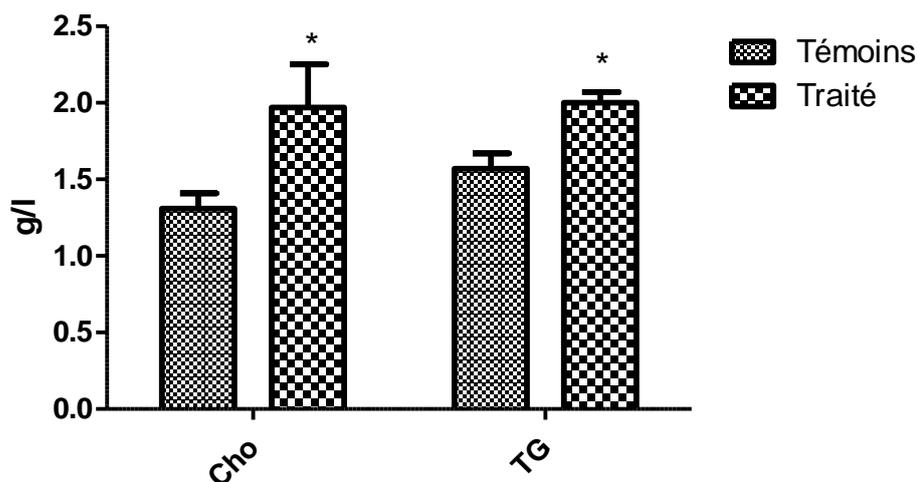


Figure 69 : Teneur en Cholestérol et TG des souris males avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

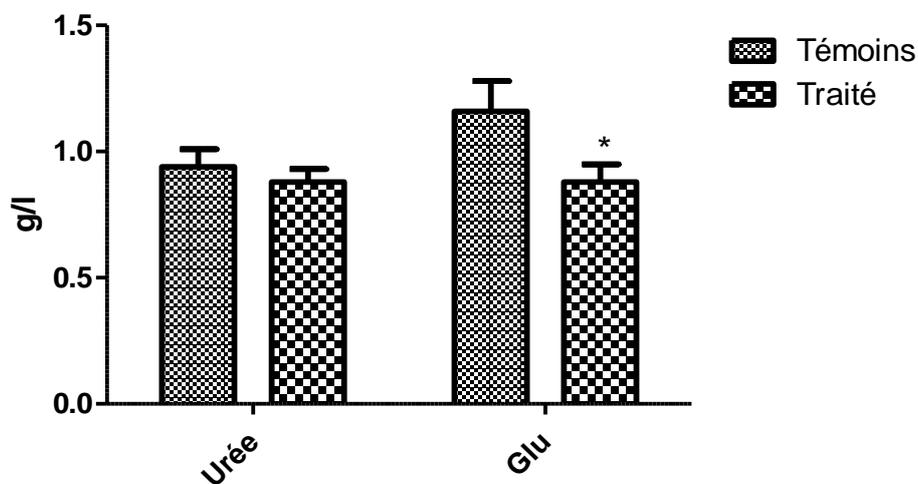


Figure. 70 : Teneur en urée et Glu des souris femelles avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

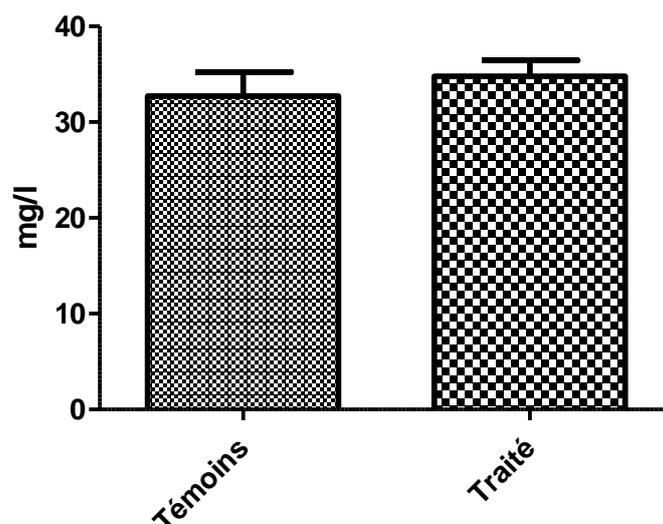


Figure 71 : Teneur en créatinine des souris femelles avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

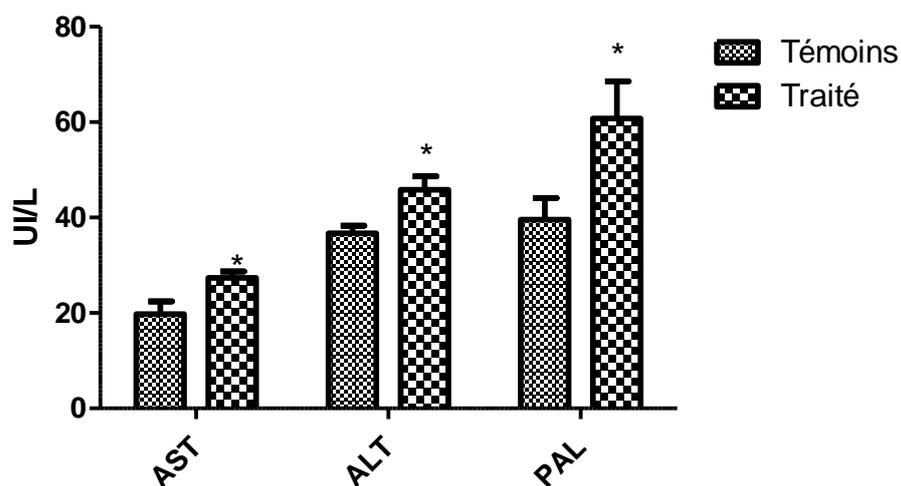


Figure 72 : Les paramètres sériques AST, PAL et ALT (UI /L) des souris femelles avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM

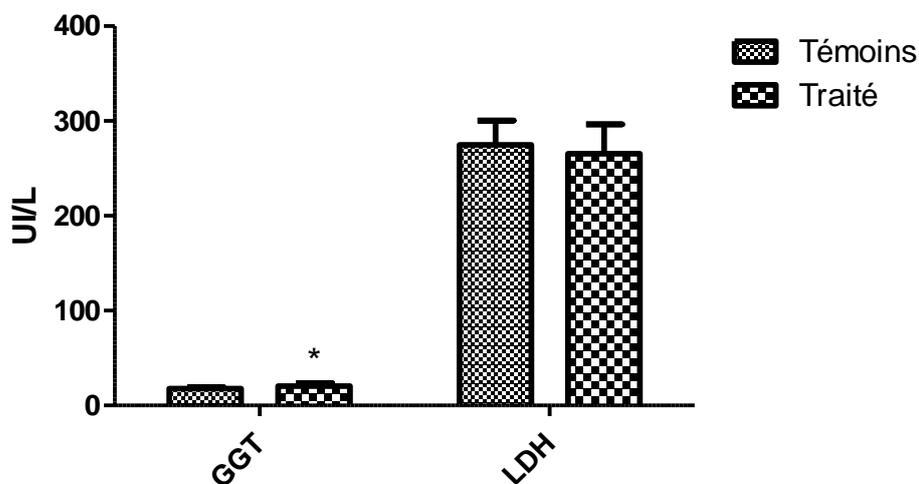


Figure 73 : Les paramètres sériques GGT et LDH des souris femelles avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

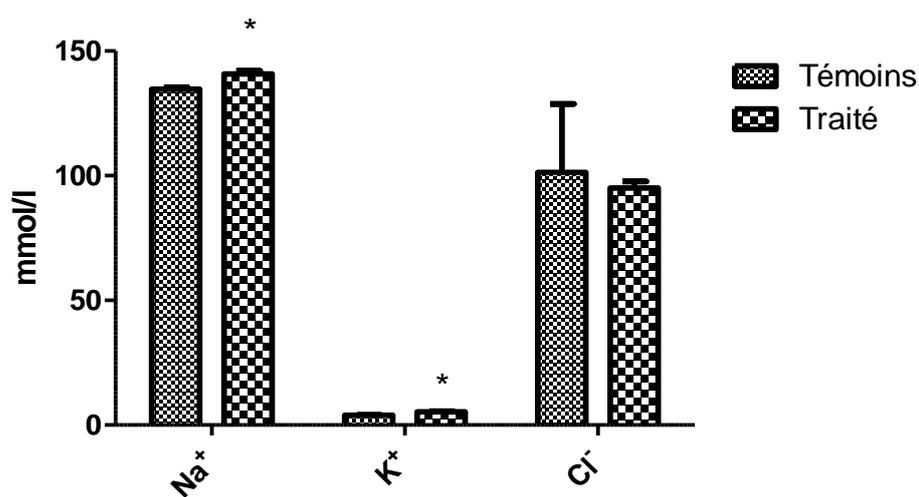


Figure 74 : Teneur en Na⁺, K⁺ et Cl⁻ des souris femelles avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

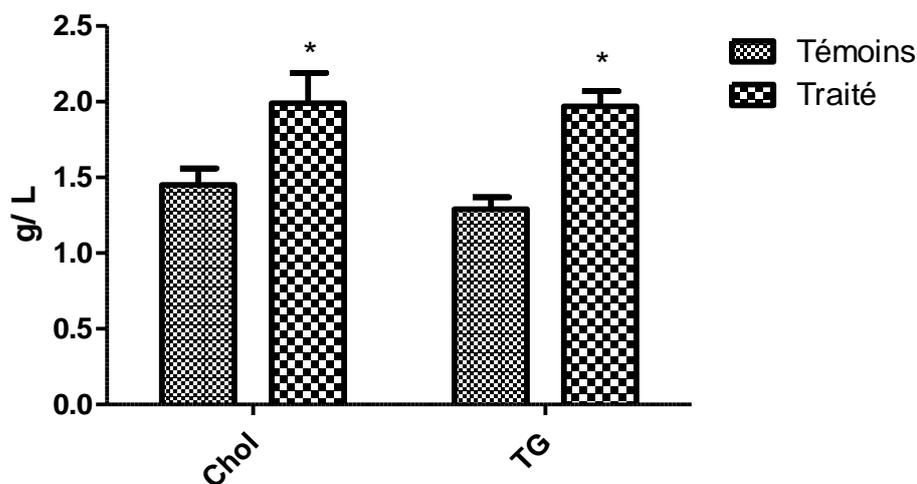


Figure 75 : Teneur en Cholestérol et TG des souris femelles avec la dose de 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm SEM.

Les enzymes hépatiques l'AST, ALT, PAL et GGT ont sensiblement augmenté chez les deux sexes de souris traités avec la dose 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* dans les conditions de la toxicité subaiguë après la durée de 28 jours de traitement. Ceci pourrait être dû à l'hépatotoxicité qui mène à l'altération de la perméabilité de la membrane plasmatisque donc la fuite des enzymes du tissu vers le plasma ou à l'apparition de foyers de nécrose du foie. La gamma-glutamyltransférase (GGT) est une enzyme présente essentiellement au niveau du foie et qui se trouve à l'état normal en faible concentration dans le sang. Lorsque le foie est atteint ou que le flux de la bile est diminué, les concentrations de GGT augmentent. Elle est donc considérée comme un marqueur utile pour détecter des anomalies du transport. Le dosage de la GGT sert à détecter une maladie du foie ou une atteinte des canaux biliaires. Ce test peut être utilisé pour connaître la raison d'une élévation des phosphatases alcalines (PAL). PAL et GGT s'élèvent dans les maladies des canaux biliaires et dans quelques maladies du foie, alors que la PAL seule s'élève dans les maladies osseuses. Si la concentration est normale avec une PAL élevée, la cause la plus probable est une maladie osseuse (caquet, 2012). En outre, le niveau de l'ALT plasmatique est également utile en indiquant l'existence des affections hépatiques, car cette enzyme est présente en grande quantité dans le foie. Il augmente dans le plasma quand la dégénération ou la destruction cellulaire se produisent dans cet organe. Ces

résultats enregistrés sont en partie similaires avec ceux de Dugan et *al* (1989) (étude faite sur des rats mâles et femelles ayant un régime alimentaire associé à des graines de *Datura stramonium* pendant 90 jours) qui montrent une augmentation de la PAL chez les rats mâles et femelles et augmentation de l'ALT chez les femelles.

Ces modifications biochimiques sont corrélées avec l'étude histopathologique du foie des souris témoins et traités. On a noté des changements histologiques du foie des souris recevant l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* (16 mg/kg) caractérisés par une importante congestion, une importante ballonnisation cellulaire, et des foyers de nécrose cellulaire (cytolyses des hépatocytes) (**Figure 76**).

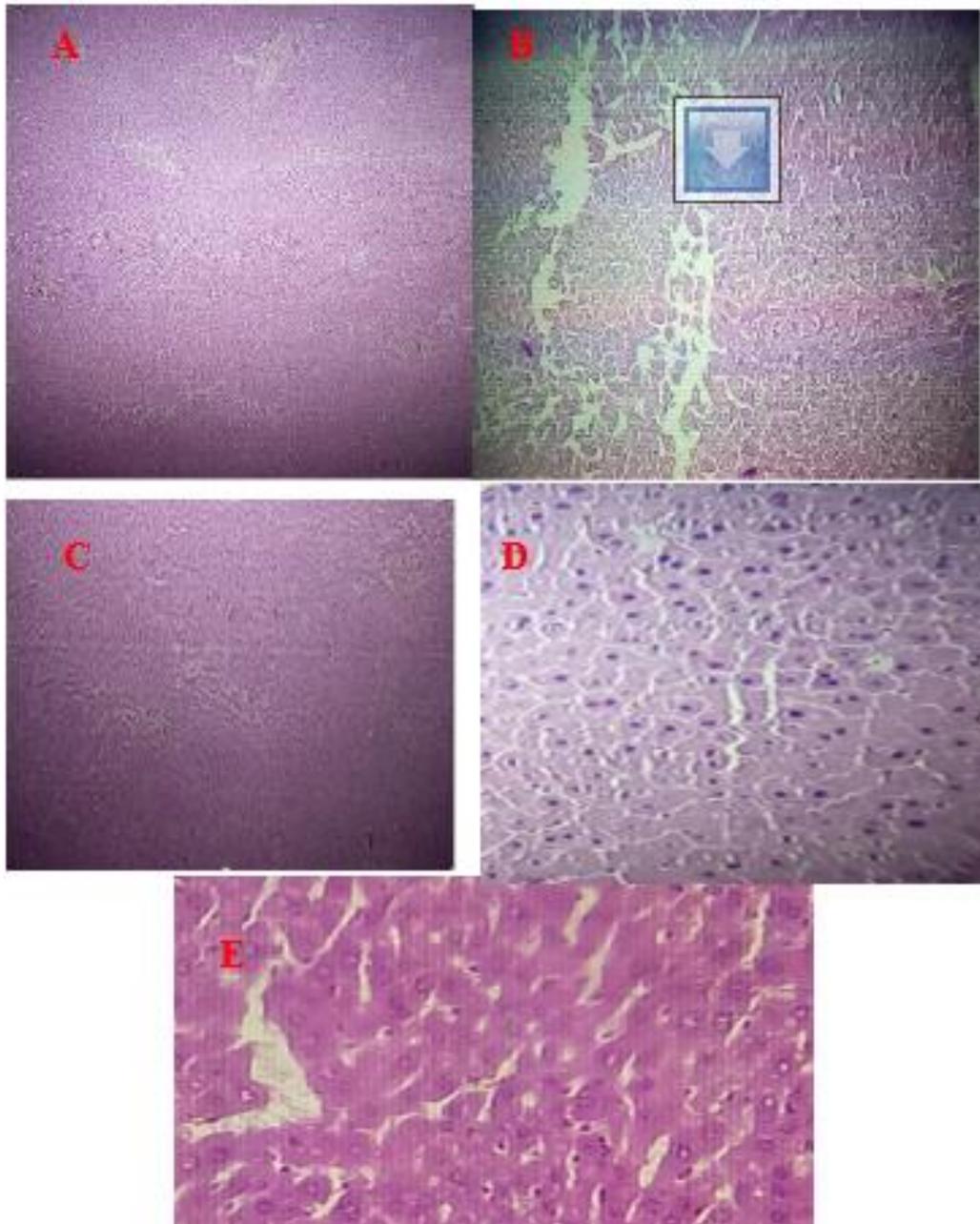


Figure 76 : Coupes histologiques des tissus hépatiques des souris mâles (**A : témoin**, **B : traité**) et femelles (**C : témoin**, **D et E : traité**) respectivement avec la dose de 16mg/kg d'alcaloïdes totaux du *Datura stramonium*. Coloration éosine-hématoxyline/Grossissement 40X.

Le foie est un organe essentiel au métabolisme des lipides. C'est lui qui va affecter les acides gras à la production d'hormones, les utiliser pour certains mécanismes cellulaires ou encore qui va ordonner leur stockage dans les cellules du tissu graisseux (adipocytes).

Le cholestérol est présent sous forme de stérides (cholestérol estérifié) dans la plupart des tissus des vertébrés, et en particulier le foie, le cerveau et la moelle épinière. La synthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme du foie et de l'intestin principalement (**Lutton, 1990**).

On note une augmentation significative des taux plasmatiques en cholestérol et triglycérides chez les groupes traités (mâles et femelles) avec la dose 16 mg/kg de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* en comparaison aux souris témoins. En effet, les triglycérides sont les principales constituants des membranes cellulaires, l'augmentation de leur concentration est probablement le résultat de l'apoptose. L'augmentation du cholestérol sérique peut être attribuée à l'effet des alcaloïdes sur la perméabilité de la membrane cellulaire du foie et/ou le dysfonctionnement hépatique prouvé par les perturbations de l'activité des transaminases, de PAL et de GGT (**Yousef et al., 2003**). En plus, l'élévation observée de concentration en cholestérol dans le sérum, qui est associée à l'augmentation en triglycérides, peut indiquer une possible peroxydation lipidique membranaire.

Le traitement subaigu pendant quatre semaines, n'a pas influencé la concentration sérique en créatinine et en urée. Par contre, une élévation significative a été produite dans les niveaux de Na⁺ et de K⁺ chez les souris mâles et femelles. En effet, l'examen du rein a révélé une congestion vasculaire autour des vaisseaux des deux sexes étudiés dans les conditions de toxicité aiguë (Figure 77).

Cet extrait a provoqué également une diminution significative de glucose au cours de traitement (28 jours). Cette diminution est probablement due à l'effet sédatif des alcaloïdes tropaniques qui empêcherait les animaux de se nourrir et de consommer l'eau régulièrement (**Bouhini, 2015**). Elle pourrait être aussi expliquée par une altération de l'action de l'insuline ou à une sécrétion inadéquate de l'insuline. Ceci est en accord avec les observations de Krishna et al. (2004) qui ont également montré que la poudre des graines de *Datura* avec les doses 25,50 et 75 mg/kg administré par voie orale à court terme, cause une réduction du taux du glucose chez les rats normaux et chez les rats diabétique et ont attribué cette diminution à la présence de molécules qui agissent par stimulation directe de la production de l'insuline par les îlots de Langerhans.

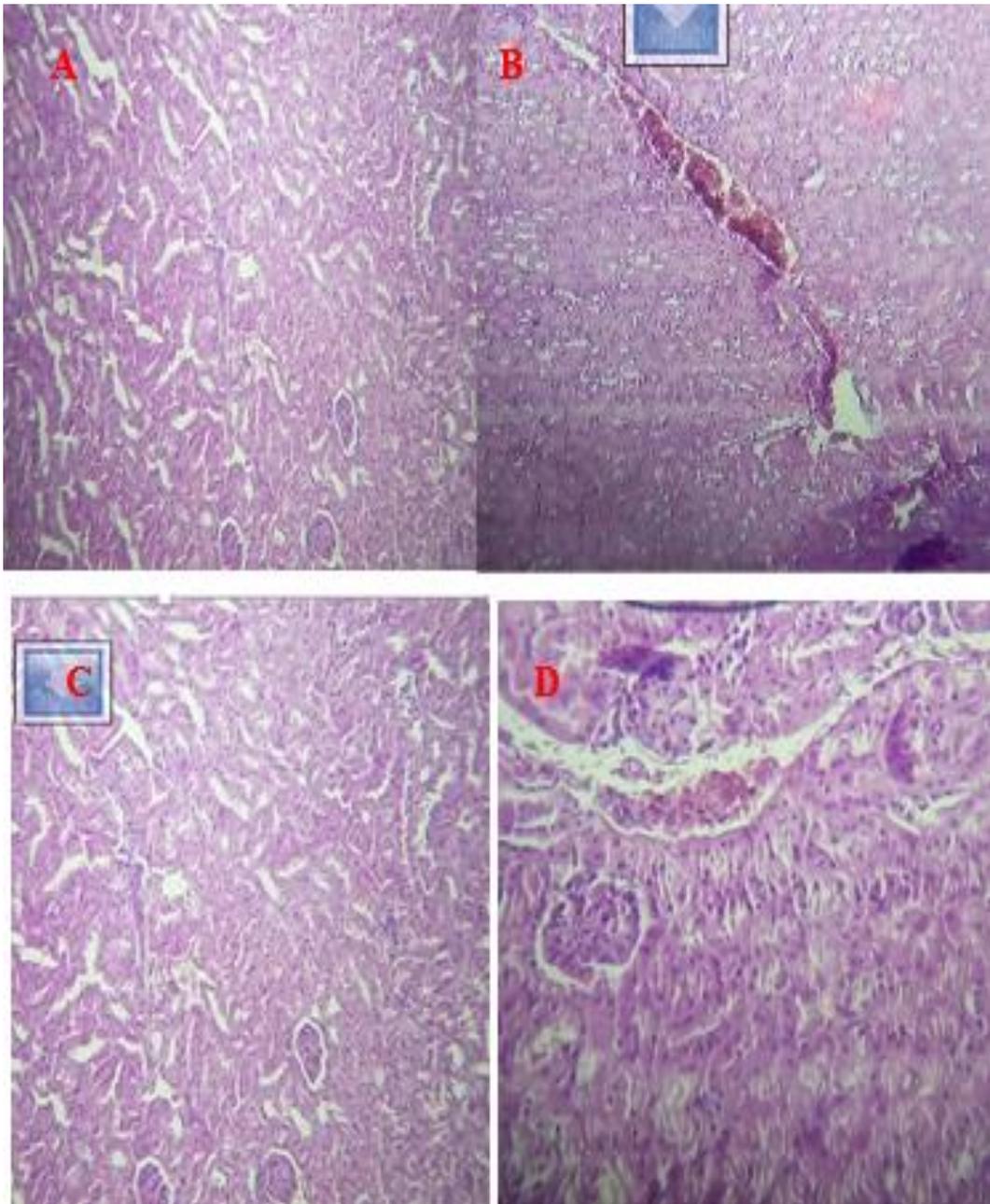


Figure 77 : Coupes histologiques du tissu rénal après traitement subaigu des souris avec la dose 16 mg/kg des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* des souris males (A : témoin, B : traitées) et femelle (C : témoin, D : traitées). Coloration éosine hématoxyline/Grossissement 10X.

Ces résultats (figure 76, figure 77) montrent que les alcaloïdes du *Datura stramonium* ont un effet toxique sur le foie et les reins des souris.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Datura stramonium L. est une plante toxique pour l'homme et les animaux, cette toxicité est due à la présence des différents principes actifs qui sont les alcaloïdes tropaniques.

L'intoxication par *Datura stramonium*. L touche principalement les enfants et qui est généralement accidentelle et se déroule dans les zones rurales. Ceci est dû au manque d'information de la population en ce qui concerne la toxicité des plantes. Il est donc important de stimuler la vigilance et la prise de conscience par le public et les professionnels de santé vis-à-vis des intoxications aux plantes. Cela nécessite d'être capable d'identifier et reconnaître les principales plantes toxiques et d'assurer la prise en charge rapide et adéquate à ce problème de santé. La meilleure stratégie pour éviter les intoxications aux plantes reste la prévention.

L'extrait des alcaloïdes totaux des graines du *Datura stramonium*. L, administré par voie intra péritonéale, exerce un effet dose-réponse.

Les renseignements tirés à partir de l'ensemble des résultats présentés dans ce travail sur les données expérimentales de la toxicité aiguë chez les souris femelles et mâles suggèrent de classer l'extrait d'alcaloïdes totaux du *Datura stramonium* dans la catégorie des substances modérément toxiques par voie intra péritonéale selon l'échelle de toxicité de Hodge et Sterner (1943) et de Loomis et Hayes (1996), mais selon la classification toxicologique de Pascoe (1983) et de Frank (1992), l'extrait d'alcaloïdes totaux du *Datura stramonium* administré est classé dans la catégorie des substances très toxiques dans les conditions de cette étude.

La toxicité subaiguë montre que l'extrait d'alcaloïdes totaux du *Datura stramonium* agit sur la croissance normale des souris mâles et femelles et perturbe quelques paramètres cliniques (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et température rectal), hématologiques et biochimiques liés à la fonction hépatique et rénale. L'observation histologique (foie, rein) s'est caractérisée par quelques modifications structurales.

Il s'avère intéressant d'approfondir ces études par :

- Une étude de toxicité chronique de *Datura stramonium* pour appréhender ses effets à long terme, afin de constituer un dossier toxicologique complet.
- Une étude de la toxicocinétique, ainsi que la recherche des métabolites des alcaloïdes du datura.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abu Sitta K, Shomah MS, Salhab AS. 2009. Hepatotoxicity of *Teucriumpolium* L. tea: supporting evidence in mice models. *Australian Journal of Medical Herbalism* 21(4): 106-107.

Adamse P, van Egmond HP, Noordam MY, Mulder PPJ, De Nijs M. 2014. Tropane alkaloids in food: Poisoning incidents. *Quality Assurance and Safety of Crops and Foods* 6: 15-24.

Adegoke SA, Alo LA. 2013. *Datura stramonium* poisoning in children. *Niger J Clin Pract.* 16(1): 116.

Agbonon A, Aklikokou K, Kwashi, EG, Gbeassor M. 2004. Effet anti-cholinergique de la racine de *Plucheaovalis* (pers.) Dc. (asteraceae) sur la tracheeartere de rat in vitro. *Annales Pharmaceutiques Francaises* 62(5): 354-358.

Akal, Z.Ü., Gürkan, S., Alpsyoy, L., Yıldız, A.2014. Evaluation of cytotoxic and genotoxic effects of *Datura stramonium* extracts on cultured human lymphocytes. *Med Aromat Plants.* 3:170.

Akhtar A, Deshmukh AA, Raut CG, Somkuwar AP, Bhagat SS. 2012. Prallethrin induced serum biochemical changes in Wistar rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 102: 160-168.

Ali-Melkkila T, Kanto J, Iisalo E. 1993. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. *Acta AnaesthesiolScand.* 37(7): 633-42.

Andrew G. Ayars, Matthew C. Altman. 2016. Pharmacologic Therapies in Pulmonology and Allergy. *Medical Clinics of North America* 100: 851-868.

Aroukou H, Matray MD, Bragança C, Mpaka JP, Chinello L, Castaing F, Bartou C and Poisot D. 2003. Voluntary poisoning by ingestion of *Datura stramonium*. Another cause of hospitalization in youth seeking strong sensations. *Annales de médecine interne* 154: 1S46-1S50.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Baba-Aissa F.** 1990. Les plantes médicinales en Algérie. Bouchène et Ad .Diwan, Alger.
- Baliga MS, Jagetia GC, Ulloor JN, Baliga MP, Venkatesh P, Reddy R, Rao KM, Baliga BS, Devi S, Raju SK, Veeresh V, Reddy TK, Bairy KL.** 2004. The evaluation of the acute toxicity and long termsafety of hydroalcoholicextract of *Sapthaparna (Alstonia scholaris)* in mice and rats. *Toxicology Letters* 151, 317–326.
- Barguil Y, Mermond S, Kintz P, Villain M, Choblet E, Cirimele V.** 2006. L’abus de daturas et de kava en Nouvelle-Calédonie : une pratique inquiétante, *Annales de toxicologie analytique* XVIII: 33-43.
- Benziane H, Carde A, Simon L, Edouard B, Gentes P, Mullot H, Delacour H.** 2003. Drugs and hepatic toxicity, review. *International review of Armed Forces Medical Service* 67/4.
- Berkov S, Doncheva T, Philipov S, Alexandrov K .**2005. Ontogenetic variation of the tropane alkaloids in *Datura stramonium*. *Biochem Syst Ecol* 33:1017–29
- Bernadeta P, Guegan Le Souder A, Dondia D, Titier K, Courtois A, Labadie M.**2015. Intoxication au *Datura stramonium*: traitement spécifique par physostigmine à partir d’un cas, *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*27: 113-116.
- 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* 4 (3): 56-63.
- Broadley JK, Kelly DR.** 2001. Review: Muscatine Receptor Agonists and Antagonists. *Molecules* 6: 142-193.
- Bodeau S, Bennis Y, Knapp A, Mayer C, Alvarez JC, Bricca G, Lemaire-Hurtel AS.** 2015. Hallucinations sous *Datura*: le piège atropinique. *Toxicologie Analytique et Clinique* 27: 246-250.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bouhini A. 2015. Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de *Melissa officinalis* et de *Mentha rotundifolia* (Lamiacées). Thèse de doctorat. Université Mohammed V, RABAT.

Boustie J, Caubet A, Paris M. 2002. Intoxications d'origine végétale : Atlas des intoxications d'origine végétale *Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie-Pathologie professionnelle* Elsevier, 16-065 – A 10, 29.

Bouzidi A, Mahdeb N, Allouche L, Houcher B. 2002. Etude épidémiologique sur les plantes toxiques dans les régions de Sétif et Bordj Bou Arreridj (Est de l'Algérie – Afrique du nord). *Bulletin D'information Toxicologique* 18(2): 5-10.

Bouzidi A, Mahdeb N, Allouche L, Houcher B. 2002. Etudes épidémiologiques sur les plantes toxiques dans les régions de Sétif et Bordj Bou Arreridj. Algérie. *Bulletin d'Information Toxicologique*. Institut national de santé publique du Québec. 18: 5-10.

Bouziri A, Hamdi A, Borgi A. 2011. *Datura stramonium* L. poisoning in a geophagous child: a case report. *Int J EmergMed*: 4-31.

Brissot P, Ropert-Bouchet M, Troadec MB, Lorho R, Guyader D, Loréal O. 2007. Exploration biologique hépatique. EMC (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-007-B-10.

Bruneton J. 2005. Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 3ème édition. *Edition tec & doc*, Paris, 618p.

Bruneton J. 1999. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3ème édition. *Edition tec & doc*, Paris, pp783-823.

Brust JCM. 2007. Aspects neurologiques de l'addiction. Elsevier, Paris.

Buxeraud J, Faure S, Picard, N. 2016. The main pharmacokinetic drug interactions. *Actualités Pharmaceutiques* 55: 6-15.

Caquet R. 2012. Analyses de laboratoire en odontostomatologie. Elsevier Masson.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Caulfield MP, and Birdsall NJM. 1998. International Union of pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *PharmacolRev*50: 279-290.

Chang, S .T, Wang, S.Y, Wu, C.L, Chen, P.F, et Kuo, Y.H, 2000. Comparison of the antifungal activity of cadinane skeletal sesquiterpenoids from *Taiwania* (*Taiwania cryptomerioides* Hayata) heartwood, *Holzforschung*, 54, p: 241-245.

Chast F. 2011. Les nouveaux paradigmes de la pharmacologie oculaire. *Annales Pharmaceutiques Françaises*69: 73-77.

Chaudieu G. 2008. Classes médicamenteuses en ophtalmologie. Dans : Thérapeutique et gestes chirurgicaux simples en ophtalmologie vétérinaire. Ed. Elsevier-Masson, Issy-les-Moulineaux. 14-75.

Chen F, Wen J-P, X-P. Wang X-P, Q-M. Lin Q-M, C-J. Lin C-J. 2010. "Epidemiology and characteristics of acute poisoning treated at an emergency center, *World Journal of Emergency Medicine* 1: 154-156.

chikezie PC, Uwakwe AA Monago CC. 2009. Studies of human HbAA erythrocytes osmotic fragility index of non lalarious blood in the presence of five antimalarial drugs. *J. cell. And Animal biol* 3 :39-43

Chollet S, Papet Y, Mura P. and Brunet B. 2010. Détermination des teneurs en atropine et scopolamine de différentes espèces sauvages et ornementales du genre *Datura*. *Annales Toxicologie Analytique*, 22: 173-179.

Chopra C, Abrol BK, Handa KL. 1960 Les plantes médicinales des régions arides considérées surtout du point de vue botanique; liere partie: Recherche sur les zones arides XIII. Ed. UNESCO, Rome : 97.

Cochat P, Dubourg L.2004. Rein et médicaments. *Ency Med Chir Pédiatrie* 1: 171–185.

Coquerel A, Lemaire-Hurtel AS. 2012. Devenir d'un xénobiotique dans l'organisme. *Traité De Toxicologie Médico-judiciaire* (2e édition) 3-49.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Cougoul N, Miginiac E, Cosson L. 1979. Un gradient métabolique: rapport scopolamine/hyoscyamine dans les feuilles du *Duboisiamyoporoides* en fonction de leur niveau d'insertion et du stade de croissance. *Phytochemistry* 18: 949-951.

Coulson S. 2006. Diagnostic différentiel des mortes subites chez bovins au prés: Approche réalisée à partir de l'exploitation des bases des données du CNITV et de la BNESST. Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard : 42-43.

Coumoul X. 2015. Toxicologie et alimentation: nouveaux concepts. *Cahier de nutrition et de diététique* 50: 6S36-6S41.

Creuzot-Garcher C. 2009. La sécheresse oculaire liée aux médicaments systémiques. *J Fr Ophthalmol* 32(1):64-70.

Dao VT. 2008. Effets de l'environnement sur la croissance et l'accumulation de métabolites secondaires chez *Datura Innoxia Mill.* cultivés en conditions hors sol ; impact des facteurs biotiques et abiotiques. Thèse de doctorat en sciences agronomiques. Université de Lorraine

Delille L. 2007. Les plantes médicinales d'Algérie. Édition BERTI. Alger:122.

Desachy A, François B, Vignon P, Roustan J, Gay R. 1997. Une intoxication rare au *Datura stramonium*: A propos de deux cas. *RéanUrg* 6: 51-53.

Diallo A, Ekl-Gadegkeku K, Agbonon A, Aklikokou K, Creppy EE, Gbeassor M. 2010. Acute and Subchronic (28-Day) Oral Toxicity Studies of Hydroalcoholic Extract of *Lanneakerstingii* Engl. And *K. Krause* (Anacardiaceae) Stem Bark, *Journal of Pharmacology and Toxicology* 5: 343-349.

Djeffal A. 2014. Evaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate « méthomyl » chez le rat Wistar : Stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C. Thèse de doctorat. Université d'Annaba.

Djibo A, Bouzou S.B. 2000. Acute intoxication with "sobi-lobi" (*Datura*). Four cases in Niger, *Bull Soc Pathol Exot* 4: 294-297.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Drager B. 2002. Analysis of tropane and related alkaloids. *Journal of Chromatography A* 978: 1–35.

Drogrey M, Merle F, Levraut J. 2017. Intoxication criminelle à l'atropine. *Ann. Fr. Med. Urgence 7 : 201-204*

Ducassou L. Etude biochimique d'un cytochrome P450 de cerveau humain : le CYP2U1. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2012.

Dugan GM, Gumbmann MR and Friedman M. 1989. Toxicological evaluation of Jimson Weed (DATURA STRAMONIUM) SEED. *Fd Chem. Toxic.* 27: 501-510.

Dupont CH. 1970. Détermination de la DL50 chez la souris (méthode de Litchfield et Wilcoxon). *Journal of Pharmacology* 1: 407-414.

El Bazaoui A, Stambouli H, Bellimam MA, 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.

Enginar N, Nurten A, Yamanturk P, Açikmese B. 2005. Scopolamine-induced convulsions in fasted mice after food intake: Effects of glucose intake, antimuscarinic activity and anticonvulsant drugs. *Neuropharmacol* 49: 293-299.

Escudier M. 2009. Pathologies Hépatiques et Rénales. L'essentiel de la médecine générale pour le chirurgien–dentiste: 119–126.

Faivre A, Mounier C, Gaillard T, Alla, P, Goutorbe, P. 2012. Intoxication grave à l'atropine mimant une urgence neurovasculaire Severe atropine poisoning mimicking acute stroke, *revue neurologique* 168 : 450- 453.

Fillastre JP, Legallicier B. 2001. De quelques aspects des complications rénales provoquées par les médicaments- infotox12.

Flesch F. 2005. Intoxications d'origine végétale, *EMC-Médecine* 2: 532- 546.

Flesch F. 2012. Plantes toxiques: les dangers du retour à la nature. *Réanim* 21:525-532.

Florian R, Emuri A, Charlotte DM, Philippe C, de la Grand maison Geoffroy, Alvarez Jean Claude. 2012. Measurement of atropine and scopolamine in hair by LC-MS/MS after *Datura stramonium* chronic exposure. *Forensic science international* 223: 256-60.

Frank C.LU. 1992. Toxicologie, Données générales procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Paris pp 73- 202.

Gaire BP, and Subedi L. 2013. A review on the pharmacological and toxicological aspects of *Datura stramonium* L. *Journal of Integrative Medicine* 11: 73-79.

Goulle JP, Pépin G, Dumestre-Toulet V, Lacroix C. 2004. Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes: belladone, datura, jusquiame et mandragore. *Ann Toxicol* 16:22-35.

Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. 2012. Physiologie rénale. *Bull Cancer* 99: 237-49.

Gueguen Y, Rouas C, Leblond FA. 2012. Les biomarqueurs d'atteinte rénale Kidney injury biomarkers. *Néphrologie & Thérapeutique* 8 : 146–155.

Guignard JL. 2000. Biochimie végétale. 2^{ème} édition. Edition Dunod, Paris: 198-207.

Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JM, Batt AM, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P, Souidi M. 2006. Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance]. *Ann BiolClin (Paris)* 64(6): 535-48.

Hadjimi G. 2011. Production d'alcaloïdes in vitro à partir de tissus de *Datura stramonium* L; et effet sur la croissance mycélienne de *Fusariumoxysporum* Fspalbedinis (Killian et Maire) M.L. Gordon, Mémoire de Magister : 93.

Hamliche V, Merad R, Azzouz M. 2013. Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen. Paris, Springer: 447.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Hantson P. 2004. Actualités en toxicologie. *Réanimation* 13:321.

Hardman J.G, Limbird L.E, Molinoff, Ruddon R.W, Gilman A.G. 1998. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. London : McGraw-Hill.

Hariri AT, Moallem SA, Mahmoudi M, Hosseinzadeh H. 2011. The effect of crocin and safranal, constituents of saffron, against subacute effect of diazinon on hematological and genotoxicity indices in rats. *Phytomedicine* 18: 499-504.

Hassen F, Boussoffara R, Mahjoub B, Lahma Sr., Haj Tahar N, Morjane A. 2008. Epidémiologie des intoxications aiguës chez l'enfant à propos de 350 observations", *Revue maghrébine de pédiatrie*, vol 18, no. 3, pp. 123-127, 2008.

Hilaly JE, Israili ZH, Lyouss B. 2004. Acute and chronic toxicological studies of *Ajuva Iva* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology* 91: 43–50.

Hodge HC, & Sterner JH. 1943. Determination of substances acute toxicity by LDB50B. *Amer. Industrial Hyg. Assoc.* 10: 93.

Houdjedj N. 2012. Evaluation du risque toxicologique du colorant alimentaire tartrazine, à court terme chez la souris swiss. Thèse de doctorat. Université d'Oran.

Houin G. 1998. Principes pharmacocinétiques de l'adaptation de la posologie: définitions et sources de variabilité. *Rev. Fr. Lab.* 25–31.

Houmani Z, Cosson L, Corbineau F, Côme D. 1994. Etude de la teneur en hyoscyamine et scopolamine d'une population sauvage de *Datura stramonium* L. en Algérie. *Acta bot. Gallica* 141: 61-66.

Jacques N., Karoutsos S., Ponsonnard S. 2016. Prolonged anticholinergic syndrome. *Anesthésie et Réanimation* 2: 412-413.

Jakabová S., Vinczec L., Farkasd Á., Kilár F., Borosf B., Felinger 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.

Jothy SL, Zakaria Z, Chen Y, Lau YL, Latha LY, Sasidharan S. 2011. Acute Oral Toxicity of Methanolic Seed Extract of *Cassia fistula* in Mice, *Molecules* 16: 5268-5282.

Kandoth K, Singh S, Jayabaskaran C. 2010. Biochemical and structural characterization of recombinant hyoscyamine 6 β -hydroxylase from *Datura metel* L. *Plant PhysiolBiochem.*48: 966-970.

Kandoth PK, Singh S, Jayabaskaran C. 2010. Expression of hyoscyamine 6 β -hydroxylase in the root pericycle cells and accumulation of its product scopolamine in leaf and stem tissues of *Datura metel* L. *Plant Science* 178: 202-206.

Kenneth JB, Kelly DR. 2001. Muscarinic receptor agonists and antagonists. *Molécules*, 6:142-193.

Klinger W. 1996. Biotransformation of Drugs and other Xenobiotics during Postnatal development. *Experimental and Toxicologic Pathology* 48: 1-88.

Laffargue F, Oudot C, Constanty A, Bedu A, Ketterer-Martinon S.2011. Deadly nightshade (*Atropa belladonna*) intoxication in a 2-year-old child. *Arch Pediatr. févr* 2011;18(2):186–188.

Laroche MJ, Fabiani P, Rousselet F. 1986. L'expertise toxicologique des médicaments. Edition Masson, Paris.

Larrey D. 2009. Foie, médicaments et agents chimiques. *Gastroenterol Clin Biol* 33:1136–1146

Larrey D. 1995. Hépatites médicamenteuses: aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et physiopathologiques. *RevMéd Int* 16: 752-758.

Le Cavorzin P, Bentué-Ferrer D, Allain H. 1999. Les médicaments de la maladie de Parkinson en 1999. *La Lettre du Pharmacologue* 13(4):76-88.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Le Garff E, Delannoy Y, Mesli V, Hédouin V, Tournel G. 2016. Forensic features of a fatal Datura poisoning case during a robbery, *Forensic Sci.Int*: E17-E21.

LIETCHFIEL J.T., WILCOXON F.A. 1949. A simplifield method of evaluating dose effect experiments, *J. pharmacol. Ther*, **95**, 113.

Loomis Ted A, Wallace HA. 1996. Loomis's essentials of toxicology, San Diego : Academic Press.

Lu FC. 1992. Toxicologie données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque.(ed.). Masson

Lutton C. 1990. Dynamique du cholestérol et des acides biliaires. Aspects comparatifs. *Reproduction Nutrition Development*, EDP Sciences 30 (2), pp.145-160

Marc B, Martis A, Moreau C. 2007. Intoxications aiguës à Datura stramonium aux urgences. *Presse Med* 36: 1399–403.

Marlier R, Labro G, Barrot L, Desmettre T, Capellier G. 2014. Datura Poisoning and Hallucinations. *Ann. Fr. Med. Urgence* 4:410-411.

Martel C. 2012. Datura stramonium, une plante hallucinogène émergente en France. Thèse de doctorat. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. France.

Masurel TCE. 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.

Megarbane B, et Baud F. 2006. "Principales intoxications aiguës", *Revue du praticien* 56 : 1603-1613.

Mehdeb N. 2011. نبتة سمية دراسة *Datura stramonium* تأثير كبد ومخ على الجرذان , thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif-1.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Mahdeb N, Sahnoune M, Bouzidi A.** 2013. "Etude epidemiologique des cas d'intoxications aiguës traitées à l'hôpital de Setif entre janvier 2008 et avril 2012 (Est-Algerie) ", *European Scientific Journal* 9 : 157-165.
- Mike Smith.** 2003. *Sarc Pour Les Psp : Soins avancés de réanimation cardiorespiratoire pour paramédics soins primaires*, Jones & Bartlett Learning, coll. « Serie sur la formation continue », ISBN 978-0-7637-8362-5
- Millan JL.** 2006. Mammalian Alkaline Phosphatases. From Biology to Applications in Medicine and Biotechnology. Wiley Verlag, Germany, 1 :322-330.
- Miraldi E, Masti A, Ferri S and Comparini IB.** 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. *Ann Fr Anesth de Réanim* 26(9): 810–813.
- Moyano E, Palazén J, Bonfill M.** 2007. Biotransformation of hyoscyamine into scopolamine in transgenic tobacco cell cultures. *J Plant Physiol* 164: 521-524.
- Murthy BK, Nammi S, Kota MK, Krishna Rao RV, Koteswara Rao K, Annapurna A.** 2004. Evaluation of hypoglycemic and antihyperglycemic effects of *Datura metel* (Linn.) seeds in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 91 : 95–98.
- N'Dia KF, Traore F, Kouakou KL et Ehille EE.** 2009. Effets pharmacologiques d'un extrait aqueux de *Mirabilis jalapa* L. (Nyctaginaceae) sur le système cardiovasculaire, la respiration et l'activité mécanique intestinale de mammifères. *Afrique SCIENCE* 05(2): 330 - 348
- Neuman M.** 2006. Importance des cytochromes P-450 dans le métabolisme des anti-infectieux. *Antibiotiques* 8: 242-247.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Oduola T, Adeniyi F, Ogunyemi E, Bello IS, Idowu T, Subair H. 2007. Toxicity studies on an unripe *Caricapapaya* aqueous extract: biochemical and haematological effects in wistaralbino rats. *Journal of Medicinal Plants Research*1(1): 001-004.

Oguzturk, H., Gokhan Turtay, M., Pamukcu, E., Ciftci, O. 2010. Demographic features of acute drug poisoning admitted to inonu university hospital in Malatya, Turkey. *Scientific research and essays*, Vol. 5 (18), pp 2761-2767.

Palmarev E, Petrov S. 1989. Atlas de Botanique. Sofia : *Narodna Prosveta*.

Parant M. 1998. Le métabolisme des xénobiotiques chez les bivalves. *C. R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie* 321: 485-494.

Parfitt K. 1999. Martindale: The complete drug reference, 32nd ed. *The Pharmaceutical Press*, London: 455-457.

Pascoe D. 1983. "Toxicology", E. Arnold and Co., London

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.

Pujol ML, Villain M, Salquèbre G, Vallet E, Cirimele V, Kintz P. 2006. Scopolamine used as a drug facilitated sedation in children. *Ann. Toxicol. Anal.* 18:207–212.

Quezal P, and Santa S. 1963. La nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionale. Paris : C.N.R.S.

Rachid A, Bouhdadi A, Salimi S, Dehbi F. 2013. Intoxication au *Datura stramonium* chez l'enfant. *Ann Toxicol Anal* 25(4): 191-193.

Rana Disel N, Yilmaz M, Kekec Z, Karanlık M. 2015. Poisoned after Dinner: Dolma with *Datura Stramonium*. *Turk J Emerg Med* 1: 51-55.

Rathbone DA, Lister D, Bruce NC. 2002. Biotransformations of alkaloids. *The Alkaloids*58: 1-82.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Reichl FX.** 2004. Guide pratique de toxicologie. 2nd ed. *De Boeck & Larcier* (Bruxelles) : 4-16.
- Repéssé X, Geeraerts T, Pottecher J, Vigué B, Benhamou D, Duranteau J.** 2007. [Coma with bilateral mydriasis after use of transdermal scopolamine in ICU]. *Ann Fr Anesth Reanim* 26(12):1070-2.
- Rezzagui A.** 2012. Evaluation de l'effet toxique de l'extrait brut et de l'activité antioxydante des différents extraits des graines de *Peganum harmala* L. Mémoire de magister. Université Sétif 1.
- Retailleau E.** 2013. La charge atropinique des ordonnances : une étude de pharmaco-épidémiologie à l'officine en 2013. Thèse de doctorat. Université de TOULOUSE III PAUL SABATIER.
- Rhiouani H, El-hilaly J, Israili ZH, Lyoussi B.** 2008. Acute and subchronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Herniariaglabra* in rodents. *J. Ethnopharmacol.*, 118: 378-386.
- Rigal A, Mouchabac S, Peretti CS.** 2016. Interest of scopolamine as a treatment of major depressive disorder. *Encephale* 42(6): 568-573.
- Rkain M, El Kettani S, Rhalem N.** 2011. Profil epidemiologique des incidents et intoxications aiguës accidentelles chez l'enfant", *Espérance médicale*, 18: 532-535.
- Santosh NB, Pravin DC.** 2016. Acute and Sub-Acute Oral Toxicity Assessment of the Polyherbal Formulation in Albino Wister Rats, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 8: 311-316.
- Sayyed A, Shah M.** 2014. Phytochemistry, pharmacological and traditional uses of *Datura stramonium* L. review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2 (5): 123-125.
- Schmelzer GH, Gurib-Fakim A, Arroo R, Bosch CH, Ruijter A et Simmonds MSJ.** 2008. Ressources végétales de l'Afrique tropicales, plantes médicinales 1. *PROTA Network Office Europe*: 408.

Schmelzer GH, Gurib-Fakim A. 2008. Plantes Médicinales 1. Ressources végétales de l'Afrique tropicale 11(1) Wageningen, Pays: *Fondation PROTA* : 869.

Schmitt C, Larché J, Quintard H, Bourdon H, Tichadou L, Lacarelle B, Haro L. 2012. Intoxication accidentelle sévère après ingestion de feuilles de *Datura stramonium*, à propos d'un cas collectif. *Ann Fr MédUrgence* 2: 121-4.

Sever M, Ceken M. 2007. Anticholinergic intoxication due to *Datura stramonium*: Three Pediatric cases. *Aciliparalik* 5: 28- 30.

Sevior DK, Pelkonen O, Ahokas JT. 2012. Hepatocytes: the powerhouse of biotransformation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 44: 257–261

Shonle I, Bergelson J. 2000. Evolutionary ecology of the tropane alkaloids of *Datura stramonium* L. (Solanaceae) *Evolution* 54: 778-788.

Simon B, Le Merdy M, Labat L, Scherrmann JM, Declèves X. 2014. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. *Toxicologie Analytique et Clinique* 3:156-164.

Singh A, Bhat Tej K, Sharma Om P. 2011. Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *J. Clinic. Toxicol.* 4:2-19.

Soni P, Siddiqui AA, Dwivedi J. 2012. Pharmacological properties of *Datura stramonium* L. as a potential medicinal tree: An overview. *Asian Pac J Trop Biomed* 2(12): 1-7.

Suryavanshi SA , Shinde-Kadam K, Raina P, Nimbargi R, Pandit VA, Kaul-Ghankar R. 2015. Evaluation of Acute and Sub-Acute Toxicity of a Standardized Polyherbal Formulation (HC9): An *In Vivo* Study, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 7, 110-117.

Tabet E. 2015. Préparée à l'unité de recherche UMR INSERM U1085/IRSET Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail UFR Sciences de la vie et de l'Environnement. Thèse de doctorat. Ecole doctorale Vie-Agro-Santé. Université De Rennes 1. France.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Thérèse M. 2007. Contribution à l'étude de la contamination de l'ensilage de maïs par des adventices toxiques: conséquences pratiques chez les bovins; TOU 3- 4064; l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Timbrell JA. 2009. Principles of biochemical toxicology. Fourth edition, Informa Healthcare, USA: 451.

Teo S, Stirling D, Thomas S, Hoberman A, Kiorpes A and Khetani V. 2002. A 90 day oral gavage toxicity study of D-methylphenidate and D, L-methylphenidate in Sprague dawley rats. *Toxicology*. 79: 183-196.

Uduak U, Timbuak A, Musa SA, Hamman WO, Asala S, Hambolu J, Anuka JA. 2013. Acute hepatotoxicity and nephrotoxicity study of orally administered aqueous and ethanolic extracts of *Caricapapaya* Seeds in Adult Wistar Rats. *Asian J. Med. Sci.* 5(3):65-70.

Uma Reddy B. 2009. Antimicrobial Activity of *DaturaStramonium* L. and *TylophoraIndica* (Burm.F.) Merr. *Pharmacologyonline*, 1: 1293-1300.

Oguzturk H, GokhanTurtay M, Pamukcu E, Ciftci O. 2010. "Demographic features of acute drug poisoning admitted to in onu university hospital in Malatya, Turkey", *Scientific research and essays* 5: 2761-2767.

Van Swelm R. 2013. Urinary protein profiling of drug-induced liver injury: search for biomarkers and mechanisms. Thèse de doctorat. Radboud University Nijmegen,

Viallard ML, Tanguy C. 2002. Traité d'anesthésie. Heures de France (Paris).

Viau. C. et Tardif, R. 2003. Toxicologie In Environnement et santé publique fondements et pratiques. M. Guérin, P. Gasselin, S. Cordier, C. Viau, P. Quénel et É. Dewwailly (rédacteurs), Acton Val/Paris:Edisem Tee et Doc : 119-143.

Wasnaa HM. 2010. Histological and functional study of white male mice testes and kidney treated with *Tecriumpolium* aqueous extract. *Eng. Tech. J.* 28 (20): 6149- 6153.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Yacine A. 2009. Évaluation du système nerveux autonome dans l'hypertension artérielle essentielle. Thèse de doctorat. Université de Montréal.

Yousef MI, Demerdash FM, Kamei KI, Salhen KS. 2003. Changes in some hematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin. *Toxicology*. 189: 223-234.

Zaouani M. 2010. Contribution à l'évaluation de la toxicité aiguë et subchronique d'un phytosanitaire (PROCLAIM®) Chez le rat Wistar. Thèse de doctorat. Université d'Annaba.

Zarouri B. 2012. Induction de chevelus racinaires chez trois espèces de *Datura*, sélection de lignées performantes pour la production d'alcaloïdes, mémoire magister ENSA: 79.

Zeriuhi Ilhem Fatima. 2016. Effet de la consommation du lait de soja sur la fonction reproductrice et sur les paramètres biochimiques et hématologiques des souris male Swis. Thèse de doctorat. Université d'ORAN.

Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. *Néphrotoxicité des médicaments* Revue Francophone des Laboratoires 455: 75–82.

ZÜ A, Gürkan S, Alpsoy L, Yıldız A. 2014. Evaluation of cytotoxic and genotoxic effects of *Datura stramonium* extracts on cultured human lymphocytes. *Med Aromat Plants*: 3-170.