



UNIVERSITÉ MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI
BORDJ BOU ARRERIDJ

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



UNIVERSITY MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI
BORDJ BOU ARRERIDJ

FACULTY OF NATURE AND LIFE SCIENCES AND EARTH AND PLANETARY SCIENCES

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

Etude des effets toxiques du *Datura Stramonium L* sur le foie des souris

Présenté par : Boukhari Marwa
Kadri Amina

Devant le jury :

Président: M^{me} Rouaiguia Nadia MAA (Univ Bordj Bou Arreridj)

Encadrant: M^{me} Benouadah Zohra MCB (Univ Bordj Bou Arreridj)

Examineur: M^{me} Slimani Ourdia MAA (Univ Bordj Bou Arreridj)

Année universitaire : 2017/2018

REMERCIEMENTS

*Tout d'abord, nous tenons à remercier **Dieu**, le Tout Puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force, la patience et le courage d'accomplir ce modeste travail.*

*En second lieu, nos profonds remerciements s'adressent à notre encadreur Mme **Benouadah Zohra**, pour l'orientation, la confiance, ses précieux conseils, ses qualités humaines et sa patience, qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions et en espérant être à la hauteur de leurs confiances.

*Avec tous nos respects, nous tenons à remercier tous les membres du laboratoire de biochimie, phytopathologie et microbiologie. Et en particuliers **Mr. Mekhokh**, responsable des laboratoires d'Université de B. B. Arreridj et **M^{lle} Bensaadi Amel** pour leur aide.*

*Nous remercions également **Mr. Belhaded**, chef de laboratoire des analyses médicales de Ras el oued. Nous n'oublierons pas de remercier **Dr. Taibi**, **Dr Benbacha** et toute l'équipe du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques à l'hôpital de B. B. Arreridj, de leur gentillesse et de leur aide pour réaliser les coupes histologiques.*

Un remerciement profond va également à nos familles et nos amis qui par leurs prières et leurs encouragements, nous avons pu surmonter tous les obstacles.

En définitive, nos remerciements s'étendent à tous ceux et celles qui ont participé avec un geste ou un mot, de près ou de loin, à la réalisation ce travail.

المخلص:

نبتة الداتورة سترامونيوم نبتة عشبية سنوية من عائلة الباذنجانيات المعروفة محليا باسم السكران، تصنف على أنها من النباتات السامة، تعود سميتها لاحتوائها على قلويدات الأتروبين، السكوبولامين والهوسيامين

الاستخلاص محلول - محلول للقلويدات العامة الموجودة في البذور سمحت لنا بالحصول على مردود $0.042 \pm$ غ.

الدراسة التجريبية على إناث الفئران المعالجة في الظروف الحادة بمستخلص القلويدات الكلية لبذور الداتورة سترامونيوم بالحقن تحت الصفاق مرة واحدة مستعملين الجرعة 101.46 ملغ/كغ و 76.1 ملغ/كغ على التوالي، لاحظنا تغييرات مؤقتة في السلوك الذي اختفى بعد وقت قصير.

بعد 24 ساعة من التجربة، لم يكن هناك أي تغير ملحوظ لا في وزن الفئران المعالجة مقارنة مع الفئران الشاهدة، ولا في الكتلة النسبية للأعضاء (القلب والطحال والرئة والكلية)، باستثناء الكتلة النسبية للكبد حيث شهدت انخفاض معنوي في كل من الجرعات 76.1 و 101.46 ملغ / كغ. كما سجلت القياسات البيوكيماوية المصلية المتعلقة ببنية ووظيفة الكبد ارتفاع في نسبة الترنساميناز

(ALAT, ASAT) والفوسفاتاز (PAL) عند الفئران المعالجة، ويزداد هذا النشاط مع زيادة الجرعة.

الفحص النسيجي لكبد للفئران المعالجة يظهر التغيرات النسيجية مثل احتقان الوريد البابي والتوسع الجببي والتغيرات المورفولوجية لخلايا الكبد. ولوحظت هذه التغيرات بشكل خاص في الفئران التي عولجت بجرعة 101.46 ملغ/كغ.

الكلمات المفتاحية: داتورة سترامونيوم، السمية، القلويدات، الفئران، الكبد، الأتروبين.

Résumé

Datura stramonium L., est une plante annuelle herbacée de la famille solanacées, localement connue sous le nom Sikrane. Elle est classée parmi les plantes toxiques, sa toxicité est due aux alcaloïdes atropine, scopolamine et l'hyoscyamine.

L'extraction liquide- liquide des alcaloïdes tropaniques totaux à partir des graines a permis d'obtenir un rendement d'extraction de $0.042 \pm 0.02g$.

L'étude de la toxicité aigüe chez les souris femelles traitées avec les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L par voie intra-péritonéale et par simple application avec les doses de 101.46 mg/kg (1/3 DL₅₀) et de 76.1mg/kg (1/4 DL₅₀) respectivement, a montré des changements temporaires dans le comportement qui ont disparu après une courte durée.

Après 24 heures de l'application, on n'a pas enregistré aucun changement significatif ni dans le poids corporel des souris traitées en comparaison avec les témoins, ni dans la masse relative des organes (cœur, rate, poumon et des reins), excepté le foie où on note une diminution significative aux doses 76.1 et 101.46 mg/kg. Les paramètres biochimiques sériques liés à la structure et à la fonction hépatique ont montré une augmentation des transaminases (ALAT et ASAT) et des phosphatases alcaline (PAL) chez les souris traitées, cette augmentation est plus importante quand la dose augmente.

L'examen histologique du foie des souris femelles traitées montre des changements histopathologiques comme la congestion des veines de l'espace porte, des dilatations de sinusoides et des changements morphologiques des cellules hépatiques, ces changements sont observés surtout chez les souris traitées par la dose 101.46 mg/kg.

Mots-clés : *Datura stramonium*, toxicité, alcaloïdes, souris, foie, atropine.

Abstract

Datura stramonium L., is an herbaceous annual plant of the solanaceae family, locally known as Sikrane. It classified among the toxic plants, its toxicity is due to the alkaloids atropine, scopolamine and hyoscyamine.

The liquid-liquid extraction of total tropane alkaloids from the seeds of *Datura stramonium L.* has allowed a yield of extraction $0.042 \pm 0.02g$.

The study of acute toxicity in female mice treated by total alkaloids of seeds of *Datura stramonium* with intraperitoneal pathway with simple application with the 101.46 mg / kg (1/3 LD₅₀) and 76.1 mg / kg (1/4 LD₅₀) respectively, showed temporary changes in behavior that disappeared after a short time.

After 24 hours of the application, there was no significant change neither in body weight of the treated mice compared to the controls, nor in the relative mass of the organs (heart, spleen, lung and kidneys), except for the liver where there is a significant decrease at doses 76.1 and 101.46 mg / kg. Serum biochemical parameters related to the structure and liver function showed a significant increase in transaminases (ASAT and ALAT) and alkaline phosphatase (ALP) in treated mice, this increase is greater when the dose increases.

Histological examination of the liver of treated female mice shows histopathological changes such as portal space vein congestion, sinusoidal dilatation, and liver cell morphological changes. These changes are observed especially in the mice treated with the 101.46 mg / kg dose.

Keywords: *Datura stramonium*, toxicity, alkaloids, mice, liver, atropine.

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
INTRODUCTION.....	1

Chapitre I : synthèse bibliographique

1- La plante : <i>Datura stramonium</i> L.....	3
1-1 Position systématique	3
1-2 Description botanique.....	3
1-3 Origine et Habitat.....	4
1-4 Dénomination de la plante.....	4
1-5 Utilisation Traditionnel de <i>Datura stramonium</i> L.....	5
2- Les alcaloïdes tropaniques	5
2-1 La biosynthèse.....	6
2-2 Distribution.....	7
2-3 Atropine.....	8
2-3-1 Propriétés physico-chimiques.....	9
2-3-2 Mode action.....	9
2-3-3 Pharmacocinétique de l'atropine.....	9
2-3-4 Effets pharmacologiques.....	10
2-4 L'hyoscyamine.....	10
2-5 Scopolamine.....	11
2-5-1 Propriétés physico-chimiques.....	11
2-5-2 Mécanisme d'action.....	12
2-5-3 Pharmacocinétique de la scopolamine.....	12
2-5-4 Effets pharmacologiques.....	12
3- Toxicité du <i>Datura stramonium</i> L.....	12

3-1 Les cas d'intoxication.....	12
3-2 Doses toxiques de <i>Datura stramonium</i>	13
3-3 Les symptômes.....	13
3-4 Diagnostic.....	13
3-5 Traitement.....	13
4- Le Foie	14
4-1 Fonctions Hépatiques.....	15
4-2 Marqueurs biochimiques de la fonction hépatique.....	16

Chapitre II : Partie pratique

1- Matériels et méthodes	17
1-1 Matériel végétal.....	17
1-1-1-Extraction des alcaloïdes tropaniques totaux.....	18
1-2 Matériel animal.....	21
1-2-1 Evaluation de la toxicité aiguë de l'extrait des alcaloïdes totaux de <i>Datura stramonium</i>	21
1-2-1-1 Prélèvement des échantillons.....	22
1-2-1-1-1 Prélèvement sanguin.....	22
1-2-1-1-1-1 Dosage des paramètres biochimiques sériques.....	23
1-2-1-1-2 Prélèvement d'organes des souris	24
1-2-1-1-2-1 Etude histologique.....	24
1-3 Analyses statistiques	27
2- Résultats et discussion	28
2-1 Extraction	28
2-2 Toxicité aiguë chez les souris.....	28
2-2-1 Etude des paramètres biochimiques.....	33
2-2-2 Etude histopathologique.....	36
Conclusion.....	39
Références bibliographiques.	

Liste d'abréviations

(*) : Différence Significative ($p < 0,05$).

ALAT : Alanine aminotransférase.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

ACH : Acétyle COA.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

CHCl₃ : chloroforme.

H₂SO₄ : l'acide sulfurique.

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

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

IP : Intra Péritonéal.

IUPAC : Union internationale de chimie pure et appliquée.

ICD : Isocitrate déshydrogénase.

M1, M2, M3, M4, M5 : Les récepteurs muscariniques.

LDH : Lactate déshydrogénase.

ng : nanogramme.

NaCl : Chloride de Sodium.

NH₄OH: Ammoniaque.

PAL: Phosphatase Alcaline.

SEM: Standard Error of Mean.

SNC : Système Nerveux Central.

TGO : Glutamopyruvate Transférase.

TGP : Glutamooxaloacétate Transférase.

Liste des tableaux

Tableau I : Position systématique du *Datura stramonium*.....3

Tableau II : Pourcentages de l'atropine et de la scopolamine dans les différentes parties de la Plante *Datura stramonium* quantifié par la GC/MS.....8

Tableau III : Principales caractéristiques pharmacocinétiques d'atropine..... 10

Tableau IV : Le poids corporel des souris témoins et traités par la dose de 76.1 mg/kg et 101.46 mg/kg pendant 24heures.....29

Liste des figures

Figure. 1 : la voie biosynthétique des alcaloïdes tropaniques chez les Solanacées.....	7
Figure. 2 : structure chimique de l'atropine.....	8
Figure.3 : structure chimique de L'hyoscyamine.....	11
Figure. 4 : structure chimique de la scopolamine	11
Figure. 5 : foie de souris	14
Figure. 6 : schéma général du métabolisme de phase I et phase II.....	15
Figure. 7 : La plante <i>Datura stramonium L.</i>	17
Figure. 8 : Les graines de la plante <i>Datura stramonium L.</i>	18
Figure. 9 : Extracteur de Soxhlet utilisé.....	19
Figure. 10 : Extraction des alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium L</i>	20
Figure. 11 : Photographie originale des cages hébergeant les souris.....	21
Figure.12 : le traitement d'une souris par injection intrapéritonéale.....	22
Figure. 13 : photographie montrant quelques matériels utilisés dans le prélèvement	23
Figure. 14 : Dosage des paramètres biochimique par l'automate de biochimie (Diatron PICTUS 400).....	23
Figure. 15 : la dissection et le prélèvement d'organes des souris.....	24
Figure. 16 : photographie montrant l'étape de fixation et de découpage	25
Figure. 17 : photographie montrant respectivement l'étape de la déshydratation, l'enrobage des échantillons et de la réalisation des coupes au microtome (LEICA TP 1020).....	26
Figure. 18 : Photographie originale récapitulant l'étape de coloration et celle du montage...	26

Figure. 19 : Masses relatives des reins des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL ₅₀ et 1/3 DL ₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aiguë.....	30
Figure. 20 : Masses relatives des cœurs des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL ₅₀ et 1/3 DL ₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aiguë.....	31
Figure. 21 : Masses relatives des poumons des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL ₅₀ et 1/3 DL ₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. par simple application et par voie IP et sacrifiés après 24heures.....	31
Figure. 22 : Masses relatives des rates des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL ₅₀ et 1/3 DL ₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aiguë.....	32
Figure. 23 : Masses relatives des foies des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL ₅₀ et 1/3 DL ₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aiguë.....	32
Figure. 24 : Taux sériques de «ALAT» des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL ₅₀ et 1/3 DL ₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aiguë.....	33
Figure. 25 : Taux sériques de «ASAT» des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL ₅₀ et 1/3 DL ₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aiguë.....	34
Figure. 26 : Taux sériques de «PAL» des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL ₅₀ et 1/3 DL ₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de <i>Datura stramonium</i> L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aiguë.....	34
Figure. 27 : Coupe histologique du tissu hépatique des souris femelles témoins (G×4).....	36
Figure. 28 : Coupe histologique du tissu hépatique des souris traitées par la dose 1/4 DL ₅₀ dans les conditions de la toxicité aiguë (24heures).....	36
Figure. 29 : Coupe histologique du tissu hépatique de souris traitées par la dose 1/3 DL ₅₀ dans les conditions de la toxicité aiguë (24heures).....	37

Introduction

De tous les temps, les plantes ont occupé une place prépondérante dans la vie de l'homme et la relation entre eux est redevenue de plus en plus intime et très diversifiée. Toutes les civilisations connues ont utilisé les plantes soit sauvages soit cultivées pour se nourrir, se défendre, se vêtir ou se soigner. Cependant, l'être humain peut subir des effets gravissimes suite à l'utilisation des certaines plantes qui peuvent lui causer dans des certains cas des intoxications mettant fin à sa vie. L'une de ces plantes est *Datura stramonium*.

Datura stramonium est connue depuis plusieurs siècles, elle appartient à la famille des solanacées. Cette famille inclut près de 85 genres et plus de 2800 espèces (Wiart, 2006), varie entre les plantes comestibles (la tomate, le poivre, pomme de terre...) et autres toxiques (belladone, la jusquiame, le tabac et datura) (Goullé *et al.*, 2004 ; Stella *et al.*, 2010). C'est une plante herbacée, annuelle, originaire d'Amérique, distribuée dans la plupart des régions tempérées du monde et connue pour ses effets hallucinogènes et euphoriques (Pretorius et Marx, 2006 ; Berkov *et al.*, 2006).

La toxicité anticholinergique de *Datura stramonium* est en raison de ses concentrations importantes d'alcaloïdes toxiques, telles que l'atropine, l'hyoscyamine et la scopolamine (Pretorius et Marx, 2006 ; Şanlıdağ *et al.*, 2014). Puisque toutes les parties de la plante sont toxiques, l'intoxication peut se produire après avoir consommé n'importe quelle partie de la plante (Disel *et al.*, 2015). L'empoisonnement par *Datura stramonium* se produisant principalement chez les adolescents (Devi *et al.*, 2011).

Cette plante est responsable du syndrome anticholinergique ou atropinique, qui se manifeste d'abord par des troubles périphériques (mydriase bilatérale, troubles de l'accommodation, tachycardie et vasodilatation), puis des troubles centraux (agitation, confusion et hallucination) (Boucher et Lagarce ,2010).

Les préparations à base de *Datura stramonium* furent utilisées en sorcellerie pour des activités maléfiques, à côté de leurs utilisations dans certaines structures traditionnelles à des fins initiatiques (Tristan *et al.*, 1987).

Ces informations sur la plante ont orienté la présente étude à la détermination de l'effet toxique des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* sur des groupes de souris à différentes doses (1/4 DL₅₀ et 1/3 DL₅₀) dans les condition de la toxicité aiguë pour évaluer son effet sur

Introduction

le poids relatif des organes, les mouvements comportementaux, quelques paramètres biochimiques liés à la fonction hépatique et pour étudier l'impact de l'intoxication sur la structure histologique de foie.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

1- La plante : *Datura stramonium* L

Datura stramonium, est une plante annuelle diploïde appartient à la famille des Solanaceae (Schmelzer *et al.*, 2008). Ces dernières englobent près de 2000 espèces (Goullé, 2004). Certaines espèces sont des plantes comestibles telles que la tomate (*Lycopersicon esculentum*), tandis que d'autres, ayant des propriétés psychoactives et narcotiques (Stella *et al.*, 2010).

La stramoine est une plante toxique pour l'homme et les animaux (Bouzidi *et al.*, 2011), sa toxicité est due aux alcaloïdes tropaniques (Lopez, 2000).

1-1 Position systématique

La place de *Datura stramonium* L. dans la classification systématique se présente comme suit (Tableau I).

Tableau I : Position systématique du *Datura stramonium*.

Règne	<i>Plantae</i> (Gaire et subedi, 2013)
Embranchement	<i>Spermatophyta</i> (Belabbassi, 2012)
Sous-embranchement	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i> (Soni <i>et al.</i> , 2012)
Sous-classe	<i>Asteridae</i> (Gandillet, 2004)
Ordre	<i>Solanales</i> (Martel, 2012)
Famille	<i>Solanaceae</i> (Schmelzer <i>et al.</i> , 2008)
Genre	<i>Datura</i> (Soni <i>et al.</i> , 2012)
Espèce	<i>Datura stramonium</i> L (Hall <i>et al.</i> , 2009)

1-2 Description botanique

Datura stramonium L est une plante herbacée annuelle très vigoureuse à porte puissant allant de 20 à 100cm de hauteur (Volak et Jiri, 1983). L'odeur de la plante fraîche est vireuse et nauséabonde, surtout pendant les fortes chaleurs, la saveur est désagréable et amère.

- **La racine** : forte, rameuse et blanchâtre (Martel, 2012) avec un système de racine pivotante donnant de nombreuses fibres (Gaire et subedi, 2013).
- **La tige** : pouvant atteindre plus d'un mètre de hauteur, droite, creuse, cylindrique, lisse, simple ou ramifiée, glabre et verte (Cazin *et al.*, 1997 ; Soni *et al.*, 2012).
- **Les feuilles** : grandes, alternes, pétiolées, ovales, d'un vert foncé en dessus, blanchâtres en dessous (Cazin *et al.*, 1997).

- **Les fleurs :** grandes, ayant une forme d'entonnoir allongées, axillaires, pédonculées, solitaires (Morsli, 2013). Le calice est monosépale, vert pâle ou violacé, la corolle est monopétale, blanche et parfois violette. (Martel, 1935 ; Martel, 2012 ; Morsli, 2013). Il fleurit de Juillet à Octobre ou même à Novembre (Shu, 1994).
Ces fleurs se ferment pendant la journée et s'ouvrent le soir (Schmelzer *et al.*, 2008).
- **Le fruit et graines :** capsule arrondie, dressée, il est d'abord vert et couvert de nombreux épines épaisses, mais devient brun à maturité (Gaire et subedi, 2013). Il s'ouvre par déhiscence multiple, libérant ainsi de nombreuses petites graines noirâtres (Martel, 2012) presque en forme de D, aplaties, à surface chagrinée, de 4-5 cm de long sur 2-3 mm de large (Martel, 1935 ; Martel, 2012 ; Morsli, 2013).

1- 3 Origine et Habitat

L'origine de *Datura* est très controversée, mais la plupart des botanistes s'accordent à dire que cette plante est originaire de l'Amérique (Martel, 1935) elle pousse dans toutes les régions chaudes, tempérées et tropicales (Baran, 2000). En Algérie, On peut la trouver du littoral jusqu'à la limite du Sahara (Quezel et Santa, 1962 ; Baba Aïssa, 1991).

Elle pousse dans les endroits ouverts, ensoleillés, dans les sols légers en matière organique et bien drainés (Board, 2004), elle est une mauvaise herbe sur des terrains inclinés (Houmani *et al.*, 1994), ce qui représente un réel problème pour l'agriculture (Board, 2004).

1- 4 Dénomination de la plante

Datura vient du nom arabe de la plante : « *Tatôrah* ou *Datora* » venant lui-même de *Tat* qui signifie piquer, à cause du fruit épineux (Martel, 2012). Selon d'autres auteurs, ce mot proviendrait de « *dhatura* » qui est le nom indien de la plante et qui signifie « pomme épineuse » ou « pomme de la mort » (Poletti, 1988).

L'étymologie de *stramonium* est douteuse, il y a plusieurs hypothèses : de *Strymonios* une région de Thrace en Grèce où elle est connue depuis l'Antiquité, ou de *stremmamonion* = « gâte au insensible » pour ses propriétés stupéfiantes (Martel, 2012), ou encore de *Struma* ce qui signifie quelque chose gonflé (Senécal, 1998 ; Hall *et al.*, 2009).

Le *datura* est connu sous de nombreux noms vernaculaires :

Algérie : Sikrane (Bouzidi *et al.*, 2011), chedjret el jinna ou djahanama (Trabut, 1935).

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

Angleterre: Thorn apple (Baran, 2000), Jimsonweed (Disel *et al.*, 2015), Jamestown weed, stink weed, loco weed, angel's trumpet, and devil's trumpet (Forrester, 2006; Debnath et Chakraverty, 2017).

France : Pomme épineuse, endormie (Baillièrè, 2008), stramoine, herbe aux sorciers, herbe du diable, herbe à la taupe, herbe des démoniaques, pomme du poison, trompette de la mort, pomme folle (Martel, 2012).

1- 5 Utilisation traditionnel

Datura a une longue histoire, très intéressante dans nombreuses civilisations du monde entier (Artaud et Langdon, 1977).

- 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 Bazaouil *et al.*, 2009).
- Dans les siècles d'ignorance, la plante a été exploitée de diverses manières. les sorciers s'en sont servis pour produire des hallucinations fantastiques et faire assister de pauvres patients aux séances du sabbat : c'est qui a fait donner au *datura* le nom d'herbe aux sourciers, herbe du diable (Trousseau, 1870 ; Martel, 1935).
- Elle était utilisée pour traiter la folie, Coqueluche (Artaud et Langdon, 1977).
- La partie aérienne de la plante est utilisée pour traiter l'hypertension et la maladie cardiaque (Eddouks *et al.*, 2002).
- Elle était employée dans la protection des végétaux (Felidj, 2005) contre les insectes voisins (Sanjita *et al.*, 2012).
- 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).

2-Les alcaloïdes tropaniques

Les alcaloïdes sont des substances organiques le plus souvent d'origine végétale, azotées, basiques et douées à faible dose de propriétés physiologiques marquées (Zenk et Juenger., 2007). Ils sont classés en fonction de leur activité biologique ou en fonction de leur structure chimique en plusieurs groupes, parmi ceux-ci on trouve les alcaloïdes tropaniques (Bruneton, 1999).

Les alcaloïdes tropaniques ont en commun un élément structural bicyclique azoté, l'azabicyclo[3,2,1] octane appelé noyau tropanique. Selon la nomenclature IUPAC, ce sont des 8-méthyl-8-azabicyclo[3,2,1] octanes. Ces alcaloïdes sont présents surtout chez les Solanacées ils sont très rarement présents dans d'autres familles n'ayant aucune relation taxonomique avec les Solanaceae (Bruneton, 1999).

Le genre *datura* est connu par sa richesse en alcaloïdes tropaniques (Bruneton, 2009). Dans l'espèce *Datura stramonium*, 64 alcaloïdes tropaniques ont été détecté (Maibam *et al.*, 2011). Parmi eux : L'hyoscyamine, l'atropine et la scopolamine sont les principaux alcaloïdes trouvés avec des concentrations élevées dans les feuilles et les fruits (Alexander *et al.*, 2008).

2-1 Biosynthèse

La production des alcaloïdes tropaniques débute à partir de la fin de la deuxième semaine après la germination (Iranbakhsh *et al.*, 2006). Ils sont biosynthétisés par voie enzymatique dans le réticulum endoplasmique (Guignard *et al.*, 1985), la racine est le site principal de leurs synthèse (Miraldi *et al.*, 2001 ; Kang *et al.*, 2004 ; Hartmann, 2007).

La biosynthèse des alcaloïdes tropaniques est l'une des voies du métabolisme secondaire la mieux connue. Le groupement acide tropique est synthétisé à partir de la phénylalanine tandis que le noyau tropane bicyclique est formé à partir de l'ornithine et/ou de l'arginine (Lanoue *et al.*, 2002). Ces derniers sont décarboxylés en putrescine. La décarboxylation de l'ornithine par l'ornithine-décarboxylase (ODC) donne la putrescine directement, tandis que l'arginine doit être transformée en agmatine par l'arginine décarboxylase (ADC) pour produire la putrescine (Palazon *et al.*, 2008). La putrescine est méthylée en N-méthylputrescine par l'enzyme Putrescine N-méthyl transférase (PMT) (Drager, 2002 ; Cordell, 2012).

Par la suite, la N-méthylputrescine est désaminée par une diamine oxydase (DAO) en 4-amino-butanol, qui est ensuite cyclisée en cation N-méthyl-D1-pyrrolinium (Deng, 2005). Chez *datura*, la condensation de N-méthyl-D1-pyrrolinium avec l'acide acétoacétique donne l'hygrine, ce dernier est oxydé en 5-acétonyl-1-méthyl-D1-pyrrolinium puis converti en tropinone. La cétone est réduite par la suite pour former le tropanol ou la tropine (Dewich, 1997 ; Facchini, 2001). 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 (Facchini, 2001). Cette dernière émigre par la suite à travers le xylème vers les parties aériennes où elle est soit accumulée (kitamura *et al.*, 1995) et où soit biotransformée en scopolamine sous l'action de l'enzyme hyoscyamine-6β -hydroxylase (Cosson, 1979) (Fig.1).

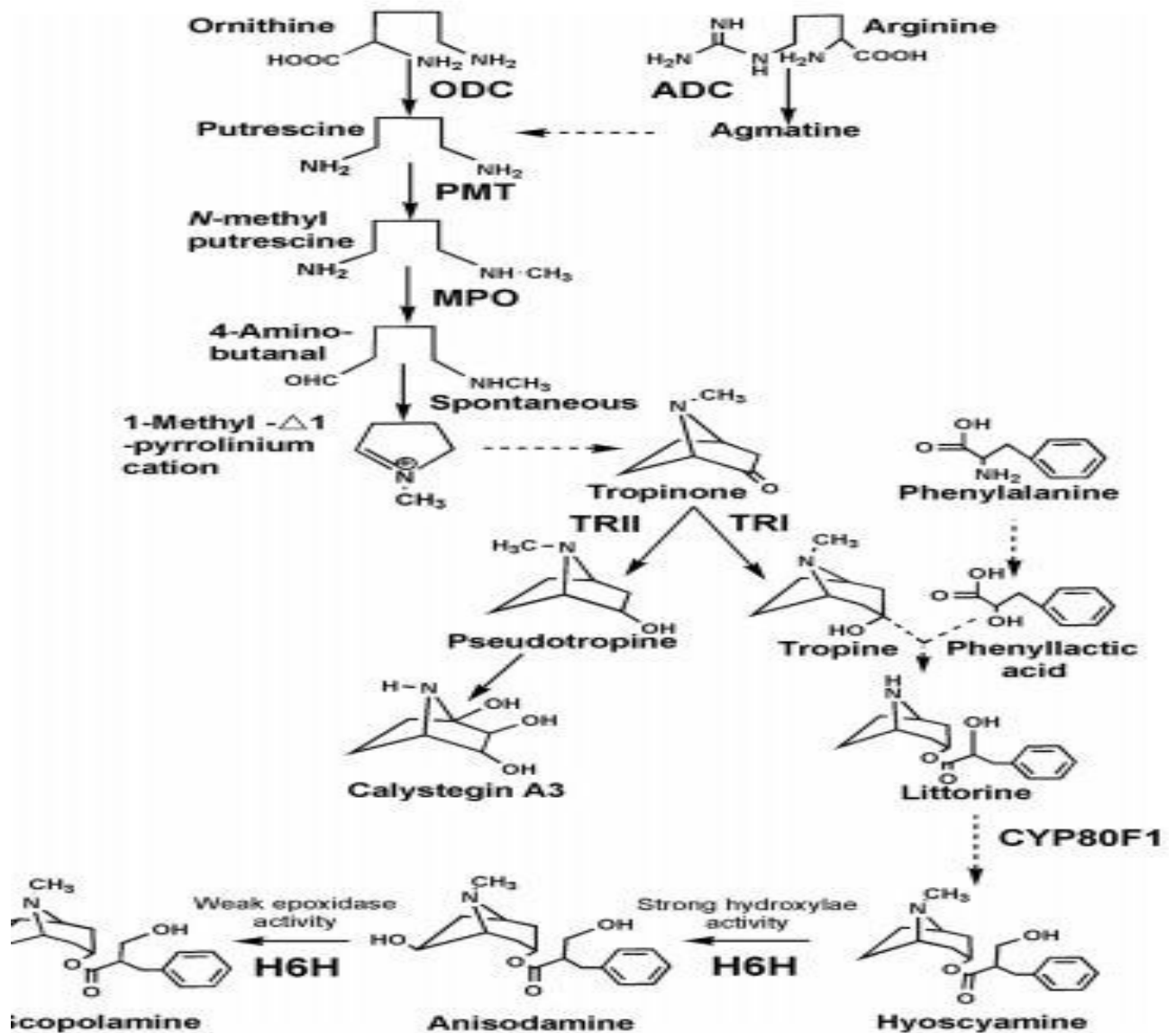


Figure. 1 : la voie biosynthétique des alcaloïdes tropaniques chez les Solanacées (Xia *et al.*, 2016).

ADC : Arginine Décarboxylase,

PMT: Putrescine N-Méthyle Transférase

TR : Tropinine Réductase,

ODC: Ornithine Décarboxylase

H6H : Hyoscyamine 6 α -hydroxylase.

2-2 Distribution

La teneur et la nature des alcaloïdes tropaniques varient d'une plante à une autre selon plusieurs facteurs, parmi eux : l'âge, l'origine de la plante (Yankoulov, 1979), les parties de la plante et le stade de développement (Iranbakhsh *et al.*, 2006 ; Ricard *et al.*, 2012).

En général, les parties les plus jeunes des plantes contiennent plus d'alcaloïdes que les plus âgées (Iranbakhsh *et al.*, 2006). La concentration de hyoscyamine et scopolamine dans les racines était inférieure à celui des organes aériens (Tableau. II).

La hyoscyamine et la scopolamine sont les principaux alcaloïdes qui caractérisent le datura avec prédominance de l'hyoscyamine (Miraldi *et al.*, 2001 ; Iranbakhsh *et al.*, 2006). La teneur en alcaloïdes totaux est comprise entre 0,2 et 0,5% (Bruneton, 2009).

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

Alcaloïdes Phase de développement Organe	Atropine (%)		Scopolamine (%)		Totale (%)	
	La phase végétative	La phase générative	La phase végétative	La phase générative	La phase végétative	La phase générative
Feuilles	0.037	0.030	0.090	0.020	0.127	0.050
Pétiole	0.080	0.062	0.042	0.020	0.122	0.082
Tige	0.070	0.070	0.023	0.023	0.093	0.093
Racines	0.045	0.056	0.000	0.013	0.045	0.069
Graines	0.000		0.020		0.020	
Capsule	0.064		0.034		0.098	

2-3 Atropine

L'atropine fut d'abord isolée en tant que principe actif des racines de la *belladone* en 1831 par K. Mein, un Allemand apothicaire, et comme une substance chimique pure par F.F. Runge en 1833 (Gryniewicz et Gadzikowska, 2008).

L'atropine est l'ester du tropanol et de l'acide tropique (Goullé *et al.*, 2004) (Fig. 2), Elle se produit par racémisation de l'hyoscyamine (Miraldi *et al.*, 2001 ; Palazón *et al.*, 2008).

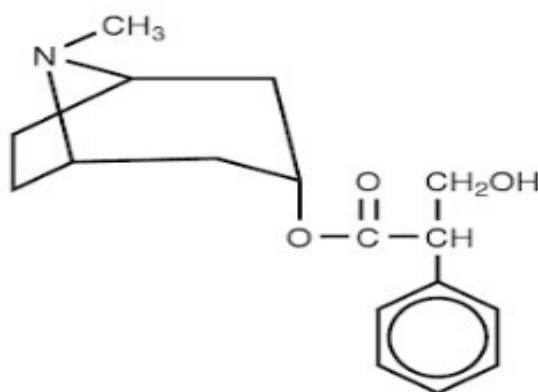


Figure. 2 : structure chimique de l'atropine (Prasad, 2010).

2-3-1 Propriétés physico-chimiques

- **Formule moléculaire** : $C_{17}H_{23}NO_3$ (Goullé *et al.*, 2004).
- **Poids moléculaire** : 289.37 (Steenkamp *et al.*, 2004).
- **Solubilité** : Elle est facilement soluble dans les solvants organiques et peu soluble dans l'eau (Dangoumau, 2006 ; Grevoz et Laubriet., 2007).
- **Point de fusion** : 115.5°C (Alexander *et al.*, 2008).
- **Couleur et état physique** : Elle est une poudre blanche (Dangoumau *et al.*, 2006).

2-3-2 Mécanisme d'action

L'atropine est un inhibiteur des récepteurs muscariniques présents dans le système nerveux central et dans les organes périphériques innervés par les fibres post-ganglionnaires du parasymphatique, elle agit par compétitivité et inhibition réversible de l'acétylcholine en se reliant à ses récepteurs (Aniszweski, 2007 ; Frohne *et al.*, 2009). Cet antagonisme non sélectif a des effets parasymphatolytiques (Bruneton, 1999). L'atropine diminue donc le tonus du système parasymphatique, 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.

2-3-3 Pharmacocinétique

L'atropine est absorbée lorsqu'elle est administrée par voie orale ou lorsqu'elle est appliquée par voie topique dans l'œil (Prasad, 2010), Leur absorption est rapide au niveau de tube digestif (Martel, 2012), elle est largement distribuée dans tous les tissus (Prasad, 2010) (Tableau. III). Leur métabolisme est essentiellement hépatique (Young et Olutoye, 2014), 60% de la dose sont éliminées sous forme inchangé dans l'urine et le reste apparaît comme produit conjugué après avoir subi une hydrolyse (Prasad, 2010).

Tableau III : Principales caractéristiques pharmacocinétiques d'atropine (Goullé *et al.*, 2004).

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

2-3-4 Effets pharmacologiques

➤ Effets au niveau du système nerveux central

Aux doses thérapeutiques normales : Elle n'a aucune action appréciable sur le système nerveux central, à l'exception de la stimulation des centres médullaires avec une légère augmentation de la vitesse de la respiration (Goullé *et al.*, 2004 ; Prasad, 2010).

Aux doses fortes : Il peut provoquer une excitation menant à l'agitation, à l'irritabilité, à la désorientation ou à des hallucinations (Prasad, 2010 ; Young et Olutoye, 2014).

Aux doses toxiques : Il conduit à une phase de paralysie et de coma puis à une dépression avec défaillance circulatoire et dépression respiratoire (Stéphan, 2002 ; Goullé *et al.*, 2004).

➤ Effets sur le système nerveux autonome

L'atropine provoque une bradycardie dans les faibles doses et une tachycardie dans les doses modérées à élevées (Prasad, 2010), elle produit une mydriase en paralysant les pupilles du sphincter innervées par les fibres cholinergiques (Prasad, 2010) et une cycloplégie consécutive à la perte de tonus des muscles ciliaires et une augmentation de la pression intraoculaire (Martel, 2012). Elle freine les différentes sécrétions, y compris les sécrétions sudorales, mais aux doses toxiques l'inhibition de la production de sueur provoque une fièvre importante « fièvre de l'atropine » (Katzung, 1996 ; Moulin, 1998 ; Bruneton, 2009).

Aux doses non-toxiques les effets tensionnels sont peu marqués, mais aux doses toxiques elle est hypotensive (Martel, 2012).

2-4 L'hyoscyamine

En 1833, L'hyoscyamine a été découvert par Geiger et Hesse dans la jusquiame, *Hyoscyamusniger et Hyoscyamusalbus* (Alexander *et al.*, 2008).

Elle est l'un des principaux composants des alcaloïdes la plus abondante et la plus répandue de *Datura stramonium*. L'hyoscyamine est une amine tertiaire naturelle antimuscarinique (Fig. 3) (Bryson, 1996), c'est l'isomère lévogyre de l'atropine (Peter, 1983).

La pharmacocinétique de l'hyoscyamine (l-hyoscyamine) et de l'atropine (dl-hyoscyamine) est généralement considérée comme similaire (Bryson, 1996).

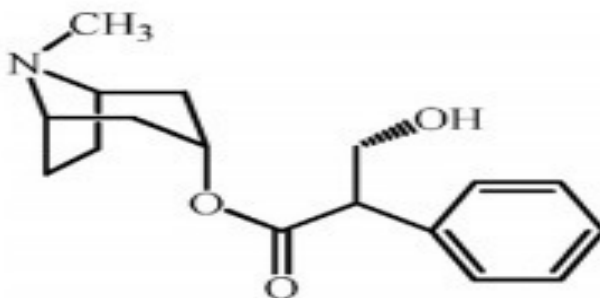


Figure. 3 : structure chimique de L'hyoscyamine (Cao *et al.*, 2015).

2-5 Scopolamine

L'hyoscine, mieux connue sous le nom de (-) - scopolamine, a été isolée pour la première fois à partir de *Scopolacarniolica* en 1881 (Alexander *et al.*, 2008). La scopolamine est l'ester du scopinol et de l'acide tropique (Dangoumau *et al.*, 2006). Sa 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 (Fig.4) (Goullé *et al.*, 2004).

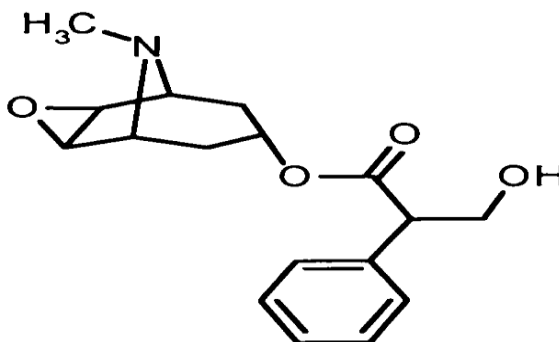


Figure. 4 : structure chimique de la scopolamine (Dangoumau *et al.*, 2006).

2-5-1 Propriétés physico-chimiques

- **Formule moléculaire :** $C_7H_{21}NO_4$ (Goullé *et al.*, 2004).
- **Poids moléculaire :** 303. 36 (Steenkamp *et al.*, 2004).
- **Couleur et état physique :** C'est une poudre blanche, basique, dont les sels sont hydrosolubles.
- **Solubilité :** soluble dans les solvants organiques et les graisses (Alexander *et al.*, 2008).

2-5-2 Mécanisme d'action

Elle a une action parasympholytique très similaire à celui de l'atropine (Grynkiewicz et Gadzikowska, 2008).

2-5-3 Pharmacocinétique de la scopolamine

Absorption : Elle est bien absorbée après l'application d'un timbre transdermique de scopolamine et l'administration oculaire (Sophie *et al*, 2014). Leur demi vie est environ huit heures (Hayman,1985)

Distribution : La distribution de la scopolamine n'est pas bien caractérisée, mais peut être liée de manière réversible aux protéines plasmatiques et est connue pour traverser la barrière placentaire et hémato-encéphalique.

Métabolisme : Elle est largement métabolisée au niveau du foie (Sophie *et al*, 2014).

Élimination : se fait par voie rénale, on trouve dans les urines 50% de la dose administré après huit heures, et 90% après la 27^{ème} heures (Vidal, 1996).

2-5-4 Effets pharmacologiques

Son action sur le SNC est beaucoup plus prononcée, avec une sédation à faibles doses et une possibilité de désorientation, inconscience et des hallucinations observées après des doses plus élevées (Gyermek, 1997 ; Grynkiewicz et Gadzikowska, 2008).

L'hyoscine est également un puissant supprimeur de la sécrétion sudorale et était aussi plus puissant que l'atropine dans le blocage des sécrétions des voies respiratoires humaines (Gyermek, 1997). Il peut induire des effets secondaires comme la sécheresse de la bouche, des troubles de la vision et la somnolence (Dao, 2008).

3- Toxicité du *Datura stramonium* L.

Toutes les parties de la plante sont toxiques, bien que les graines contiennent les plus grandes quantités de toxines (Chan *et al.*, 2011), elle est toxique pour l'homme et les animaux. Généralement l'intoxication est liée à la distribution de foin, d'ensilage contaminé par la plante, pendant la saison sèche ou la fraîcheur de la plante, sa présence en zone rurale et périurbaine fait du *Datura* une plante d'accès facile à la consommation (Bouzidi *et al.*, 2001).

3-1 Les cas d'intoxication

- **Intoxication involontaire**

Habituellement, toutes les parties de la plante contiennent des alcaloïdes, qui peuvent conduire à un apport accidentel, à l'empoisonnement de personnes ou de bétail.

L'intoxication est parfois accidentelle notamment, chez les jeunes enfants qui ont ingéré l'herbe, surtout lorsqu'ils sont attirés par les capsules et les graines (Alexander *et al.*, 2008).

D'autres cas des intoxications accidentelles par *Datura stramonium* ont été rapportés :

- Intoxication à l'atropine après l'ingestion de miel contaminé (Bruneton, 2005).
- Chez les adolescents qui, par erreur, ont recueilli et consommé des feuilles de *Datura* sous forme des feuilles de rhubarbe (Forno et Terry, 1998).
- Les graines sont parfois accidentellement mouluées avec des graines de maïs ou de soja, destinées à l'alimentation des animaux (Bouzidi *et al.*, 2001).

- **Intoxication volontaire**

Chez l'adulte, l'intoxication est le plus souvent volontaire à visée suicidaire ou hallucinatoire dans un contexte toxicomane, festif ou récréatif (Rachid *et al.*, 2013).

3-2 Doses toxiques de *Datura stramonium*

La dose toxique chez l'enfant est de 2 à 5 g de graines. La dose létale de l'adulte est de 10 à 12 g de graines (Martel, 2012).

3-3 Les symptômes

Les premiers signes et symptômes apparaissent généralement entre 1 et 4 h après l'ingestion et peuvent persister pendant 24 à 48 h (López *et al.*, 2002).

Les symptômes typiques de l'intoxication par *Datura* sont ceux de l'atropine : sécheresse cutanée et muqueuse, mydriase, tachycardie, rétention urinaire et troubles neurologiques avec altération de la mémoire à court terme, désorientation, confusion, hallucinations, convulsions et coma. Dans les cas sévères, une insuffisance respiratoire et un collapsus cardiovasculaire ont été rapportés (Kakkar *et al.*, 2015).

3-4 Diagnostic

Il est clinique et souvent mal connu. Les faibles concentrations plasmatiques et la courte demi-vie d'élimination des alcaloïdes peuvent retarder le diagnostic si leur recherche et leur quantification par une méthode suffisamment sensible n'étaient pas prescrites et si les prélèvements sanguins et urinaires n'ont pas été faits précocement (Bodeau *et al.*, 2015).

3-5 Traitement

Le traitement est symptomatique et se conduit en milieu hospitalier en raison du risque auto- ou hétéroagressif (Montcriol *et al.*, 2007). Un lavage gastrique ou vomissements induits par le sirop d'ipéca doivent être faits chez les patients présentant des symptômes prononcés.

Des médicaments, principalement des benzodiazépines, doivent être administrés en cas d'agitation sévère et de convulsions (Montcriol *et al.*, 2007 ; Diker *et al.*, 2007).

- Un antidote peut être utilisé dans les cas d'intoxication grave. Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'activité des cholinestérasés : 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).

4- Le Foie

Le foie est un grand organe parenchymateux constitué de plusieurs lobes (Fig.5) (Khanorkar, 2011). Il est suspendu juste sous le diaphragme (Alloni, 2011). Le foie de la souris est constitué des mêmes lobes que le foie du rat, mais la seule différence est la présence de la vésicule biliaire chez la souris.

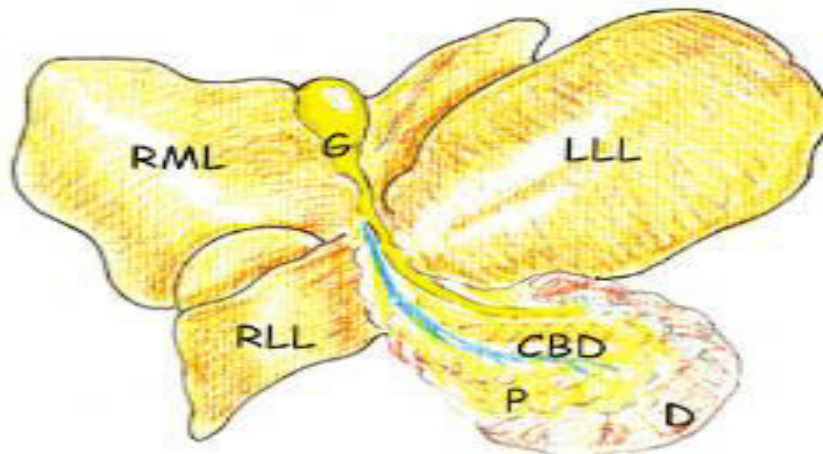


Figure. 5 : foie de souris (Ruberte *et al.*, 2017).

RML : lobe moyen droit ; **G :** vésicule biliaire ; **LLL :** lobe latéral gauche ; **RLL:** lobe latéral droit ; **P:** pancréas; **D:** Duodénum; **CBD:** Canal cholédoque.

Le foie reçoit un apport sanguin double, le sang oxygéné atteint le foie via l'artère hépatique et le sang du tractus gastro-intestinal arrive à travers la veine porte (Ruberte *et al.*, 2017) qui débouchent dans les sinusoides, ces derniers communiquent principalement avec les veines centrales qui à leur tour sont les affluents de la veine hépatique (Hollander *et al.*, 1987).

Le foie est composé de nombreuses cellules. Les plus importantes d'entre eux sont les cellules endothéliales, les cellules Kupffer, étoilées et les hépatocytes (Ruberte *et al.*, 2017).

Ces dernières sont les principaux types de cellules résidant dans le foie, soient responsable de la plupart des fonctions hépatiques de l'organisme et représentent environ 80% du poids du foie (Orland, 2013) et environ de 50% des cellules du foie (Ruberte *et al.*, 2017).

4-1 Fonctions hépatiques

Le foie a diverses fonctions liées à sa taille et sa structure unique (Ruberte *et al.*, 2017). Il joue un rôle important dans le métabolisme des protéines, des hydrates de carbone et des lipides (Rouas, 2010), il assure également un rôle essentiel dans l'élimination des déchets endogènes (la bilirubine) et la dégradation des xénobiotiques, médicaments et toxiques (Viala et Botta, 2007). Cette importante fonction de détoxification s'effectue en deux phases par les cellules parenchymateuses du foie qui sont équipées par un arsenal enzymatique très important :

Les enzymes de phase I, dites de fonctionnalisation, dont les plus importants sont les cytochromes P450 qui induisent une oxydation, une réduction ou une hydrolyse du composé lipophiles pour créer habituellement un composé plus hydrosoluble et facilite les réactions ultérieures (Stellman, 2000 ; Rouas, 2010).

À la suite du processus métabolique de phase I, les substrats peuvent être soit excrétés directement dans les urines ou dans la bile, soit conjugués avec des composés endogènes (le glutathion, les acide glucuronique, méthyl...) et subir ainsi une réaction de phase II (Rouas, 2010), dites de conjugaison, cette réaction se caractérise par une augmentation de l'hydrosolubilité (Stellman, 2000). Le conjugué nouvellement peut donc être excrété plus facilement par les reins ou dans la lumière intestinale par l'excrétion de la bile (Ginès *et al.*, 2010) (Fig.6).

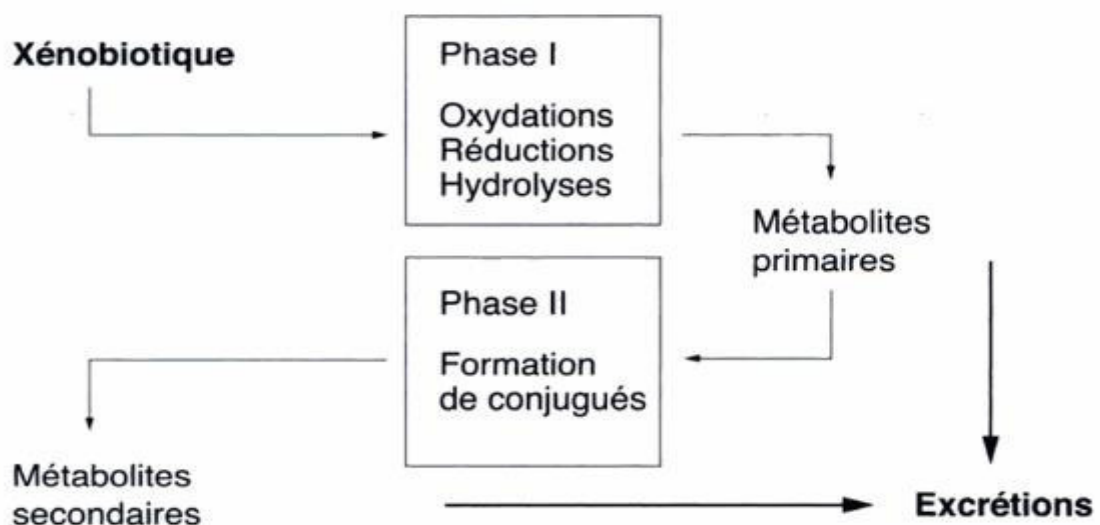


Figure. 6 : schéma général du métabolisme de phase I et phase II (lepoittevin, 2004).

4-2 Les marqueurs biochimiques de la fonction hépatique

- **Enzymes Non spécifiques**

- L'aspartate aminotransférase (AST ou ASAT) : appelée TGO pour transaminase glutamique oxaloacétate (Durand, 2011), est une enzyme importante dans le métabolisme des acides aminés. Il existe deux formes d'isoenzymes différentes, la forme mitochondriale et cytoplasmique (Gowda *et al.*, 2009). Il se trouve dans le foie, le cœur, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau et le pancréas (Durand, 2011 ; Jerold, 2013).

- Phosphatase alcaline (ALP) est une phosphomonoester hydrolase non spécifique. Elle est présente dans l'intestin grêle, les tubules contournés proximaux des reins, des os, du foie et du placenta. Il effectue le transport des lipides dans l'intestin et la calcification dans l'os (Brocklehurst, 1988 ; Jerold, 2013).

- Lactate déshydrogénase (LDH)

- Isocitrate déshydrogénase (ICD).

- **Enzymes spécifiques**

- Alanine aminotransférase (ALT ou ALAT) anciennement transaminase glutamique pyruvique (TGP) qui catalyse le transfert du groupement amine de l'alanine sur le pyruvate. Il se trouve avec grande concentration dans le foie par rapport à d'autres tissus du corps. Il est purement cytoplasmique catalysant la réaction de transamination (Mauro *et al.*, 2006).

- Gamma-glutamyltransferase (GGT)

- Sorbitol déshydrogénase (SDH)

- Glutamate déshydrogénase (GDH)

- Arginase (ARG).

Chapitre II
Partie pratique

1-Matériel et méthodes

1-1 Matériel végétal

La plante *Datura stramonium* est récoltée en automne au mois de septembre, période de floraison et de maturation des fruits de la plante, aux abords des cultures maraîchères dans la région de Belimour, situé à 15 km Sud-Est de la ville de Bordj Bou Arreridj (Fig. 7).



Figure.7 : La plante *Datura stramonium* L.

Les graines sont utilisées comme support pour les essais biologiques à cause de leur forte concentration en alcaloïdes.

Les graines retirées manuellement des capsules des fruits, sont séchées au laboratoire, à température ambiante, à l'abri du soleil (Fig. 8), elles sont purifiées de toutes les impuretés ensuite stockées dans récipients hermétiques avant l'utilisation.



Figure. 8 : Les graines de la plante *Datura stramonium* L.

1-1-1 Extraction des alcaloïdes tropaniques totaux

L'extraction des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium* est faite à partir des graines qui sont habituellement l'organe privilégié dans l'étude des alcaloïdes tropanique pour leur forte concentration en ce type de métabolites, ces derniers sont obtenus par une extraction liquide-liquide, basée sur la différence de solubilité des alcaloïdes en milieu acide et alcalin (Bruneton, 1999). Les étapes de l'extraction liquide-liquide des alcaloïdes tropaniques sont les suivantes :

Une quantité de 50 g de graines sèches de la plante, sont finement broyées par un broyeur électrique. La poudre obtenue est délipidée par 250 ml d'éther de pétrole par macération et sous agitation électrique, à température ambiante pendant 24heures.

Après filtration, le marc (graines moulues débarrassées de la matière grasse) est alcalinisé par une solution 40 ml d'ammoniaque (0.5N) pendant 24 heures 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 (Fig. 9). 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 5 cycles sont nécessaires pour un épuisement total des graines).

A l'issue de cette opération, l'extrait brut est passé à la purification par un épuisement trois fois successives par une solution de 150ml d'acide sulfurique (0.5N) pour chaque volume, les trois fractions sont reprises dans une ampoule à décantation, alcalinisées jusqu'à pH 9 par ajout de quelques ml d'ammoniaque (0.5N).

Nous épuisons ensuite trois fois la solution par 150ml de chloroforme, en agitant doucement l'ampoule à chaque fois.

Nous récupérons les trois fractions organiques dans un erlen Mayer, qui seront déshydratées par filtration sur papier filtre soutenant du sulfate de sodium anhydre. L'extrait recueilli dans un bêcher taré est évaporé à sec sur plaque chauffante. Après refroidissement, nous pesons à nouveau le bêcher. Le résidu sec représente les alcaloïdes totaux (Fig. 10).



Figure. 9 : Extracteur de Soxhlet utilisé.

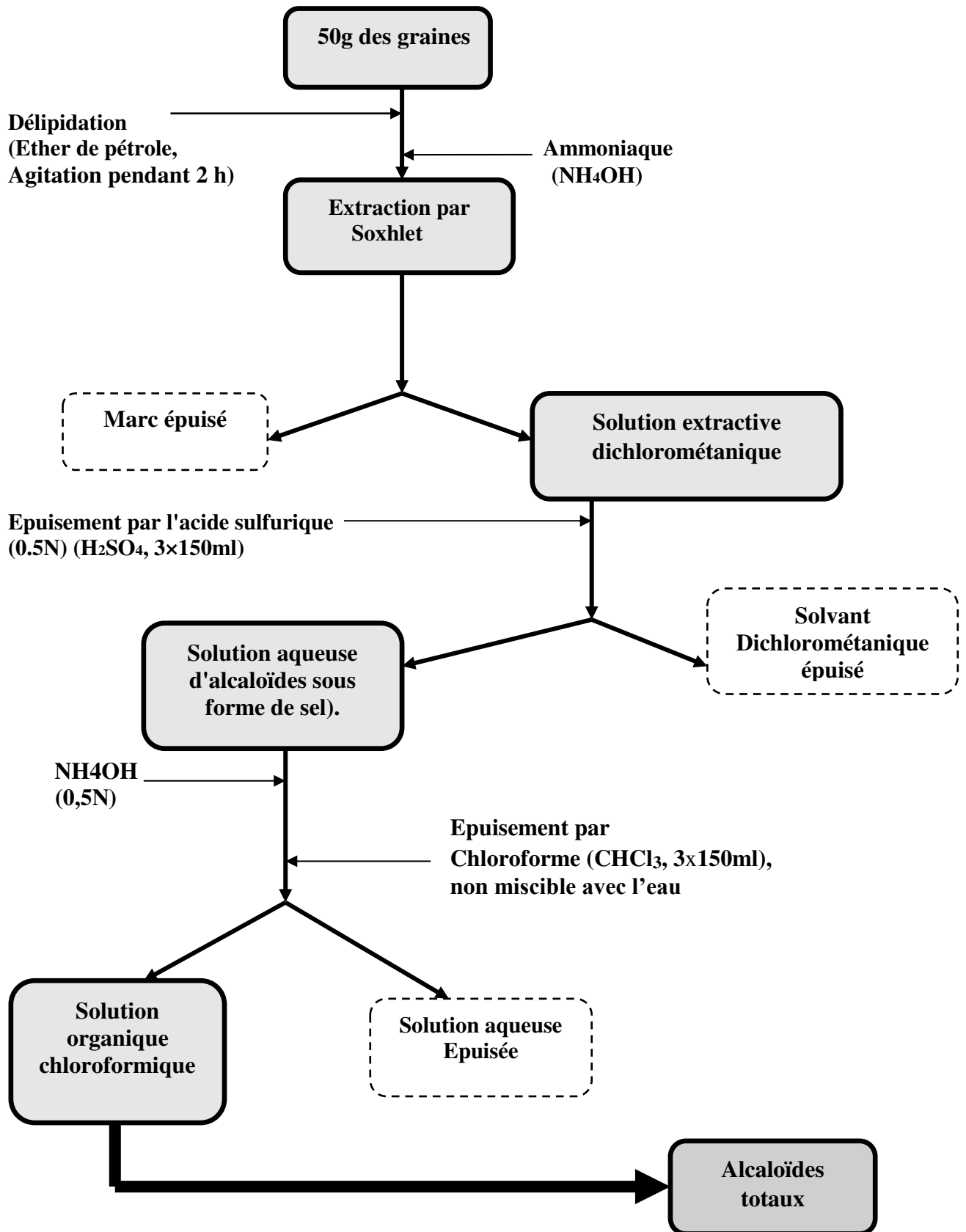


Figure. 10 : Extraction des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium L* (Bruneton, 1999).

1-2 Matériel animal

Nous avons utilisé dans le cadre de cette étude des souris femelles *Mus Musculus* (Tableau IV). D'un poids corporel compris entre 30 et 40g, fournies par les laboratoires de l'institut Pasteur d'Alger.

Tableau IV : Systématique de *Mus Musculus*.

Règne	Animalia (Bowdich,2010)
Embranchement	Chordata (Vanderlip,2011)
Classe	Mammalia (Vanderlip,2011)
Ordre	Rodentia (Vanderlip,2011)
Famille	Muridae (Vanderlip,2011)
Genre	<i>Mus</i> (Vanderlip,2011)
Espèce	<i>Mus Musculus L</i> (Bowdich,2010)

Les animaux sont hébergés dans des cages en plastique transparentes d'une longueur de 55 cm, d'une largeur de 33cm et d'une hauteur de 19cm. Ils sont soumis pendant 12 jours à une période d'adaptation où ils ont été disposés d'eau de source et d'une alimentation standard *ad libitum* (Croquettes, Ets ONAB El Kseur, Béjaia), cependant La litière utilisée est la sciure renouvelée trois fois par semaine pour assurer le bon état hygiénique des animaux (Fig. 11).



Figure. 11 : Image originale des cages hébergeant les souris.

1-2-1 Evaluation de la toxicité aiguë de l'extrait des alcaloïdes totaux de *Datura stramonium*

L'expérience est réalisée sur 21 souris, Après une période d'habituation, les souris sont pesées, identifiées par une marque sur la queue, et ont été réparties au hasard en 3 groupes de 7. 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*.

Les doses utilisées dans la présente étude, ont été choisies en référence à la dose létale (304.4 mg/Kg) rapportée par Benouadah *et al.*, (2016), au cours de leur étude sur la toxicité aiguë et subaiguë des alcaloïdes de *Datura stramonium* chez les souris.

Les animaux sont privés de nourriture 12 heures avant l'essai et ils sont pesés juste avant le traitement par injection de l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium*.

Un lot témoin : Contenant sept souris recevant des injections d'eau physiologique (0.9% solution de NaCl) par voie intra-péritonéale.

Deux lots traités : Contenant 14 souris, recevant des injections par voie intra-péritonéale à deux différentes doses d'extrait des graines du *datura stramonium*, solubilisés dans 600 µl d'éthanol, ensuite dilué dans de l'eau physiologique (Fig. 12).

- Traité 1 : sept souris, ont reçu la dose de 1/4 de la DL₅₀.
- Traité 2 : sept souris, ont reçu la dose de 1/3 de la DL₅₀.

Avant et après chaque injection des alcaloïdes totaux, Le comportement et les symptômes cliniques des animaux sont notés pendant les trois premières heures et le premier jour.



Figure. 12 : le traitement d'une souris par injection intrapéritonéale.

1-2-1-1 Prélèvement des échantillons

1-2-1-1-1 Prélèvement sanguin

Après 24 heures et à l'aide d'une solution d'éther Diéthylique, les trois groupes des souris ont été anesthésiés, puis un prélèvement sanguin est effectué par ponction cardiaque.

Le sang a été collecté dans des tubes héparinés pour les paramètres biochimiques (hépatique) pour chaque animal, les tubes sont centrifugés à 3000 tours/min pendant 2 minutes (Fig.13), ensuite le surnageant (plasma) est récupéré pour quantifier quelques paramètres biochimiques.

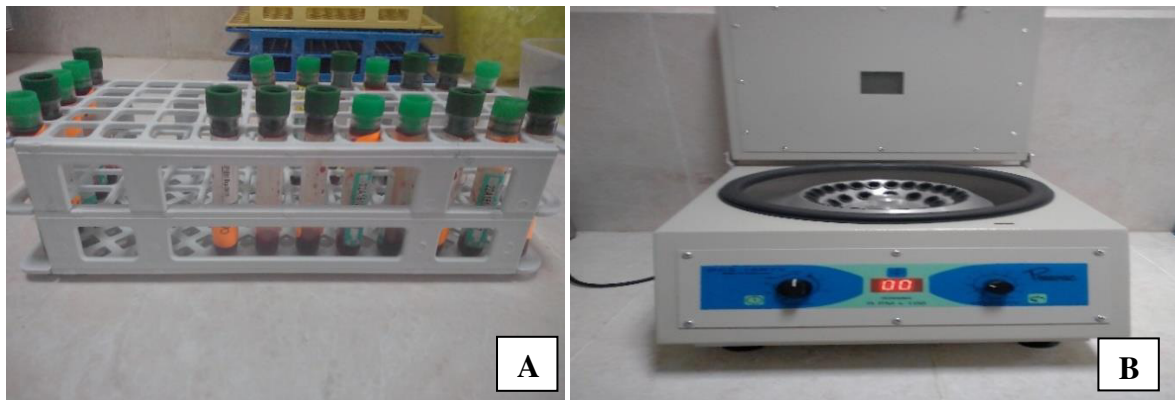


Figure. 13 : Image montrant quelques matériels utilisés dans le prélèvement. **A.** Les tubes héparinés ; **B.** la centrifugeuse (DCS- 16RTV).

1-2-1-1-2 Prélèvement des organes des souris

Après le sacrifice des animaux et la dissection de l'abdomen, le foie, les reins ainsi que d'autres organes (le cœur, les poumons et les rates) sont prélevés, débarrassés de l'excès de graisse, rincés avec de l'eau physiologique (NaCl à 0.9%) (Fig.15), séchés avec du papier filtre puis pesés avec une microbalance pour la détermination de leurs poids relatifs. Ensuite tous ces organes sont conservés dans le formol à 10%, seul le foie est destiné à l'étude histologique.



Figure. 14: la dissection et le prélèvement d'organes des souris.

1-2-1-2 Dosage des paramètres biochimiques sériques

La quantification des paramètres biochimique aspartate aminotransférase (ASAT), Alanine aminotransférase (ALAT), Phosphatase Alcaline (PAL) a été réalisée sur l'automate de biochimie Diatron PICTUS 400 (Fig. 14). Les mesures sont effectuées à une longueur d'onde caractéristique pour chaque dosage. Le dosage des paramètres analysés est accompli par des kits « BIOLABO » et « Spinreact ».

Les quantifications des paramètres sériques sont réalisées au niveau de laboratoire d'analyse à la polyclinique de Zwaghi el-Said, Ras el oued.



Figure. 15 : Dosage des paramètres biochimique par l'automate de biochimie (Diatron PICTUS 400).

1-2-1-3 Etude histologique

Cette étude permet de vitrifier l'existence des modifications éventuelles dans la structure histologique du foie, après du traitement des souris par l'extrait des graines du *Datura stramonium* pendant les 24heures.

La réalisation des coupes histologiques a été effectuée au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques à l'Hôpital de Bouzidi Lakhdher Bordj Bou Arreridj.

Les échantillons utilisés sont soumis préalablement à différentes étapes qui sont :

a- la Fixation

Les foies précédemment prélevés, ont été fixés dans le formol à 10% pendant une durée de 10 jours pour permettre l'immobilisation et la fixation des structures et constituants cellulaires.

Les foies ont été par la suite découpés transversalement puis déposés dans des cassettes histologiques marquées puis plongées dans le fixateur (Fig. 16).

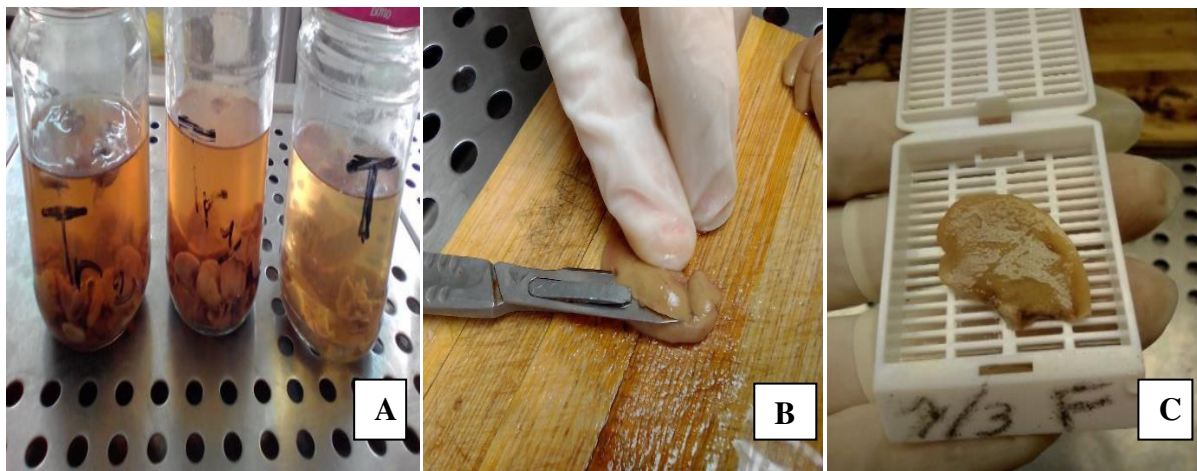


Figure. 16 : Image montrant l'étape de fixation et de découpage. **A.** La fixation des échantillons dans le formol 10% ; **B.C.** Un foie découpé transversalement et mis dans une cassette.

b- La déshydratation

Après fixation, La déshydratation est une étape cruciale pour une bonne coupe histologique par immersion dans des bains d'alcool de degrés croissants. Chaque bain dure 1h 30min.

c- La clarification

Cette opération s'effectue après la déshydratation, a une durée d'une 1h 30min pour chaque bain contenant de l'xylène pour éliminer toute trace d'alcool dans l'échantillon.

d- L'inclusion

Les échantillons sont placés dans deux bains successifs de paraffine de 1h 30min chacun à une température de 60°C (l'opération est automatisée à l'aide d'un automate LEICA TP 1020), puis coulée dans des moules métalliques, en suite des moules en plastique seront fixés dessus et le volume sera complété avec de la paraffine puis mis au congélateur.

Après refroidissement, le bloc solide de paraffine contenant le tissu est dégrossé puis coupé à l'aide d'un microtome permettant de réaliser des coupes de 4 µm d'épaisseur. La coupe est déposée et collée sur une lame en verre puis on la laisse sécher pendant une heure à 60°C (Fig. 17).

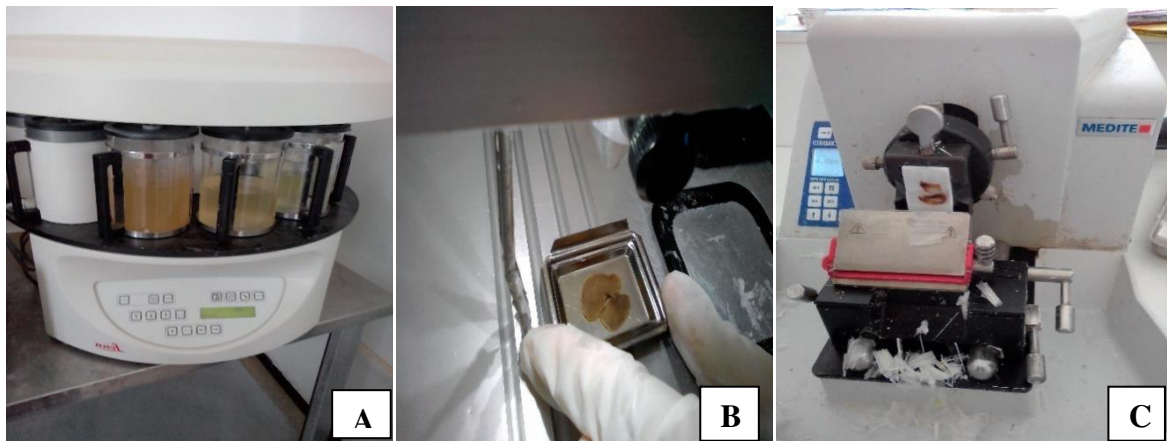


Figure. 17 : Images montrant respectivement l'étape de la déshydratation (A), l'enrobage des échantillons (B) et de la réalisation des coupes au microtome (LEICA TP 1020) (C).

e- La coloration

Cette étape permet de mettre en évidence la morphologie cellulaire et tissulaire, les lames sont lancées dans un appareil contenant 8 bacs de xylène (déparaffinage), 4 bacs d'alcool (hydratation), 1 bac d'eau (rinçage), 1 bac d'hématoxylin (coloration des noyaux en bleue), 1 bac d'eau (rinçage), 1 bac d'éosine (coloration du cytoplasme en rose), 2 bacs d'eau (rinçage), 3 bacs d'alcool (déshydratation) et 3 bacs dexylène (l'éclaircissement). Dans chaque bac les lames restent 2 minutes.

f- Le montage

La dernière étape de l'histologie est le montage, se fait à l'aide de l'Eukit placé entre lame et lamelle qui sont par la suite séché à l'aire libre (Fig.18).

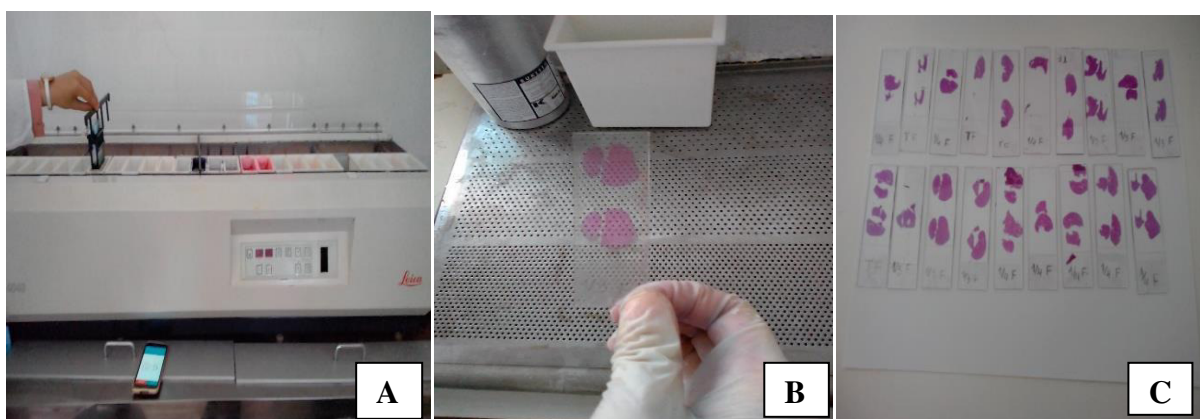


Figure. 18 : Image originale récapitulant l'étape de coloration et celle du montage.

A. l'étape de coloration ; **B.** L'application de l'Eukit sur une lamelle ; **C.** Les lames prêtes pour l'observation microscopique.

g- L'étude microscopique

La visualisation microscopique est réalisée à l'aide d'un microscope optique << OPTIKA B-500Ti- 5>>, qui nous a permis d'obtenir des photos de différents prélèvements, en utilisant les grossissements GX40, GX20, GX10 et GX4.

1-3 Analyses statistiques

Les valeurs sont en général exprimées en moyenne \pm SEM. Les résultats des différents tests sont analysés par le test de Student pour les comparaisons simples. Les valeurs de $p \leq 0.05$ sont considérées statistiquement significatives. La comparaison des moyennes est déterminée grâce au logiciel « Graphpad Prism » version 5.0.

Résultats et discussion

2- Résultats et discussion

2-1 Extraction

L'extraction liquide-liquide des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* réalisée avec un appareil de Soxhlet, nous a permis d'obtenir un extrait de couleur jaune brunâtre avec un rendement d'extraction d'environ $0.042 \pm 0.02g$ qui représente 0.085%, ce qui montre que cette méthode d'extraction donne un faible rendement. Ce dernier est comparable avec celui de Bouzidi *et al.*, (2011) et de Allouni (2011), et inférieure à celui de Ghadjati (2014).

La variété dans les résultats est probablement due à l'effet des facteurs intrinsèques de la plante (les propriétés génétiques des graines, le stade de développement), aux conditions de l'environnement (le sol, la lumière, la pluviométrie), l'origine de la plante (Yankoulov, 1979), la période de la récolte (Desachy *et al.*, 1997), les conditions de stockage, aux solvants utilisés ainsi qu'aux méthodes d'extraction appliquées.

2-2 Toxicité aiguë chez les souris

Le comportement, les symptômes cliniques, la variation du poids corporel et du poids relatif des organes ainsi que les résultats de l'étude biochimique et histologique ont permis de mettre en évidence les conséquences d'un traitement intra-péritonéal d'un extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* sur des souris femelles pendant 24heures.

➤ L'effet de l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* sur le comportement

Juste après l'injection des souris, on a remarqué les signes cliniques suivants : Rythme cardiaque accéléré, perte d'équilibre, diminution de la mobilité, poils piqués, agitation, convulsion, faiblesse et une difficulté respiratoire, ces signes sont plus marqués chez les souris traitées avec la dose 1/3 de la DL₅₀.

L'apparition relativement rapide de ces symptômes est probablement due à la rapidité d'absorption des alcaloïdes du *Datura stramonium* (Hardaman *et al.*, 1998), incluant une tachycardie peut être due à un blocage du récepteur muscarinique M2 qui conduit à supprimer le tonus vagal (Prasad, 2010 ; Goullé *et al.*, 2004 ; Stéphan, 2002 ; Kenneth, 2001), des convulsions, des fortes agitations et une difficulté respiratoire en atteignant le système nerveux central (Goullé *et al.*, 2004).

Les symptomatologies observées chez les souris sont similaires à celles observées chez les chiens empoisonnés accidentellement par les graines du *datura stramonium* dans

L'étude de Tostes (2002), et chez les jeunes adultes et les adolescents dans les études menées par, Desachy *et al* (1997), Djibo et Bouzou (2000), Marc *et al.*, (2007), Vearrier et Greenberg (2010) et Bouziri *et al.*, (2011). Par contre, les études de Bouzidi *et al.*, (2011) et Mahdeb *et al.*, (2012) ne montrent aucun symptôme toxique chez les rats traités dans les mêmes conditions.

Après 25min, les souris redeviennent normales avec disparition de tous signes et elles ont un comportement semblable à celui des souris du groupe contrôle, ceci est dû probablement à la grande capacité des souris de métaboliser (éliminer) les alcaloïdes (Hardman *et al.*, 1998) ou de rendre inoffensive ces substances.

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

Le suivi de la variation du poids corporel des souris au cours de l'expérience de toxicité aiguë n'a montré aucun changement statistiquement significatif du poids des groupes traités par rapport au témoin ($P > 0.05$) (Tableau. IV), ce qui montre que les alcaloïdes tropaniques n'ont pas un effet sur l'évolution pondérale.

Les résultats obtenus sont compatibles avec ceux de Mahdeb *et al.*, (2012) sur des rates traitées dans les conditions de la toxicité aiguë par les alcaloïdes totaux (100 mg/kg) du *Datura stramonium* L, des résultats semblables sont rapportés par Gidado *et al.*, (2007), étude de toxicité sur des rats traités par l'extrait des feuilles du *Datura stramonium* L, et concordance avec les résultats de Dugan *et al.*, (1989), étude faite sur des rats mâles ayant un régime alimentaire associé à des graines de *Datura stramonium* pendant 90 jours.

Tableau V : Le poids corporel des souris témoins et traités par la dose de 76.1 mg/kg et 101.46 mg/kg pendant 24heures.

Paramètres	Groupes expérimentaux		
	Témoin	Traités par la dose 76.1mg/Kg	Traités par la dose 101.46mg/Kg
0 heures	35.40 ± 1.16	34.88 ± 0.97	36.5 ± 1.23
24heures	34.4 ± 1.66	34.00 ± 1.00	35.71 ± 1.04

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± SEM.

La masse relative des organes informe sur l'évolution de l'organe par rapport à celle de l'organisme et un bon paramètre indiquant si l'organe a été ciblé par une drogue ou non.

Après l'examen macroscopique, on n'a constaté aucun changement morphologique dans les organes des souris traitées, comparés aux témoins.

L'étude de la masse relative des différents organes des souris témoins et traitées par l'extrait des alcaloïdes totaux des graines de *datura stramonium* n'a enregistré aucune différence significative dans la masse relative des reins, cœur, rate et poumon quelque soit la dose (Fig.19. 20. 21. 22), ce qui suggère l'adaptation de ces organes aux alcaloïdes. Ce résultat est compatible avec celui de Mahdeb *et al.*, (2012) sur les rates.

Cependant, On a noté une diminution significative de la masse relative du foie chez les animaux traités par rapport à celles du groupe témoin (Fig. 23). Ce résultat concorde avec l'étude de Kara (2002), Bouzidi *et al.*, (2011) et Mahdeb *et al.*, (2012) chez des rats dans les conditions de la toxicité aigüe.

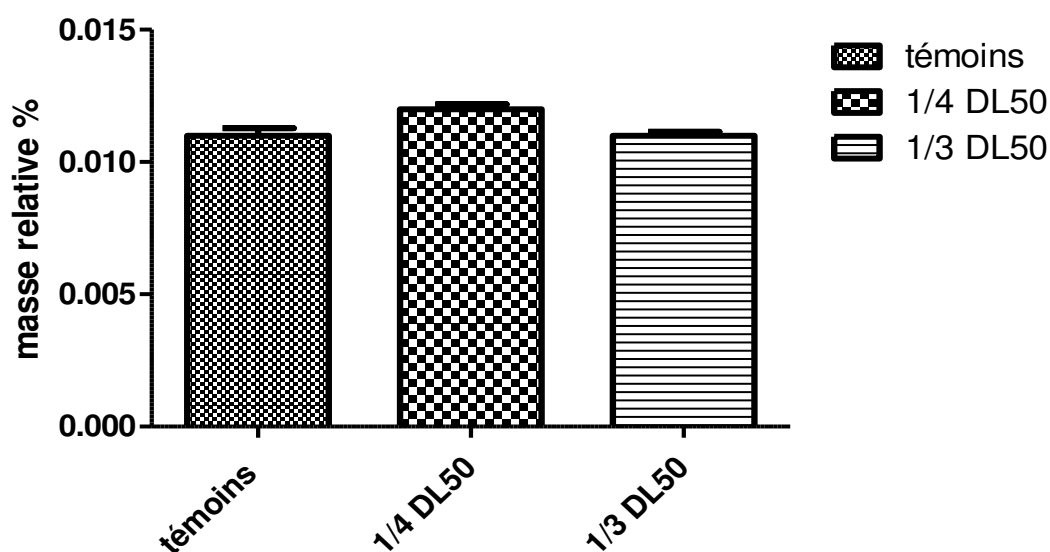


Figure. 19 : Masses relatives des reins des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL₅₀ et 1/3 DL₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aigüe. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM. P < 0.05.

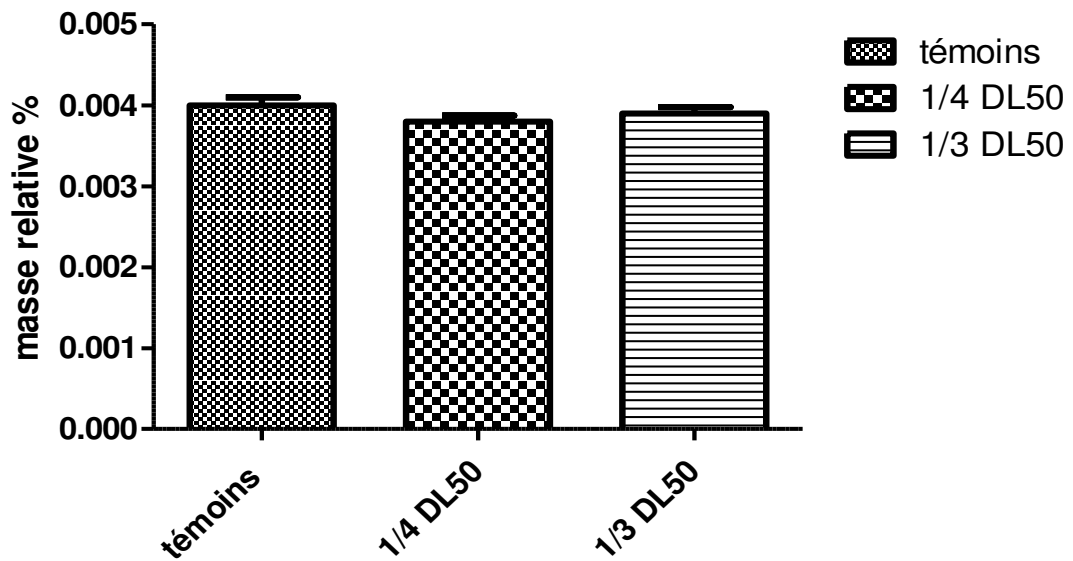


Figure. 20 : Masses relatives des cœurs des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL₅₀ et 1/3 DL₅₀ d’alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aiguë. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM. P < 0.05.

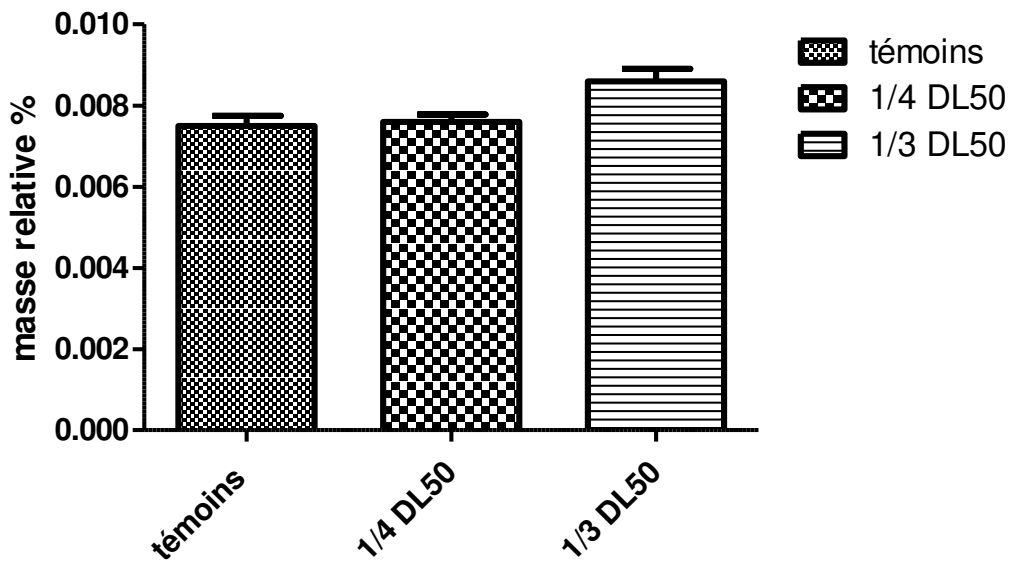


Figure. 21 : Masses relatives des poumons des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL₅₀ et 1/3 DL₅₀ d’alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. par simple application et par voie IP et sacrifiés après 24heures. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM. P < 0.05.

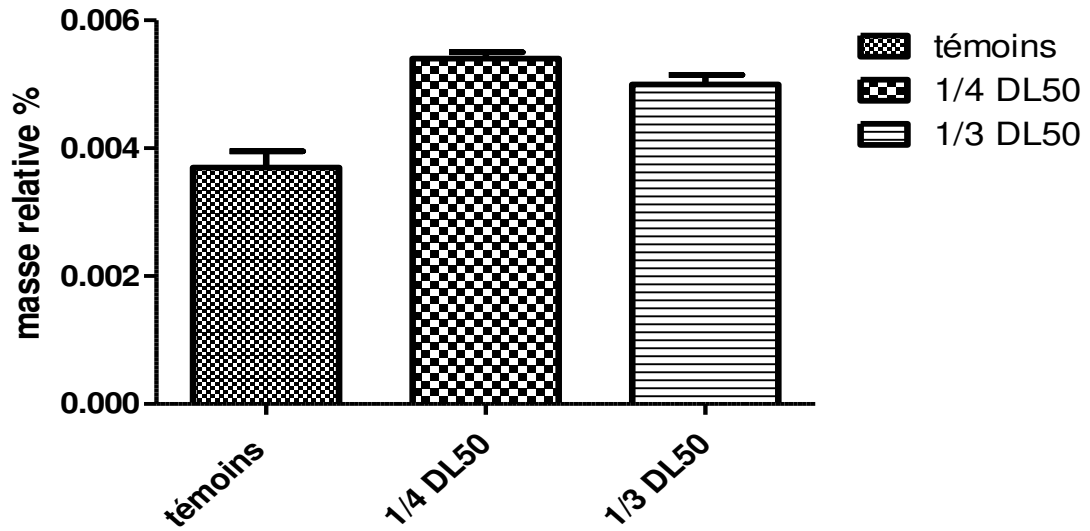


Figure. 22 : Masses relatives des rates des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL₅₀ et 1/3 DL₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aigüe. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM. P < 0.05.

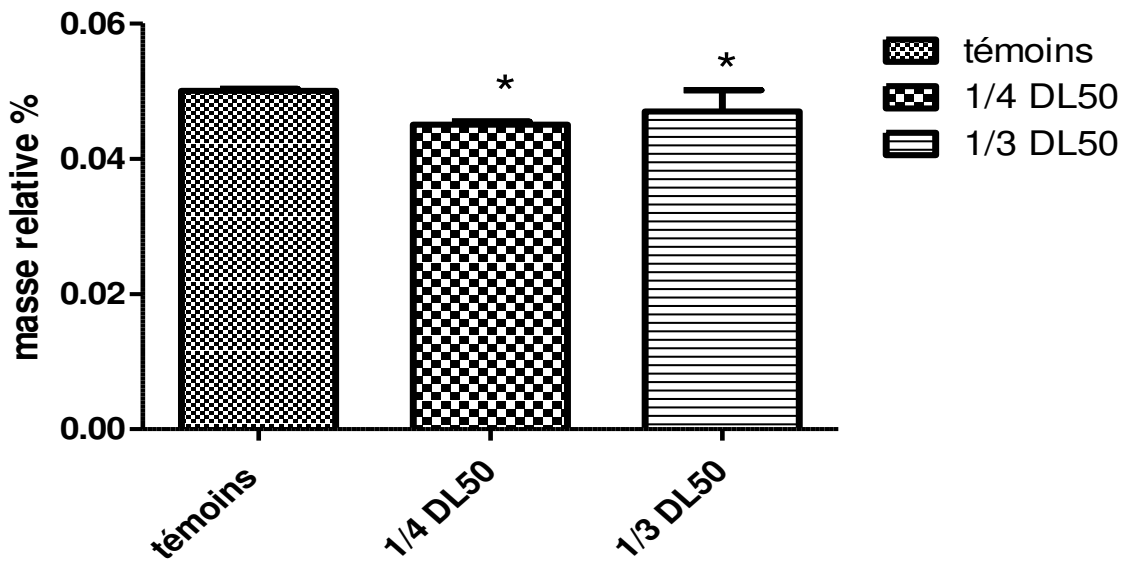


Figure. 23 : Masses relatives des foies des souris témoins et traités avec la dose de 1/4 DL₅₀ et 1/3 DL₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aigüe. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM. * significativement différent, P < 0.05.

2-2-1 Etude des paramètres biochimiques

Les paramètres biochimiques de l'évaluation de la fonction hépatique (PAL, ASAT et ALAT) des souris témoins et traitées dans les conditions de la toxicité aiguë par les doses de 1/4 et 1/3 de la DL₅₀ des alcaloïdes totaux des graines de *Datura Stramonium* sont présentés dans les figures ci-dessous (Fig. 24. 25. 26).

Le dosage des paramètres biochimiques hépatiques à savoir la phosphatase alcaline (ALP) et les transaminases ASAT et ALAT a permis d'avoir les résultats suivants :

Une augmentation significative des transaminases et des phosphatases alcalines est observée chez les différents groupes de souris traitées quelque soit la dose des alcaloïdes totaux testée (1/4 DL₅₀, 1/3 DL₅₀) comparativement au groupe témoin. Cette augmentation est plus importante quand la dose augmente.

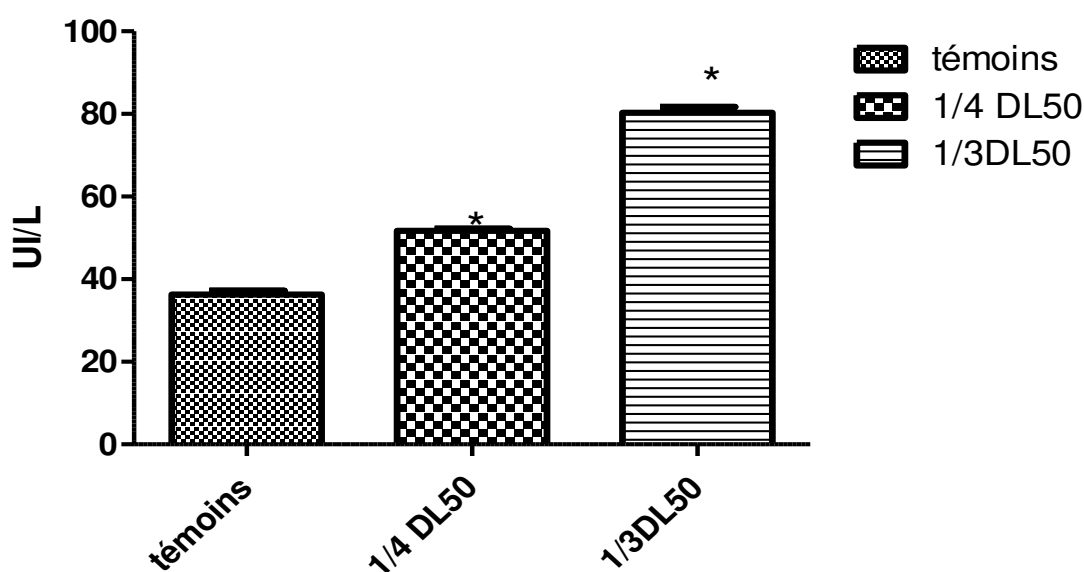


Figure. 24 : Taux sériques de «ALAT» des souris témoins et traitées avec la dose de 1/4 DL₅₀ et 1/3 DL₅₀ d'alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aiguë. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. * significativement différent, P < 0.05.

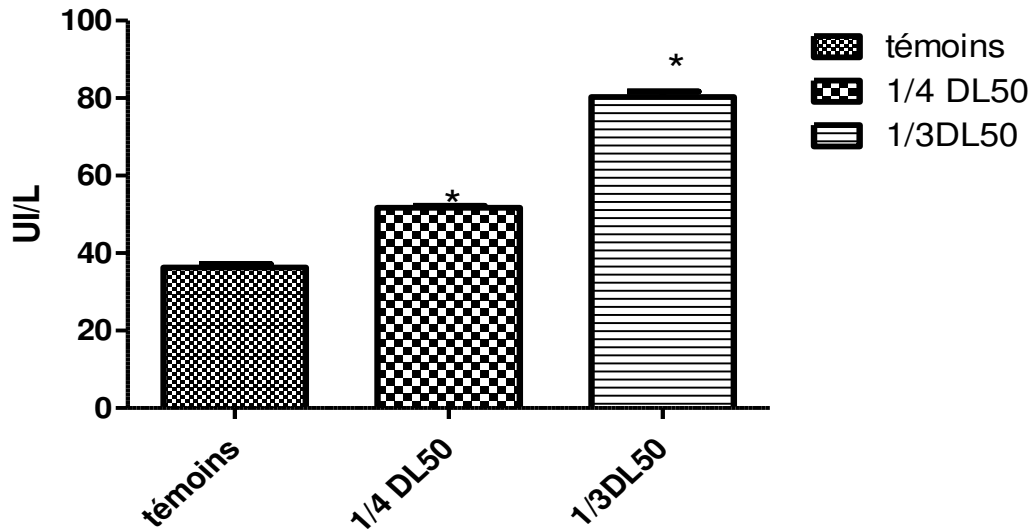


Figure. 25 : Taux sériques de «ASAT» des souris témoins et traitées avec la dose de 1/4 DL₅₀ et 1/3 DL₅₀ d’alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aigüe. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. * significativement différent, $P < 0.05$.

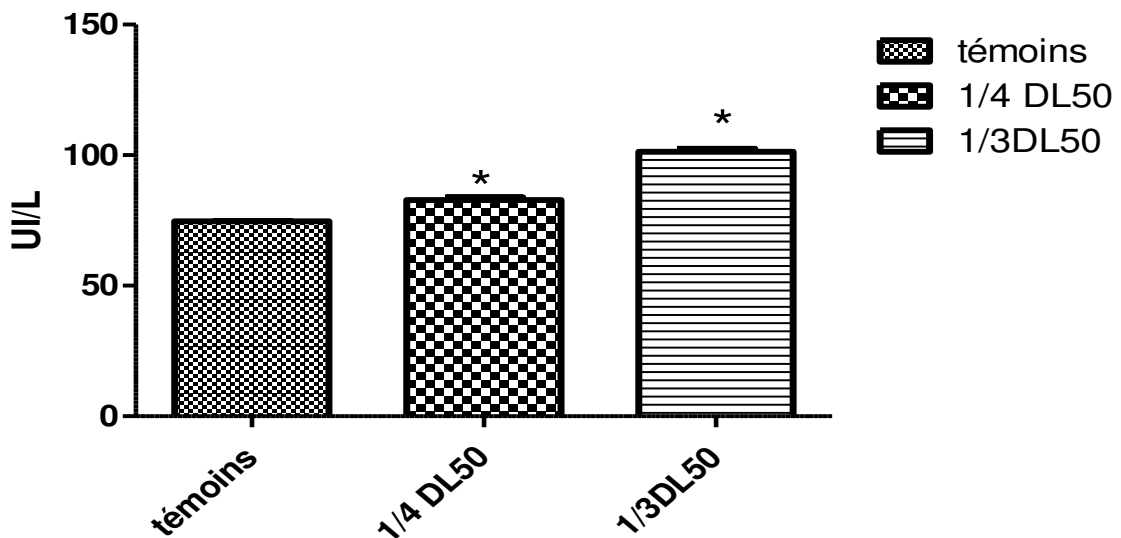


Figure. 26 : Taux sériques de «PAL» des souris témoins et traitées avec la dose de 1/4 DL₅₀ et 1/3 DL₅₀ d’alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L. par simple application et par voie IP et dans les conditions de la toxicité aigüe. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. * significativement différent, $P < 0.05$.

Le foie, connu pour être un organe clé dans le métabolisme et la détoxification des xénobiotiques, est vulnérable aux dommages induits par une grande variété de produits chimiques (Bouzidi *et al.*, 2011). Les cellules du foie contiennent une grande quantité d'enzymes (Singh *et al.*, 1998), ces derniers se trouvent normalement dans le sérum en faible quantité et à des taux bien déterminés.

Les transaminases (AST et ALT) et Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes bien connues utilisées comme de bons indicateurs de la fonction hépatique et comme biomarqueurs prédisant une toxicité possible (Hatayama, 2011 ; Morales, 2014). ASAT est une enzyme cytoplasmique et mitochondriale qui est plus abondante au niveau de foie, des muscles cardiaques, rein et cerveau (Gowda *et al.*, 2009 ; Gad *et al.*, 2013). Cependant, ALAT est une enzyme purement cytoplasmique et plus active dans le foie (Mauro *et al.*, 2006), l'activité d'ALAT est plus spécifique du foie que l'ASAT. L'augmentation du taux de ces deux enzymes dans le sang reflète le dysfonctionnement structurel et fonctionnel de la membrane hépatocellulaire ou de la rupture des cellules, ainsi que cette élévation peut être considérée comme un premier signe de lésion hépatique probablement due à la modification de la perméabilité de la membrane cellulaire conduisant à l'excrétion des enzymes dans la circulation sanguine (Singh *et al.*, 1998 ; Karaa et Labayle, 2008 ; Mukinda *et al.*, 2010), et peut indiquer des dommages au foie associés à une réflexion de la toxicité hépatique (Morales, 2014).

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes présentes en grandes quantités dans le foie et les os (Brocklehurst, 1988 ; Jerold, 2013) et souvent utilisé pour évaluer l'intégrité de la membrane plasmique du foie (Muhammad *et al.*, 2016). L'augmentation de son taux sérique est une indication d'une lésion hépatocellulaire et d'une obstruction des voies biliaires (Udem *et al.*, 2009).

L'élévation observée dans les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et PLA) en réponse aux alcaloïdes totaux est en accord avec les travaux rapportés par Kara (2002) chez les rats, El dirdiri *et al.*, (1981) chez des ovins et des caprins contaminés par la plante.

Des résultats similaires, montrent une augmentation significative de la ASAT au premier jour, ont été trouvés par Mahdeb *et al.*, (2012) chez les rates traitées par la dose 100mg/Kg et par Bouzidi *et al* (2014) lorsqu'ils les ont traitées par la dose 120mg/Kg de la DL₅₀.

2-2-2 Etude histopathologique

Les coupes histologiques des foies des souris du groupe témoin et ceux du groupe traité aux alcaloïdes totaux ont été observées dans le but de mettre en évidence les éventuels changements provoqués par ce traitement.

L'observation microscopique du foie des souris témoins a révélé un aspect normal sans modification hépatique, avec des hépatocytes de forme polygonales habituelle (Fig. 27) ce qui confirme que les souris sont saines et ne présentent aucune anomalie hépatique.

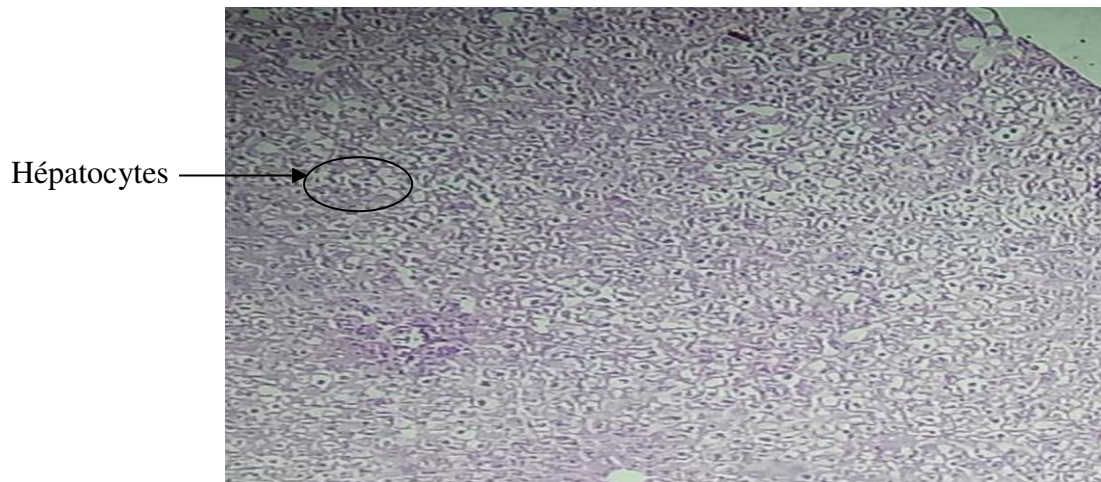


Figure. 27 : Coupe histologique du tissu hépatique des souris femelles témoins (G×4).

L'observation microscopique du foie de souris traitées (1/4 DL₅₀) présente une légère dilatation et congestion des veines de l'espace porte et une ballonnisation des cellules hépatiques (Fig.28).

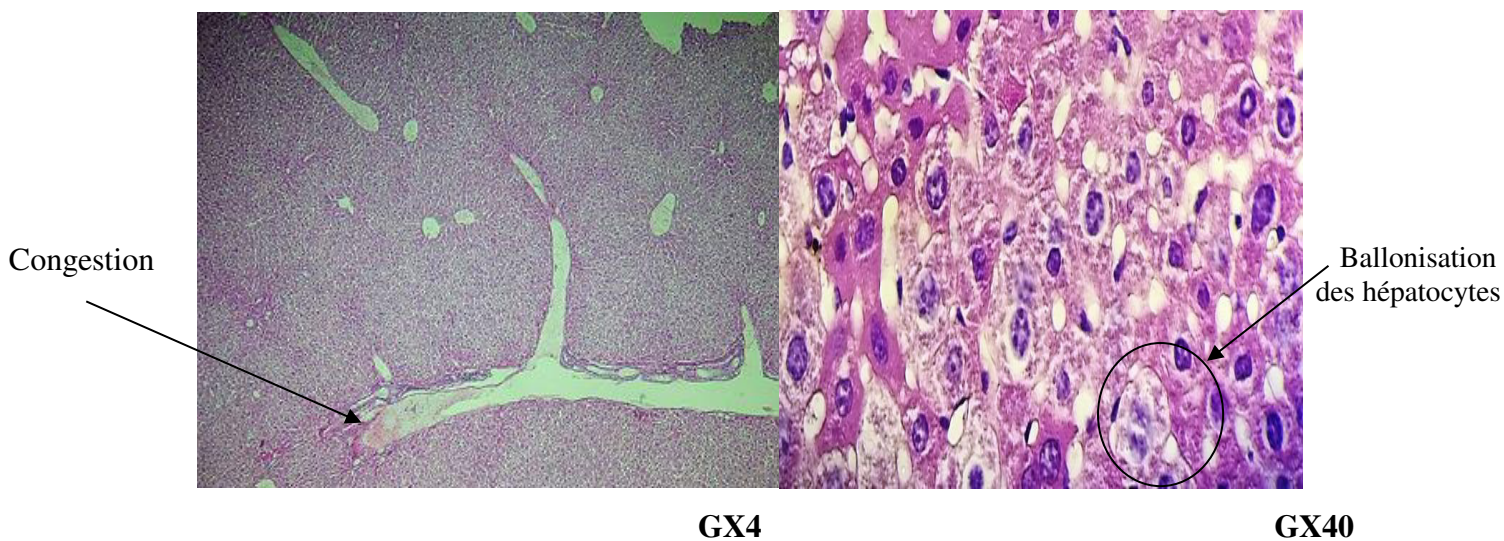


Figure. 28 : Coupe histologique du tissu hépatique des souris traitées par la dose 1/4 DL₅₀ dans les conditions de la toxicité aiguë (24heures).

L'observation microscopique du foie de souris traitées (1/3 DL₅₀) a montré une congestion des veines de l'espace porte, une ballonnisation des cellules hépatocytaires et une dilatation des sinusoides. En outre, des inflammations modérées caractérisés par une destruction importante des cellules du foie par rapport aux témoins et les souris traitées par la dose 76.1mg/Kg (Fig.29).

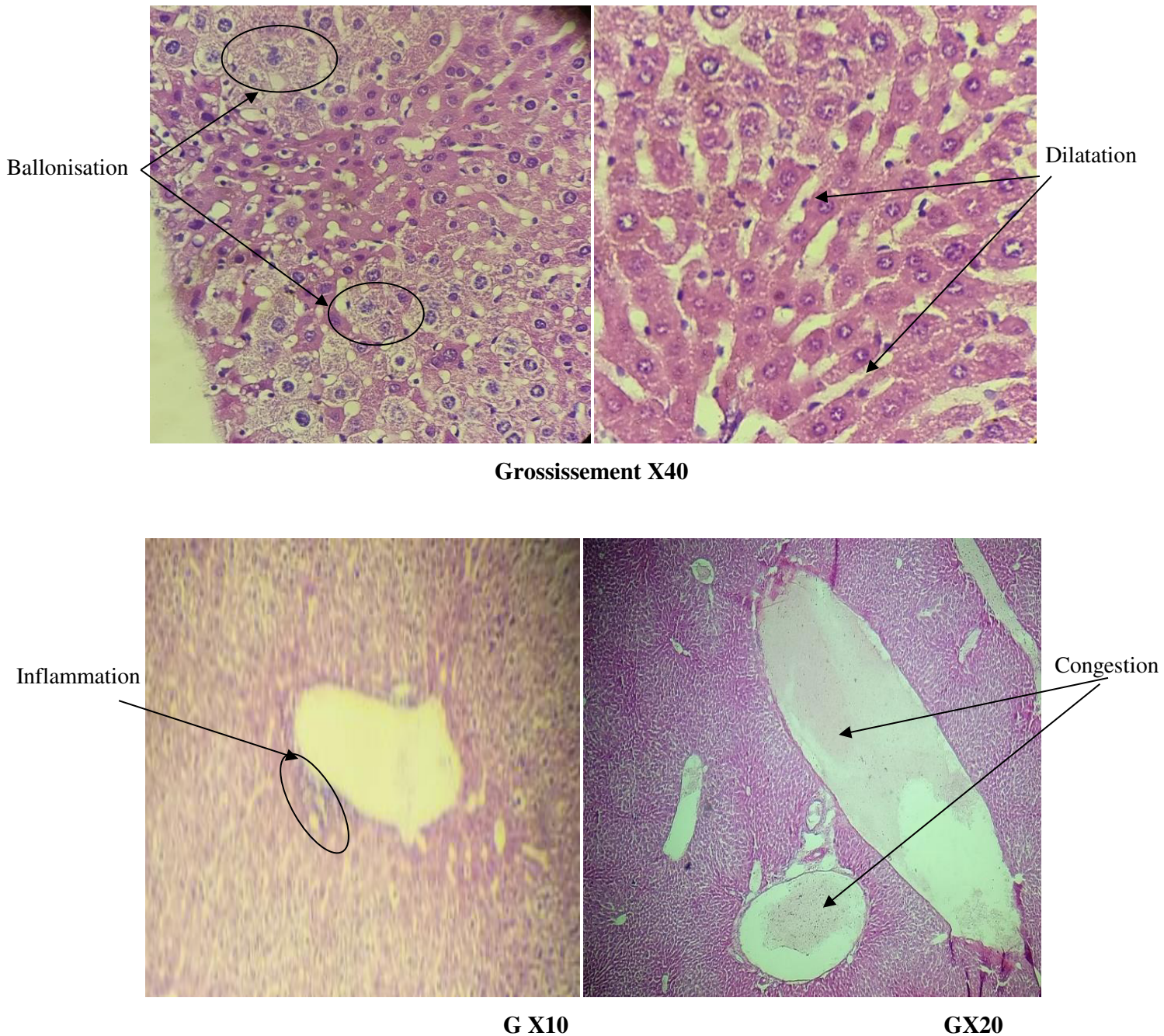


Figure. 29 : Coupe histologique du tissu hépatique de souris traitées par la dose 1/3 DL₅₀ dans les conditions de la toxicité aiguë (24heures).

En comparant l'aspect du foie des souris traitées par 76.1mg/Kg et 101.46 mg/Kg avec celui de témoin, on note une congestion vasculaire des veines de l'espace porte du foie, cela concorde avec les résultats de Binev *et al.*, (2006) chez les chevaux, Tostes (2002) chez les chiens, Piva *et al.*, (1997) chez le porc ayant consommé la plante. Ces légères modifications dans le tissu hépatique sont liées au traitement et s'aggravent avec l'augmentation des doses qui se manifestent des inflammations et dilatations des sinusoides.

Ces résultats histologiques indiquent une souffrance des cellules hépatiques suite à l'intoxication par les alcaloïdes tropaniques, Ils sont en parfaite corrélation avec les analyses biochimiques et ils sont renforcés par la valeur du poids relatif des foies qui était significativement réduite par rapport au témoin.

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. A propos des résultats obtenus, nous constatons que les doses de 101.46mg/ kg et 76.1 mg/kg de l'extrait des graines de *Datura stramonium* administrées par voie intra-péritonéale chez des souris femelles (albinos), présentent un effet toxique clair. Elles provoquent des altérations du comportement, une diminution significative du poids relatif du foie et une perturbation des paramètres sériques liées à la fonction hépatique.

L'examen microscopique des coupes histologiques réalisés au niveau du foie révèle une action toxique due à l'extrait des graines de *datura stramonium* surtout à la dose 1/3 DL₅₀, cette toxicité se traduit par des modifications au niveau de l'architecture tissulaire et vasculaire. Ces changements confirment la perturbation des paramètres biochimiques.

Les résultats que nous avons obtenus, ne sont qu'une expression partielle de la toxicité par *Datura stramonium*. Aussi, cette recherche nous conduit à la nécessité d'envisager d'autres perspectives sur l'effet toxique de cette plante, ce qui nécessite d'autres études complémentaires telles que :

- Etude de l'effet toxique de cet extrait sur d'autres organes et surtout le cerveau chez les souris des deux sexes ou chez d'autres animaux expérimentaux dans les conditions subaiguës et chroniques.
- Dosage d'autres paramètres biochimiques et hématologiques.
- Utiliser des techniques d'analyse telles que : HPLC et CPG pour identifier et séparer les différents constituants de cet extrait.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Alexander J., Auðunsson G. A., Benford D., Cockburn A., Cravedi J. P., Dogliotti E., Domenico A. D., Fernández M. L., Fürst P., Fink J., Galli C. L., Grandjean P., Gzyl J., Heinemeyer G., Johansson N., Mutti A., Josef S., Leeuwen R., Peteghem C. V & Verger P., 2008: Tropane alkaloids (from *Datura* sp.) as undesirable substances in animal feed. *The EFSA Journal* **691**, 1-55.

Aniszewski T., 2007: Alkaloids - Secrets of Life: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role (Alkaloids: Chemical & Biological Perspectives). éd 1, 334p.

Allouni R., 2011 : Étude de la toxicité des alcaloïdes totaux des graines de *Datura Stramonium* L. sur les animaux de laboratoire, biochimie, 47p.

Artaud C. R., Langdon K. R., 1977: *Datura* sp: weed, ornamental, drug, poison; with a bizarre medical history. Nematology (botany) circular, 25p.

Baba Aissa F., 1991 : Les plantes médicinales en Algérie. ed. *Bouchane et Ad. Diwan*, Alger, 169 p.

Baillière G., 2008 : Dictionnaire des dictionnaires de médecine français et étrangers ou traité complet de médecine et de chirurgie pratiques : contenant l'analyse des meilleurs articles qui ont paru jusqu'à ce jour. Bureau de la Gazette des Hôpitaux, Paris, 246p.

Baran J.M., 2000 : Daturas, plantes magiques, hallucinogènes et médicinales à l'île de la réunion et dans le monde. Doctorat en médecine., Nancy en France, 32p.

Belabbassi O., 2012 : Etude de l'effet de la polyploidisation sur la teneur en hyoscyamine des chevelus racinaires de *Datura Stramonium* L. Ecole doctorale biotechnologie végétale., El Harrach en Algérie. 14p.

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.

Benoit B., 2000 : Tela botanica, base de données, nomenclature de la flore de France. BDNFF **4**(02).

Benouadah Z., Mahdeb N., Bouzidi A., 2016: Evaluation of Acute and Sub-Acute Toxicity of Alkaloids from *Datura stramonium* Sp. in Mice, *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* **8**(11), 1759-1766.

Berkov S., Zayed R., Doncheva T., 2006: Alkaloid patterns in some varieties of *Datura stramonium*. *Fitoterapia* **77**, 179-182.

Board N., 2004: Hand book on herbs cultivation and processing, ed, Asia Pacific Business Press, New Delhi, 400p.

Bodeaua S., Bennis Y., Knappb A., Mayerb C., Alvarezb J. C., Briccaa G., Lemaire-Hurtela A. S., 2015 : Hallucinations sous *Datura* : le piège Atropinique Toxicologie. *Analytique & Clinique* **27**, 246-50.

Références bibliographiques

Boucher A., Lagarce L.,2010 : *DATURA STRAMONIUM* : potentiel d'abus et de dépendance Mise à jour des données des CEIP-A et des CAPTV. Comité de coordination de toxicovigilance,5p.

Bouziri A., Hamdi A., Borgi A., Bel Hadj S., Fitouri Z., Menif K., Ben Jaballah N.,2011: *Datura stramonium* L. poisoning in a geophagous child: a case report. *International Journal of Emergency Medicine*, **4(1)** :31p.

Bouzidi A., mahdeb N., kara N., Benouadah Z., 2011 : Analyse qualitative et quantitative des alcaloïdes totaux des graines de *Datura Stramonium l.* Agriculture (2), 79-88.

Bouzidi A., Ghadjati N., Bettihi S., Mahdeb N., Daamouche Z., El Youm., 2014: Acute Toxicity Studies of Total Alkaloids of Seeds of *Datura stramonium* in Female Rats: Effect on Liver and Kidney. *International Scholarly and Scientific Research & Innovation* **8(11)**,33p.

Bowdich T E., 2010: An Analysis of The Natural Classifications Og Mammalia For the Use of Students and Travelers. University De Chicago, 58p.

Brocklehurst K., Neuberger A., 1988: Hydrolytic Enzymes.de New Comprehensive Biochemistry **16**, 377p.

Brown J.H et Taylor P., 2006: Goodman &Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 éd., Brunton L, Lazo J, Parker K. New York, 183-200.

Bruneton J., 1999 : Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3 éd. Paris, 647-785.

Bruneton J., 2005 : « Solanaceae », in Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et pour les animaux, 3 éd., Paris : Éd. Tec & doc, 525-529.

Bruneton J., 2009 : Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4 éd. Paris,960p.

Bryson P.D., 1996: Comprehensive Reviews in Toxicology: For Emergency Clinicians, 423p.

Cao Y. D., Yu-Cai H., Hao Li A., Guo-Yin Kai D., Jian-He Xua B., Hui-Lei Yua B., 2015: Efficient biosynthesis of rare natural product scopolamine using E. coli cells expressing a S14P/K97A mutant of hyoscyamine 6'-hydroxylase AaH6H. *Journal of Biotechnology* **211**, 123–129.

Cazin F., Cazin H., 1997 : Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes. 3éd. Mane. ed de l'Envol.

Chan K. H., Zhang W., Lin Z.X., 2011: Treatments used in complementary and alternative medicine side effects of drugs annual **33**, 989-1007.

Cordell A.G., Quinn L.M., 2012: Medicinal natural products. A Biosynthetic approach.3éd. john wiley & sons ltd. Chichester,509p.

Références bibliographiques

- Cosson L.T et Kuntzmann C. N., 1979** :la regulation du métabolite des alcaloides tropaniques (hyoscyamine +scopolomine) chez duboisia myoporodes et les daturas cultivés en condition contrôlées. *Herba hangarica* **18**(3),135-141.
- Dao V. T., 2008** : Effet de l'environnement sur la croissance et l'accumulation de métabolites secondaires chez *Datura innoxia* Mill. Cultivé en conditions hors sol impact des facteurs biotiques et abiotiques. Doctorat de l'INPL en Sciences Agronomiques. Nationale Supérieur D'agronomie et des Industries Alimentaires. Lorraine,164p.
- Dangoumau J., 2006** : Pharmacologie Générale, 100-248.
- Debnath T., Chakraverty R., 2017**: Newer insights into the Psychoactive and Pharmacological Properties of *Datura stramonium* Linn. *Glob J Add & Rehab Med* **4**(3) :1p.
- Djibo & Brah Bouzou S., 2000**: Intoxication aiguë au “sobi-lobi” (*Datura*). A propos de quatre cas au Niger. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* **4**, 294-297.
- Deng F., 2005**: Effects of glycolphosphate, chlorsulfuron, and methyl jasmonate on growth and alkaloid biosynthesis of jimsonweed (*Datura stramonium* L.) *Pesticide Biochemistry and Physiology* (82),16–26.
- Desachy B., Fran P., Vignon J., Roustan R., 1997** : Gay une intoxication rare au *Datura stramonium*. A propos de deux cas. *Ran Urg* **6** (1), 51-53.
- Devi R., Bawari M., Paul S.B., Sharma G.D., 2011**: Neurotoxic and Medicinal Properties of *Datura stramonium* L. – Review. *Assam University Journal of Science & Technology: Biological and Environmental Sciences* **7**,139-144.
- Dewick P.M., 1997**: medicinal natural product. éd john wiley et sons chicester England,466 p.
- Diker A.D., Markovitz D., Rothman M.B., Sendovski U.B., 2007**: Coma as a presenting sign of *Datura stramonium* seed tea poisoning. *European Journal of Internal Medicine* **18**, 336–338.
- Disel N., Yilmaz M., Kekec Z., Karanlik M., 2015**: Poisoned after Dinner: Dolma with *Datura Stramonium*. *Turk J Emerg Med.* **15**(1) :51-5.
- Drager B.,2002**: Analysis of tropane and related alkaloids. *journal of chromatography* **978** (1-2) ,1-35.
- Durand G., Beaudoux J. L., 2011** : Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives., 49-300.
- Dugan G. M., Gumbmann M. R., Friedman M., 1989**: Toxicological evaluation of jimson weed (*Datura stramonium*) seed. *Fd Chem. Toxic* **27**(8), pp 501-510.
- Eddouks M., Maghrani M., Lemhadri A., Ouahidi M.-L., Jouad H., 2002**: Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilal et). *Journal of Ethnopharmacology* **82**, 97-103.

Références bibliographiques

El Bazaoui A., Stambouli H., Bellman M. A., Soulaymani A., 2009 : détermination des alcaloïdes tropanique des graines du *Datura stramonium* L. Par Gism C.p et Smannales C.U .De Toxy Cologie Anallytique **21** (4),18-188.

El dirdiri N., Wasfi L.A., Adam S. Edds G.T., 1981: Toxicity of *datura stramonium* sheep and goats. Vet.Hum. Toxicol **23**, 241-246.

Facchini P.J., 2001: Alkaloids biosynthesis in plant biochemistry cell biology molecular regulation and metabolic engineering application. Annual Review of plan physiology and plant molecular biology **52**,29-66.

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

Felidj M, 2005 : Effet du stress hydrique sur la production d'alcaloïdes tropaniques chez *Datura Stramonium* ultivé en plein champ. Thèse de Magister. Faculté des sciences agronomiques et vétérinaires, université Saad Dahleb. Blida, 102p.

Forno F. J et Terry, R.A., 1998: Accidental ingestion of jimsonweed by an adolescent. J. Am. Osteopath. Assoc. **98**, 502-504.

Forrester M.B., 2006: Jimsonweed (*Datura Stramonium*) Exposures in Texas, Journal of Toxicology and Environmental Health **69**,1757–1762.

Frohne D., Pfander H. J et Anton R., 2009 : « Solanaceae », in Plantes à risques : un ouvrage destiné aux pharmaciens, aux médecins, toxicologues et biologistes, Paris : Éd. Tec & doc, 349-351.

Gad M. M. S., Mohammad Y. S., Mohammad T.G.M., 2013: Acute and Repeated-Doses (28 Days) Toxicity of Thymol Formulation in Male Albino Rats. Aust. J. Basic &Appl. Sci. **7**(10), 594-601.

Gaire B.P., Subedi L., 2013: A review on the pharmacological and toxicological aspects of *Datura Stramonium* L. Integer Med. **11**(2), 73-79.

Gandillet A., 2004 : Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique. Université Louis Pasteur. Strasbourg. 19-22.

Ghedjati N., 2014 : Toxicité aigüe et subaigüe des alcaloïdes naturels et synthétiques des graines du *Datura stramonium*. Mémoire. Université Ferhat Abbas Sétif 1, p 50.

Gidado A., Zainab A. A., Hadiza M. U., Serah D. P., AnasH. Y& Milala M. A., 2006; Toxicity studies of ethanol extract of the leaves of *Datura stramonium* in rats. *African Journal of Biotechnology* **6** (8), 1012-1015.

Ginès P., Kamath P.S., Arroyo V., 2010: Chronic Liver Failure: Mechanisms and Management., Springer Science & Business Media, 33-47.

Références bibliographiques

- Goullé J.P., Pepin G., Lacroix C. 2004** : Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes : belladone, datura, jusquiame, mandragore. Annales de toxicologie analytique ,**16**(1), 23-31.
- Gowda S., Desai P.B., Hull V.V., Math A.A.K., Vernekar S.N, Kulkarni S. S., 2009**: A review on laboratory liver function test. Journal List Pan (3),17p.
- Gyermek L., 1997**: Pharmacologie f antimuscarinic Agents. CRC Press, de Handbooks in pharmacology toxicology, 66p.
- Grevoz G. D., Laubriet A., 2007** : Reconnaissance et préparation de médicaments à l'officine. Maloine, Collection Études et diplômes en pharmacie, 277p.
- Guignard J.L.,1985** :Abrége de botanique.ed.masoon.paris,66-235.
- Gryniewicz G., Gadzikowska M., 2008**: Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. Pharmacological Reports. **60**(4), 439-463.
- Hall D. W., Vernon V., Jason A. F., 2009**: Jimson weed, *Datura stramonium* L. 37p.
- Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Gilman A.G., 1998** : Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9ème éd. McGraw-Hill, London.
- Hartmann T., 2007**: from waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism,review. Phytochemistry **68**, 2831-2846.
- Hatayama K, Nishihara Y., Kimura S., Goto K., Nakamura D., Wakita A., Urasoko Y., 2011**: Alkaline phosphatase isoenzymes in mouse plasma detected by polyacrylamide-gel disk electrophoresis. Journal of Toxicological Sciences **36**(2),211-219.
- Hayman J., 1985**: Datura poisoning- The angel's trumpet. payhologie **17**,465-466.
- Hollander C. F., Van Bezooijen A, Solleveld H. A., 1987**: Anatomy, Function and Aging in the Mouse Liver. Mouse Liver Tumors Arch., Springer-Verlag, France, Toxicology **10**, 244-250.
- Houmani Z ; Cosson L ; Corbineau F. et Come D., 1994** : Etude de la teneur en hyscamine et en scopolamine d'une population sauvage de *Datura stramonium* l en Algérie. Acta. Bot. Gallica, **141**(1) ,61-66.
- Iranbakhsh A., Oshaghi M., Majd A., 2006**: Distribution of atropine and scopolamine in Different organs and stages of development in *Datura stramonium* L. (solanaceae). Structure and ultrastructure of biosynthesizing cells. *Acta biologica cracovien siaseries botanica* **48**(1),13-18.
- Jerold A., 2013**: Aspartate Transaminase, International Book Market Service Limited, 108p.
- Jordan M., Humam M., Bieri S., Christen P., Poblete E., Munoz O., 2006**: In vitro shoot and root organogenesis, plant regeneration and production of tropane alkaloids in some species of Schizanthus. Phytochemistry **67**, 570-578.

Références bibliographiques

Kakkar A, Tiwari B, Kumar S., 2015: Intoxication Due to *Datura Stramonium* In an Adolescent: A Case Report,1(2),74-76.

Kang S. M., Jung H. Y., Kang Y. M., Yun D. J., Bahkb J. D., Yang J. k., Choi M. S., 2004: Effects of methyl jasmonate and salicylic acid on the production of tropane alkaloids and the expression of PMT and H6H in adventitious root cultures of *Scopolia parviflora*. Plant Science **166**,745-751.

Karaa A & Labayle D., 2008 : Pathologies digestives et soins infirmiers. 5 éd, Étudiants IFSI – 7, Lamarre,233p.

Kara N., 2002 : Toxicité du *Datura stramonium* chez les animaux d'élevage : enquête et expérimentation sur les animaux de laboratoire. Magister de biochimie. Université de Sétif, 63 p.

Katzung B. G., 1996 : pharmacologie fondamentale et clinique. *Piccin*. 125-132.

Kenneth J., Broadley 1 and David R. K., 2001: review Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. Open Access Molecules **6**(3),142-193.

Khanorkar S.V., 2011: Insights in Physiology. JP Medical Ltd,164 p.

Kitamura K., Yamachita A., Miura H., & Watanab M., 1995: Atropine dynamics in seedling of *Duboisia myoporoides*. J. Plant.Physiol. **146** (3), 210 – 216.

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

Lanoue A., Boitel C., Onti M., Dechaux C., Laberche J.C., Christen P., Sangwan N. B., 2002: Compraison of growth properties, alkaloid production and water uptake of two selected *datura* hairy root lines. Acta biologica cracoviensia series. Botanica **46**,185-192.

Lepoittevin J.P., 2004 : Progrès en dermato-allergologie. John Libbey Eurotext **10**, 153p.

López J., Badáss M., López L., Mora G., Arias G., 2002 : Intoxicación por *Datura stramonium*, Servicio de Pediatría. Hospital de León. An Esp Pediatric **53**, 53-55.

Mahdeb N., Bouzidi A., Kara.N., Benouadah Z. Soufane S., 2012: Acute and Subacute Toxicity Studies of Alkaloids of Seeds and Synthetic Alkaloids of *Datura stramonium* in Female Rats Pharmacologia **3**.

Mahdeb N., 2002 : Etude de la toxicité du *Datura stramonium* : effet de l'extrait des feuilles sur le cerveau et le foie des rats. Magistere biochimie. Université de Sétif.

Maibam R.D., Meenakshi B., Paul S.B., Sharma G.D., 2011: Neurotoxic and Medicinal Properties of *Datura stramonium* L. Assam University Journal of Science &Technology: Biological and Environmental Sciences **7**(1), 139–44.

Références bibliographiques

- Marc B., Martis A., Moreau C., Arlie G., Kintz P., Leclerc J., 2007 :** Intoxications aiguës à *Datura stramonium* aux urgences. *Presse Med* **36**, 1399–1403.
- Martel C., 2012 :** *Datura stramonium*, une plante hallucinogène émergente en France. Doctorat de pharmacie. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 14p.
- Martel C.J., 1935 :** Essai sur l'emploi du *datura stramonium* dans l'asthme nerveux. Faculté de médecine de Paris. 11p.
- Mauro P., Renze B., Wouter W., 2006:** In: Tietz text book of clinical chemistry and molecular diagnostics. Carl A.B., Edward R., David EB., 4éd. Elsevier, 604–616.
- Miraldi E., Masti A., Ferri S., Comparini I. B., 2001 :** Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. 4éd. Elsevier **72**,604–616.
- Moncriol A., Kenane N., Delortb G., Asencio Y., Palmier B., 2007 :** Intoxication volontaire par *Datura stramonium* : une cause de mydriase mal connue. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **26** ,810–813.
- Morales G., Paredes A., Olivares A., Bravo J., 2014:** Acute oral toxicity and anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extract from *Lampaya medicinalis* Phil in rats. *Biol Res.Mar* **26**,47-6.
- Morsli A., 2013 :** Caractérisation de la diversité génétique de quelques espèces de *Datura* L. en Algérie. Doctorat en Sciences Agronomiques, Université mouloud mammeri de tizi ouzou, Faculte des sciences biologiques et agronomiques, 7-15.
- Moulin M.P., 1998 :** pharmacologie. Masson, Paris, 249-251.
- Muhammad H.L., Kabiru A.Y., Busari M.B., Mann A., Abdullah A.S., Usman A.T., Adamu U:** Acute oral toxicity study of ethanol extract of *Ceiba pentandra* leaves as a glucose lowering agent in diabetic rats, *Journal of Acute Disease* **5**, 237–243.
- Mukinda J.T., Eagles P.F., 2010:** Acute and sub-chronic oral toxicity profiles of the aqueous extract of *Polygala fruticosa* in female mice and rats, *Journal of Ethnopharmacology* **128**, 236-40.
- Orland G., 2013:** Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation.
- Palazón J., Ocaña A., Vazquez L., Mirjalili M., 2008:** Application of Metabolic Engineering to the Production of Scopolamine. *Molecules* **13**, 1722-1742.
- Peter A., 1983:** A multi-disciplinary over view of intoxicating enema rituals in the western hémisphère. *Journal of Ethnopharmacology* **9** ,129-16.
- Pretorius E., Marx J., 2006:** *Datura stramonium* in asthma treatment and possible effects on prenatal development. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **21**,331–337.

Références bibliographiques

- 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.
- Poletti A., 1988 :** Fleurs et plantes médicinales. ed. Delà chaux et Nestlé S.A., Paris, 222p.
- Prasad P. J., 2010:** Conceptual Pharmacology. Universities Press, 107p.
- Quezel P., Santa S., 1962 :** Nouvelle flore d'Algérie et des zones désertiques méridionales. ed. CNRS, Paris, 1170 P.
- Rachid A., Bouhdadi S., Salimi S., Dehbi F., 2013 :** Intoxication au *Datura stramonium* chez l'enfant. *Datura stramonium* poisoning in children. *Ann Toxicol Anal* **25**(4), 191-193.
- Ricard F., Abe E., Mayer C. D., Charlier P., Grandmaison G., Alvarez J.C., 2012:** Measurement of atropine and scopolamine in hair by LC-MS/MS after *Datura stramonium* chronic exposure. *Forensic Science International* **223**, 256-260.
- Richard J R., Adrian J P., Nicholas J W., 1991:** Studies on the biosynthesis of tropane alkaloids in *Datura stramonium* L. transformed root cultures « 2. On the relative contributions of L-arginine and L-ornithine to the formation of the tropanering ». *Planta* **183**,196-201
- Ruberte J., Carretero A., Navarro M., 2017:** Morphological Mouse Phenotyping: Anatomy, Histology and Imaging.132p.
- Rouas C., 2010 :** Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le système de détoxification in vivo et in vitro. Université paris. 71-77.
- Sanjita D., kumar P., Basu S., 2012:** Phytoconstituents and therapeutic potentials of *Datura stramonium* Linn. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics* **2**(3), 4-7.
- Şanlıdağ B., Derinöz O., Yıldız N., 2014:** A case of pediatric age anticholinergic intoxication due to accidental *Datura stramonium* ingestion admitting with visual hallucination. *The Turkish Journal of Pediatrics* **56**, 313-315.
- .Schmelzer J.H., Gruib- FakimA., Arroo R., Bosh C.H., De Ruijter A., Simmonds M.S.J., 2008:** Plant Resources of Tropical Africa 11(1)- Medicinal Plants 1. ed. Backhuys Publishers, Wageningen,791 p.
- Senécal P. É., 1998 :** Intoxications atropiniques d'origine végétale au QUÉBEC, Bulletin d'information toxicologique. **14**, 4-7.
- Singh B., Saxena A.K., chandan B.K., anand K.K., Suri O.P., Suri K.A., Satti N.K., 1998:** Hepatoprotective activity of verbenalia on experimental liver damage in rodents. *Fitotherapia*, **2** (69) , 135-140.
- Shu Man Tuo L., 1994:** *Datura* Linnaeus, *Flora of China* **17**, 330p.

Références bibliographiques

Soni P., Seddiqui A.A., Dwivedi J., Soni J., 2012: Pharmacological properties of *Datura Stramonium L.* as a potential medicinal tree: An overview, *Asian Pac J Trop biomed* **2**(12), 1002-1008.

Sophie A., Hurtel L., Alvarez J. C., 2014: Drugs Involved in DFC-Pharmacological Aspects in Toxicological Aspects of Drug-Facilitated Crimes, Chapter 3, 47–91.

Steenkamp P.A., Harding N.M., Van Heerden F.R., Van Wyk B.E., 2004: Fatal *Datura* poisoning: identification of atropine and scopolamine by high performance liquid chromatography/photodiode array/mass spectrometry. *Forensic Sci. Int* **145** (1), 31–39.

Stella L., Vitelli M R., Palazzo E., Oliva P., Novellis V., Capuano A., Scafuro M A., Berrino L., Rossi F., Maione S., 2010: *Datura Stramonium* Intake: A Report on Three Cases *Journal of Psychoactive Drugs* **42**(4), 507-512.

Stéphan P., 2002 : les antimuscariniques.

Stellman J. M., 2000 : Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. International Labour Organisation, 337p.

Tostes R., 2012: Accidental *Datura stramonium* poisoning in a dog. *In Veterinary and human toxicology* Feb, **44**(1), 33-4.

Trabut., 1935 : Flore du nord de l'Afrique : répertoire des noms indigènes des plantes spontanées cultivées dans le nord de l'Afrique. ed La Typo litho et Jules Carbonel , Alger, 353p.

Tristan M., Lauren A & Silla O., 1987 : Les daturas : activité psychodysléptique et toxicomanie, *Psychopathologie africaine*, XXI. **2**, 137-153.

Trousseau A., 1870 : Traité de thérapeutique et de matière médicale. 8^e éd., P. Asselin, 1097p.

Udem S. C., Obidoa O., Asuzu I.U., 2009: Acute and chronic toxicity studies of *Erythrina senegalensis* DC stem bark extract in mice.

Vanderlip S L., 2001: Mice: Everything About History, Care, Nutrition, Handling, And Behavior, 15p.

Vearrier D & Greenberg M.I., 2010: Anticholinergic delirium following *Datura stramonium* ingestion: Implications for the Internet age. *Journal of Emergencies Trauma Shock* **3**, 303.

Viala A et Botta A., 2007 : Toxicologie. 2^eéd, TEC & DOC. Cedex, 19-22.

Vidal A., 1996 : Intoxications atropiniques d'origine végétale au Québec. Bulletin d'information toxicologique. Dictionnaire Vidal. 72^e éd. Ed b du VIDAL **14**(1).

Volak J et Jiri S., 1983 : Plantes médicinales : 256 illustrations en couleurs. ed. Grund, Paris, 319p.

Wiarat C., 2006. Medicinal Plants of Asia and the Pacific. CRC Press, 269p.

Références bibliographiques

Xia K., Liu X., Zhang Q., Qiang W., Guo J., Lan X., Chen M., Liao Z., 2016: Promoting scopolamine biosynthesis in transgenic *Atropa belladonna* plants with pmt and h6h overexpression under field conditions, *Plant Physiology and Biochemistry* **106**, 46-53.

Yankoulov Y., 1979: Morphogenetic alkaloid concentration variability in tetraploid thorn apple. *Genetics and Plant Breeding*, **12**(6): 416-422.

Young D. A., Olutoye O. A., 2014: *Handbook of Critical Incidents and Essential Topics in Pediatric Anesthesiology*. Cambridge University Press, 206p.

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

المخلص

نبته الداتورة سترامونيوم نبتة عشبية سنوية من عائلة الباذنجانيات المعروفة محليا باسم السكران، تصنف على أنها من النباتات السامة، تعود سميتها لاحتوائها على قلويدات الأتروبين، السكوبولامين، والهيسيامين
الاستخلاص محلول – محلول للقلويدات العامة الموجودة في البذور سمحت لنا بالحصول على مردود 0.042 ± 0.02 غ.
الدراسة التجريبية على إناث الفئران المعالجة في الظروف الحادة بمستخلص القلويدات الكلية لبذور الداتورة سترامونيوم بالحقن تحت الصفاق مرة واحدة مستعملين الجرعة 101.46 ملغ/كغ و 76.1 ملغ/كغ على التوالي، لاحظنا تغييرات مؤقتة في السلوك الذي اختفى بعد وقت قصير.
بعد 24 ساعة من التجربة، لم يكن هناك أي تغير ملحوظ لا في وزن الفئران المعالجة مقارنة مع الفئران الشاهدة، ولا في الكتلة النسبية للأعضاء (القلب والطحال والرئة والكلية)، باستثناء الكتلة النسبية للكبد حيث شهدت انخفاض معنوي في كل من الجرعات 76.1 و 101.46 ملغ/كغ. كما سجلت القياسات البيوكيماوية المصلية المتعلقة ببنية و وظيفة الكبد ارتفاع في نسبة الترانساميناز (ALAT, ASAT) والفوسفاتاز (PAL) عند الفئران المعالجة، ويزداد هذا النشاط مع زيادة الجرعة.
الفحص النسيجي للكبد للفئران المعالجة يظهر التغيرات النسيجية مثل احتقان الوريد البابي والتوسع الجببي والتغيرات المورفولوجية لخلايا الكبد. ولوحظت هذه التغيرات بشكل خاص في الفئران التي عولجت بجرعة 101.46 ملغ/كغ.
الكلمات المفتاحية : داتورة سترامونيوم، السمية، القلويدات، الفئران، الكبد، الأتروبين.

Résumé

Datura stramonium L., est une plante annuelle herbacée de la famille solanacées, localement connue sous le nom Sikrane. Elle est classée parmi les plantes toxiques, sa toxicité est due aux alcaloïdes atropine, scopolamine et l'hyoscyamine. L'extraction liquide- liquide des alcaloïdes totaux à partir des graines sa permis d'obtenir un rendement d'extraction de 0.042 ± 0.02 g.

L'étude de la toxicité aigüe chez les souris femelles traitées avec les alcaloïdes totaux des graines de *Datura stramonium* L par voie intra-péritonéale et par simple application avec les doses de 101.46 mg/kg (1/3 DL₅₀) et de 76.1mg/kg (1/4 DL₅₀) respectivement, a montré des changements temporaires dans le comportement qui ont disparu après une courte durée.

Après 24 heures de l'application, on n'a pas enregistré aucun changement significatif ni dans le poids corporel des souris traitées en comparaison avec les témoins, ni dans la masse relative des organes (cœur, rate, poumon et des reins), excepté le foie où on note une diminution significative aux doses 76.1 et 101.46 mg/kg. Les paramètres biochimiques sériques liés à la structure et à la fonction hépatique ont montré une augmentation des transaminases (ALAT et ASAT) et des phosphatases alcalines (PAL) chez les souris traitées, cette augmentation est plus importante quand la dose augmente.

L'examen histologique du foie des souris femelles traitées montre des changements histopathologiques comme la congestion des veines de l'espace porte, des dilatations de sinusoides et des changements morphologiques des cellules hépatiques, ces changements sont observés surtout chez les souris traitées par la dose 101.46 mg/kg.

Mots-clés : *Datura stramonium*, toxicité, alcaloïdes, souris, foie, atropine.

Abstract

Datura stramonium L., is an herbaceous annual plant of the solanaceae family, locally known as Sikrane. It classified among the toxic plants, its toxicity is due to the alkaloids atropine, scopolamine and hyoscyamine. The liquid-liquid extraction of total tropane alkaloids from the seeds of *Datura stramonium* L. has allowed a yield of extraction 0.042 ± 0.02 g.

The study of acute toxicity in female mice treated by total alkaloids of seeds of *Datura stramonium* with intraperitoneal pathway with simple application with the 101.46 mg / kg (1/3 LD₅₀) and 76.1 mg / kg (1/4 LD₅₀) respectively, showed temporary changes in behavior that disappeared after a short time.

After 24 hours of the application, there was no significant change neither in body weight of the treated mice compared to the controls, nor in the relative mass of the organs (heart, spleen, lung and kidneys), except for the liver where there is a significant decrease at doses 76.1 and 101.46 mg / kg. Serum biochemical parameters related to the structure and liver function showed a significant increase in transaminases (ASAT and ALAT) and alkaline phosphatase (ALP) in treated mice, this increase is greater when the dose increases.

Histological examination of the liver of treated female mice shows histopathological changes such as portal space vein congestion, sinusoidal dilatation, and liver cell morphological changes. These changes are observed especially in the mice treated with the 101.46 mg/kg dose.

Keywords: *Datura stramonium*, toxicity, alkaloids, mice, liver, atropine.