

UNIVERSITE DE PICARDIE
JULES VERNE

FACULTE DE PHARMACIE
D'AMIENS

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 17 décembre 2003
par
M^{elle} Delphine CREPIN

LA PLUIE D'OR ET SES DANGERS :
ETUDE DU CYTISE
Laburnum anagyroides Med.

JURY :

Président : Monsieur Jean-Roger WATTEZ, Professeur

Membres : Madame Annie WATTEZ, Maître de Conférences

Mademoiselle Béatrice MAYU, Docteur en pharmacie

Mademoiselle Brigitte DELAMARLIERE, Pharmacien

ANNEE 2003

Thèse n°

B.U. DE PICARDIE J. VERNE



D

005 454567 5

UNIVERSITE DE PICARDIE
JULES VERNE

FACULTE DE PHARMACIE
D'AMIENS

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 17 décembre 2003
par
M^{elle} Delphine CREPIN

LA PLUIE D'OR ET SES DANGERS :

ETUDE DU CYTISE

Laburnum anagyroides Med.

JURY :

Président : Monsieur Jean-Roger WATTEZ, Professeur

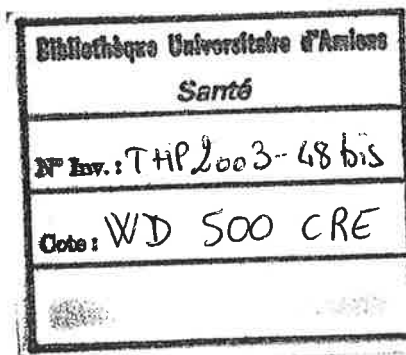
Membres : Madame Annie WATTEZ, Maître de Conférences

Mademoiselle Béatrice MAYU, Docteur en pharmacie

Mademoiselle Brigitte DELAMARLIERE, Pharmacien

ANNEE 2003

Thèse n°



REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Roger WATTEZ,

Vous me faites l'honneur d'être le président de cette thèse.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de ma grande estime.

A Madame Annie WATTEZ, Maître de Conférences,

Je vous remercie pour vos conseils avisés et votre disponibilité.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de toute ma gratitude.

A Béatrice MAYU et à Brigitte DELAMARLIÈRE, Pharmaciens,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Veillez trouver l'expression de mes remerciements et de toute ma reconnaissance pour vos encouragements lors de mes débuts au sein de votre équipe formidable.

A Monsieur Jacques ROUDEN,

**Chercheur au laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique
ISMRA, Université de Caen.**

Je tiens à vous remercier pour votre accueil au laboratoire et pour tous les renseignements que vous m'avez fournis concernant vos recherches sur la cytisine.

Je tiens à vous exprimer mon plus grand respect.

Je remercie également les **centres anti-poisons** de Lille, d'Angers et de Lyon qui ont répondu à mes demandes d'informations.

A mes parents,

Je tiens à vous remercier de m'avoir soutenue tout au long de mes études et d'avoir été présents à tous moments et quelles que soient les émotions.

Que cette thèse soit le témoignage incontestable de l'amour que je vous porte à tous les deux.

A Sidoine, mon fiancé,

Merci pour toute ton affection, ta patience et ton aide précieuse dans la réalisation des schémas et des molécules.

Que cette thèse soit l'aboutissement de ces années d'étude et le début d'une vie nouvelle...

Aux Steph's et à mes adorables neveux : Victor et Gabriel,

Merci pour votre soutien fraternel et votre reflet du bonheur.

A mes grands-parents, à toute ma famille,

Merci pour votre esprit de famille, votre solidarité et votre joie de vivre.

A Flo, mon inséparable « binôme »,

En souvenir de nos meilleurs moments sur les bancs de la fac.

A Juliette, à Cécile, à Caro et à tous mes amis,

En souvenir de notre amitié et des fou-rires inoubliables.

A ma belle-famille,

Merci pour votre accueil au sein de votre grande et sympathique famille.

Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

SERMENT de GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes confrères :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leurs enseignements.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

L'Aubour est pour L. Kroeber (1938), l'occasion de rappeler que

« La beauté n'accompagne pas toujours la vertu ».

*Car s'il est, par la pluie d'or de ses longues grappes, particulièrement décoratif,
il est aussi particulièrement vénéneux.⁽³⁰⁾*

SOMMAIRE

0. INTRODUCTION	8
1. ETUDE BOTANIQUE	10
1.1. ETYMOLOGIE	10
1.2. NOMS VERNACULAIRES	11
1.3. PLACE DANS LA CLASSIFICATION	11
1.4. DESCRIPTION BOTANIQUE	12
1.5. REPARTITION ET ECOLOGIE	17
2. ETUDE PHYTOSOCIOLOGIQUE	20
2.1. DEFINITION.....	20
2.2. METHODOLOGIE	20
2.3. TABLEAU DE VEGETATION.....	23
2.4. INTERPRETATION	25
3. ETUDE PHYTOCHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE	27
3.1. COMPOSITION CHIMIQUE	27
3.1.1. les alcaloïdes quinolizidiniques.....	27
3.1.2. les flavonoïdes	35
3.1.3. les phytohémagglutinines	37
3.2. ACTION PHARMACOLOGIQUE DES ALCALOIDES.....	38
3.2.1. le mécanisme d'action des principaux alcaloïdes.....	38
3.2.2. la pharmacocinétique de la cytisine.....	39
3.2.3. la liaison « ligand-récepteur » de la cytisine.....	40
3.3. APPLICATIONS THERAPEUTIQUES	43

4. ETUDE TOXICOLOGIQUE	46
4.1. LES CIRCONSTANCES DE L'INTOXICATION.....	46
4.2. ETUDE CLINIQUE	49
4.3. L'EVOLUTION.....	51
4.4. LES TRAITEMENTS	51
4.5. LA PREVENTION.....	59
5. ETUDE DANS LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS	64
5.1. LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (T.E.P)	64
5.1.1. le principe de la T.E.P	64
5.1.2. le déroulement	66
5.1.3. les conditions nécessaires	67
5.2. LES APPLICATIONS DE LA T.E.P	69
5.2.1. l'exploration des récepteurs neuronaux de l'Acétylcholine .	70
5.2.1.1. la cytosine	70
5.2.1.2. les dérivés de la cytosine	71
5.3. ESPOIRS DANS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES	72
5.3.1. les maladies neurodégénératives.....	72
5.3.2. les dérivés de la cytosine	73
CONCLUSION	75
TABLE DES ILLUSTRATIONS	76
BIBLIOGRAPHIE	77

INTRODUCTION

Les vertus et les bienfaits des plantes sont appréciés par l'homme depuis de nombreuses générations ; mais il faut réfuter l'idée qu'elles sont toutes inoffensives.

Remarquable par sa floraison printanière qui lui a donné, d'ailleurs, le surnom de « pluie d'or », le cytise est un arbuste très courant dans les jardins publics et privés.

En effet, sa beauté fascine et attire l'attention des petits et grands, mais elle dissimule aussi une toxicité pouvant, quelques fois, s'avérer fatale.

Il semble alors nécessaire de savoir parfaitement l'identifier pour prévenir tout incident et éviter toute confusion possible. De plus, il serait souhaitable d'approfondir sa connaissance pour l'utiliser, notamment, à des fins thérapeutiques.

Ainsi, tout au long de cette thèse, nous étudierons le cytise, *Laburnum anagyroides Med.*

D'abord, nous définirons ses caractères botaniques et son comportement phytosociologique.

Puis, nous nous intéresserons à sa composition chimique, et à sa toxicité.

Enfin, nous nous orienterons vers son utilisation dans de nouvelles technologies très prometteuses...

Première partie :
ETUDE BOTANIQUE

1 - ETUDE BOTANIQUE

1.1 ETYMOLOGIE (12) (19) (20) (30)

Le nom de cytise est tiré du grec « Kytisos » qui désignait une luzerne arborescente (*Medicago arborea*), trouvée dans une des îles de l'archipel grec des Cyclades, l'île de Kythnos.

Son nom scientifique est *Laburnum anagyroides* Med.

Il est également désigné sous les noms de :

- *Laburnum vulgare* Grisel.
- *Cytisus laburnum* L.

Laburnum était l'ancien nom latin de ces arbustes ; transformé, dans le langage populaire, en alburnum (bois blanc), qui signifiait « aubier », il a donné le nom français Aubour. Désormais, le terme de *Laburnum* sert à désigner le genre, de préférence au terme ancien *Cytisus*, réservé aux genêts à balais et aux cytises non arborescents.

La terminaison *ides* de l'épithète vient du grec *eides* qui indique la ressemblance. Cela signifie que la plante ressemble à l'« anaguris », l'Anagyre. L'Anagyre est un arbrisseau de la région méditerranéenne à feuilles vert glauque, velues en dessous, et dont les graines sont toxiques. Il est peu répandu en France.

Au XVI^e siècle, on appelait même l'Aubour : « anagyre non fétide » par opposition à une autre espèce nommée « anagyre fétide ».

1.2 NOMS VERNACULAIRES (7) (30) (34)

Plusieurs noms vernaculaires sont utilisés pour désigner l'espèce commune du cytise :

* en français :

Cytise commun ; Aubour ; Cytise aubour ; Cytise à grappes ; Ebénier sauvage ; Faux ébénier ; Pluie d'or ; Bois de lièvre ; Bois d'arc ; Albois ; Arbois ; Arbre de Danaé ; Cytise de Virgile.

* en allemand :

Goldregen ; Gemeiner goldregen ; Bohnenbaum.

* en anglais :

Golden-chain ; Laburnum ; Common-laburnum ; Golden-Rain.

* en espagnol :

Falso-Ebano ; Ebano-falso ; Lluvia de oro ; Codeso de los Alpes.

* en italien :

Maggio-ciondolo ; Laburno ; Avorno ; Avorniello ; Citiso.

1.3 PLACE DANS LA CLASSIFICATION (52)

Le Cytise, *Laburnum anagyroides* Med., appartient à la famille des Fabacées.

L'ancienne classification le plaçait comme suit :

- embranchement : Spermatophytes,
- sous-embranchement : Angiospermes,
- classe : Dicotylédones,
- sous-classe : Dialypétales caliciflores,
- ordre : Fabales,
- famille : Légumineuses,
- sous-famille : Papilionacées (ou Lotoïdées),
- tribu : Galégées,
- genre : *Laburnum*,
- espèce : *anagyroides*.

La nouvelle classification place désormais le cytise dans :

- la famille des Fabacées ; celle-ci se situe dans
- la classe des Dicotylédones,
- l'ordre des Rosales,
- et la sous-classe des Rosidae plus précisément le groupe des Rosidae primitives à carpelles libres.

On distingue deux espèces de cytise en Europe :

* Cytise commun, Aubour : *Laburnum anagyroides* Med., ou *Cytisus laburnum* L.

* Cytise des Alpes : *Laburnum alpinum* Bercht. et Presl., ou *Cytisus alpinum* Mill.

1.4 DESCRIPTION BOTANIQUE ^{(1) (7) (12) (18) (37) (46) (67) (68) (69)}

Le cytise aubour est un arbre ou arbrisseau, non épineux, élégant et décoratif de 5 à 10 mètres de hauteur. Il est remarquable par sa splendide floraison, qui lui vaut parfois le surnom de « pluie d'or » ou d'« acacia doré ».

1.4.1 **L'écorce**

L'écorce demeure lisse et verte jusqu'à un âge avancé. Elle devient plus tard d'un vert brunâtre, et forme des plaques minces et membraneuses qui peuvent se détacher circulairement.

1.4.2 **le bois**

Le bois est très dur, élastique, blanc jaunâtre. Puis, quand se forme le cœur du bois, celui-ci devient jaune, brun verdâtre et même presque noir.

C'est ce qui l'a fait comparer au bois d'ébène, d'où son nom populaire de « faux-ébénier ».

1.4.3 les feuilles

Les feuilles sont caduques. Il s'agit de feuilles composées trifoliolées, portées sur un long pétiole. Elles sont alternes sur les jeunes pousses, réunies en petits bouquets sur les rameaux plus âgés.

Les folioles, portées elles-mêmes par un très court pétiole secondaire, sont elliptiques, longues de 9 cm. Elles sont de couleur vert foncé et mat à la face supérieure qui est glabre, vert grisâtre et à duvet soyeux, au stade juvénile, à la face inférieure.

1.4.4 les fleurs

C'est un arbuste souvent planté dans les parcs et jardins pour sa splendide floraison printanière remarquable. Le cytise fleurit abondamment d'avril à juin.

D'un jaune clair, à odeur suave, les fleurs, longues de 2,5 cm sont disposées en grappes simples et retombantes de 10 à 30 fleurs longuement pédicellées. Ces grappes pyramidales sont beaucoup plus longues (de 25 à 30 cm de long) que larges, feuillées à leur base, mais sans feuille entre les fleurs.

- **le calice** est court, campanulé, pourvu de deux lèvres inégales, arrondies ; la supérieure est tronquée ou bidentée et l'inférieure est tridentée.

- **la corolle** est papilionacée. (figure n°1)

Les cinq pétales sont fixés au réceptacle floral par des onglets courts, libres de toute adhérence avec le tube staminal.

Le pétale supérieur, l'étendard ou vexillum, est grand, de forme ovale, redressé en arrière.

Les deux pétales latéraux forment des ailes, très obtuses, oblongues, qui s'élargissent vers le sommet arrondi.

Les deux pétales inférieurs partiellement soudés entre eux présentent la forme d'une carène de navire. Cette pièce est petite, plus courte que les ailes et que l'étendard, nettement courbée.

- **l'androcée** est monadelphé. Les 10 étamines sont toutes soudées ensemble par le filet formant un tube.

- le gynécée est constitué d'un unique carpelle libre, surmonté d'un style courbé au sommet. Le stigmate est oblique.

FORMULE FLORALE : ⁽⁵²⁾

$$F = (5 S) + 5 P + 10 E + 1 C$$

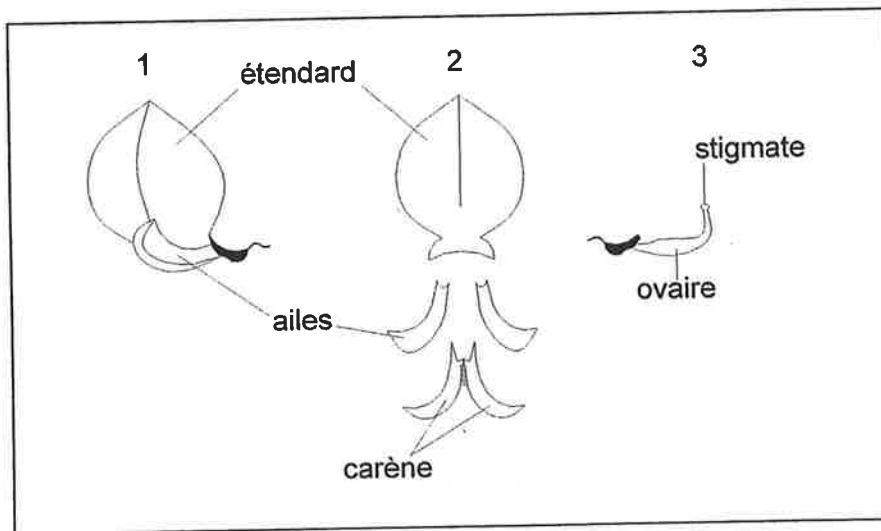


Figure n° 1: Représentation schématique d'une fleur papilionacée de Fabacées ⁽⁷⁵⁾

Légende :

- 1 : Vue externe
- 2 : Corolle disséquée
- 3 : Fleur dont on a ôté la corolle et l'androcée afin de mettre en évidence le gynécée.

1.4.5 les fruits

La fructification se produit en juillet et août.

Les fruits sont des gousses ; c'est-à-dire des fruits secs capsuloïdes monocarpiques à déhiscence dorsale et suturale.

Elles possèdent des nervures très ramifiées, bosselées, de 4 à 6 cm de long sur 7 à 8 mm de large, étranglées dans l'intervalle des graines. Elles sont d'abord soyeuses et velues, puis presque glabres et grises.

1.4.6 les graines

Les gousses renferment 3 à 7 graines réniformes d'un brun noirâtre, sucrées et ayant une odeur agréable.

Figure n° 2 : Le cytise : *Laburnum anagyroides* Med. ⁽⁷³⁾



1.5 REPARTITION ET ECOLOGIE DU CYTISE ⁽⁴⁴⁾

L'aire de répartition de *Laburnum anagyroides* est dite sub-méditerranéenne.

Toutefois, cet arbuste rustique a été largement planté dans un but ornemental et s'est abondamment naturalisé.

Quant à la répartition de *Laburnum alpinum*, elle est dite pré-alpine et sub-méditerranéenne.

En considérant la carte en réseau (figure n°3) réalisée par les collaborateurs de l'Institut Floristique Franco-Belge (IFFB), on remarque que le cytise est particulièrement bien implanté dans certains secteurs. La région amiénoise est l'un de ceux-ci et probablement le plus important.

Quels facteurs écologiques ont facilité cette extension du cytise dans le département de la Somme ? Deux raisons peuvent être envisagées :

- le substrat crayeux est à la fois chaud et sec, ce qui est susceptible de plaire à un arbuste « méridional ».
- la pluviosité limitée dans le sud-Amiénois (à l'exception des années 2000 et 2001 qui furent exceptionnellement arrosées!), accentue le caractère xérique de certains sites.

Comme la plupart des Légumineuses, le cytise est une plante dite améliorante. Sur ses racines apparaissent des nodosités résultant d'une hypertrophie locale des tissus due à un envahissement par une bactérie appartenant au genre *Rhizobium*.

Une symbiose s'établit entre la plante et les bactéries ; ce qui permet la fixation de l'azote atmosphérique pour le plus grand bénéfice de la plante hôte.

Une partie des molécules azotées formées est restituée au sol, ce qui profitera aux plantes commensales qui bénéficient de la sorte d'une « fumure » naturelle.

Laburnum anagyroides Med.

Complété entre Canche et Eure, en Lorraine très rare à l'E. de la Moselle.
Pays-Bas : limité à E7. Allemagne : très rare (Rhin, Moselle, Sarre) et considéré comme non spontané.

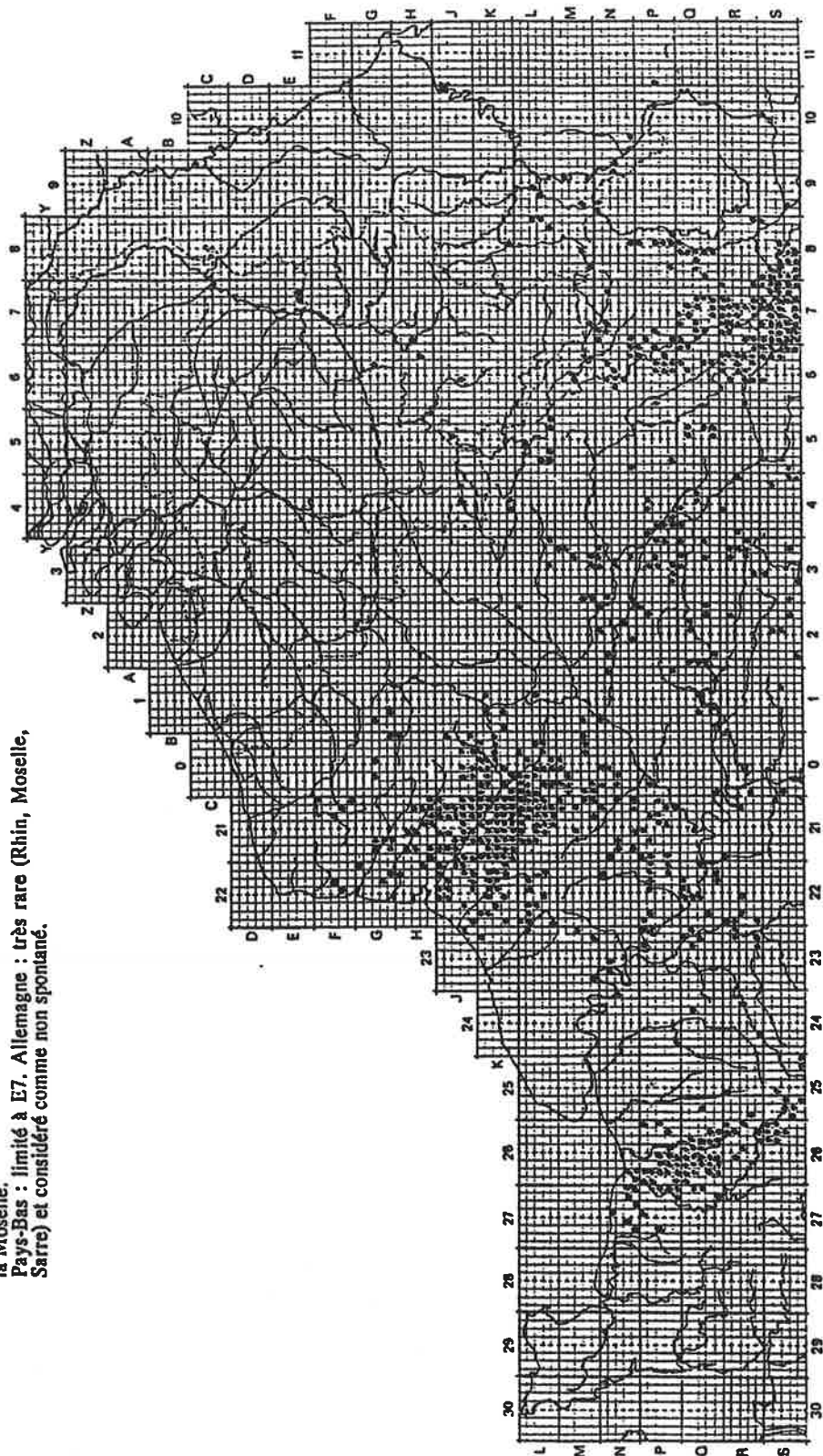


Figure n° 3 : Répartition du *Laburnum anagyroides* Med. dans le Nord de la France ⁽⁴⁴⁾

Deuxième partie :

ETUDE PHYTOSOCIOLOGIQUE

2 - ETUDE PHYTOSOCIOLOGIQUE

2.1 DEFINITION ^{(25) (26) (47)}

La phytosociologie consiste en l'étude des groupements végétaux rassemblés dans une station donnée. La méthodologie utilisée est la méthode sigmatiste (de SIGMA : Station Internationale de Géobotanique Méditerranéenne et Alpine, fondée par J.BRAUN-BLANQUET à Montpellier).

Cette méthode d'investigation des groupements végétaux est actuellement la plus utilisée aussi bien au niveau fondamental, qu'au niveau appliqué.

2.2 METHODOLOGIE

La première étape de cette méthode repose sur l'observation des communautés de plantes réunies sur une certaine surface. L'ensemble de plantes ainsi réunies en une station est appelé « Individu d'Association » (I.A).

L'I.A se définit comme l'objet élémentaire, concret, perceptible par la vue et caractérisé par son homogénéité interne.

On délimite la superficie occupée par l'I.A, puis on réalise le relevé phytosociologique proprement dit, en faisant l'inventaire des espèces rencontrées dans l'aire déterminée.

Chaque espèce sera indiquée par son nom latin et affectée d'un coefficient semi-quantitatif d'abondance/dominance traduisant son importance dans l'I.A étudiée.

Depuis Braun-Blanquet, on s'accorde sur l'échelle de valeur suivante :

COEFFICIENT	RECOUVREMENT DE L'ESPECE
5	> 75 % de la surface
4	De 50 % à 75 %
3	De 25 % à 50 %
2	De 5 % à 25 %
1	< 5 % : peu abondant
+	Très peu abondant
r	Espèce très rare
i	Individu unique

Braun-Blanquet avait aussi introduit une échelle de sociabilité à 5 niveaux, traduisant la propagation, l'aptitude d'une espèce à former des peuplements plus ou moins denses.

COEFFICIENT	TYPE DE PEUPEMENT
5	Peuplement très dense
4	Petite colonie ou tapis
3	Groupe étendu ou coussinet
2	Groupe restreint ou touffe
1	Individu isolé

Ce coefficient est plus sujet à discussion que le précédent ; désormais il est moins utilisé.

Parfois, on place entre parenthèses le coefficient d'une espèce non située franchement dans le relevé et dont on peut hésiter sur son éventuelle intégration dans la liste.

A cette liste quantifiée d'espèces ou **relevé floristique**, sont ajoutés divers renseignements :

- La localisation spatio-temporelle : commune, lieu-dit, nom de la parcelle, numéro de route, altitude, exposition, ..., date du relevé.
- Le recouvrement de la végétation (R) : c'est-à-dire le degré d'ouverture par rapport au sol en pourcentage (100 % : végétation dense ; 50 % : végétation laissant visible la moitié du sol).
- La surface totale relevée.

A partir des relevés phytosociologiques, on réalise des tableaux qui aboutissent à la caractérisation d'associations ou de groupements végétaux. Ceux-ci seront déterminés par une combinaison d'espèces originales les différenciant de groupements voisins et seront décrits avec le support de tableaux phytosociologiques élaborés.

Ces groupements peuvent être rangés dans un système hiérarchique d'unités phytosociologiques successives appelé « synsystème ». Des règles de nomenclature internationale permettent de dénommer ces unités hiérarchiques grâce à des suffixes :

- association végétale : -etum, par exemple : Tamo Viburnetum lantanae
- sous-alliance : -enion ,
- alliance : -ion, tel que : Rosion micranthae
- sous-ordre : -enalia,
- ordre : -etalia, comme : Berberidetalia vulgaris
- sous-classe : -enea,
- classe : -etea, comme par exemple : Rhamnocatharticae Prunetea.

2.3 TABLEAU DE VEGETATION

Liste des localités :

Les relevés de végétation ont été effectués dans les localités suivantes de la Somme (80) :

- N°1 : Bois de Surcamps ; lisière de hêtraie ; 7-2002
N°2 : Bois proche de Villers-sous-Ailly ; lisière de frênaie ; 7-2002
N°3 : Bois de Cocquerel ; lisière de chênaie-frênaie ; 7-2002
N°4 : Petit bosquet près de Saisseval ; lisière de frênaie ; 10-2002
N°5 : Bois de Saisseval ; manteau forestier élevé ; 10-2002
N°6 : La Chaussée-Tirancourt ; fourré âgé sur coteau ; 10-2002
N°7 : Bois de Bacouel ; lisière de hêtraie ; 10-2002
N°8 : Petit bosquet près de Saisseval ; lisière ombragée ; 10-2002
N°9 : Bois de Belloy saint Léonard ; lisière de frênaie ; 06-2003
N°10 : Bois de Fluy ; très beau manteau arbustif au pied d'un larris ; 10-2002
Absence du Cytise dans ce relevé, présenté à titre comparatif.

Espèces accidentelles :

- Relevé N°1 : *Frangula alnus* + ;
Alnus glutinosa + ;
Lonicera periclymenum + ;
N°2 : *Viburnum opulus* +
N°3 : *Sambucus nigra* 1
N°4 : *Acer platanoides* 1
N°9 : *Populus tremula* +
Sambucus nigra +

Manteau forestier à *Laburnum anagyroides*

Numéros des relevés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Longueur (m)	150	150	100	60	100	150	100	80	80	150
Recouvrement (%)	100	90	90	90	90	100	90	80	90	100
ESPECES CARACTERISTIQUES										
<i>Laburnum anagyroides</i>	3	4	2	2	2	1	2	1	4	
<i>Prunus mahaleb</i>	1			2		+	2	1		2
ESPECES THERMOPHILES										
<i>Acer campestre</i>	+	+	+		+		+	+		+
<i>Lonicera xylosteum</i>								1		
<i>Sorbus torminalis</i>							+			
ESPECES DES MANTEAUX FORESTIERS CALCICOLES										
<i>Corylus avellana</i>	+	1	2	2	4	4	3	3		2
<i>Cornus sanguinea</i>	+	3	+	2	+	1		1	2	3
<i>Viburnum lantana</i>	2	2	+	1			1	2	+	2
<i>Ligustrum vulgare</i>	+	1	1	2			3	1		1
<i>Crataegus monogyna</i>	+	+	+	+			+	+		+
<i>Prunus spinosa</i>		+	2	+		+		+	2	2
<i>Rosa gpe canina</i>		+	+	1			+	1	+	1
<i>Evonymus europaeus</i>	+	2	1					+		1
<i>Rhamnus cathartica</i>	1	+	1				+		+	+
<i>Carpinus betulus</i>					2		+			1
<i>Salix caprea</i>						2				
LIANES										
<i>Rubus gpe sylvaticus</i>	1	+	1	1	+	1		+	1	
<i>Clematis vitalba</i>		+			+	+				2
<i>Rubus gpe discolor</i>			+	2				2		
<i>Hedera helix</i>		1	+	+					+	
<i>Bryonia dioica</i>		+	+							
ESPECES FORESTIERES										
<i>Fraxinus excelsior</i>		2	+	1	2	1		2	+	+
<i>Acer pseudoplatanus</i>	+	+		+		1	+	+	2	
<i>Prunus avium</i>		+			2		+	+		+
<i>Betula verrucosa</i>					+	1	1	+		
<i>Fagus sylvatica</i>					+		1			+
<i>Quercus robur</i>							+			+
<i>Ulmus campestris</i>		+			+					

Tableau n° 1 : Tableau phytosociologique

2.4 INTERPRETATION

Le cytise est une espèce calcicole pionnière qui se développe dans les larris ainsi qu'à la lisière des bois.

Dix relevés de végétation ont été réalisés dans la partie amiénoise du département de la Somme. Ils constituent le tableau phytosociologique ci-joint (tableau n°1).

On remarque que le cytise est absent dans le relevé n°10; ce dernier décrit un manteau forestier physionomiquement bien défini, il est présenté à titre de comparaison.

Sur le tableau, on remarque la présence de *Laburnum anagyroides* et de *Prunus mahaleb* qui se développent couramment dans les mêmes sites.

Puis viennent 3 espèces thermophiles : *Acer campestre* (l'érable champêtre), *Sorbus torminalis* (le sorbier torminal) et *Lonicera xylosteum* (le camérisier).

Les espèces caractérisant les groupements de manteaux forestiers calcicoles sont au nombre de onze. Figurent également sur le tableau :

- diverses lianes,
- plusieurs espèces forestières, logiquement à leur place à la lisière des bois.

Les relevés effectués décrivent pour la plupart des groupements de manteaux forestiers ; la végétation arborescente contiguë est une hêtraie ou une chênaie-frênaie calcicole.

Du point de vue phytosociologique, ce groupement arbustif se rapporte à l'association que B. de Foucault et A. Delelis ont nommé en 1983 *Laburno anagyroides – Prunetum mahaleb*.

Celle-ci fait partie de :

- l'alliance du *Rosion micranthae* Arlot 1985
- l'ordre des *Berberidetalia vulgaris* de Foucault et Julve
- la classe des *Rhamno catharticae – Prunetea spinosae* Rivas Goday 1961 (selon P. Julve 1993).

Troisième partie :
ETUDE PHYTOCHIMIQUE
ET PHARMACOLOGIQUE

3 - ETUDE PHYTOCHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

3.1 COMPOSITION CHIMIQUE

Le cytise renferme dans toutes ses parties de dangereux alcaloïdes, en particulier la cytisine, dont l'action est semblable à celle de la nicotine. Des études ont montré, en outre, la présence de flavonoïdes, mais également de peroxydases, de pigments caroténoïdes dans les fleurs et de lectines ou phytohémagglutinines dans l'écorce, les feuilles et les graines.

3.1.1. les alcaloïdes quinolizidiniques ^{(13) (14) (23) (24) (35) (41) (57)}

Les cytises renferment en plus ou moins grande quantité des alcaloïdes quinolizidiniques.

La quinolizidine est un hétérocycle azoté bicyclique particulièrement fréquent dans les structures alcaloïdiques.

Tous les alcaloïdes des Papilionacées proviennent, par synthèse du même acide-aminé : la lysine (figures n° 4 et n° 5).

En effet, les alcaloïdes quinolizidiniques dérivent de la cadavérine, elle-même obtenue par décarboxylation de la lysine. Les composés bicycliques comme la lupinine sont formés de deux unités de cadavérine et les tétracycliques sont composés de trois unités de cadavérine.

Au cours de cette synthèse trois et respectivement quatre groupes amine doivent être éliminés.

Au cours d'une transamination pyruvate-dépendante, l'assemblage de trois unités de cadavérine conduit à la formation de la 17-cétospartéine, base alcaloïdique tétracyclique. Ainsi, l'action de deux enzymes (la lysine décarboxylase et la 17-cétospartéine synthétase) synthétise la lupanine.

Dérivent biogénétiquement de celle-ci, l'anagyrene, puis par deshydrogénation et destruction d'un cycle, la cytisine qui est tricyclique.

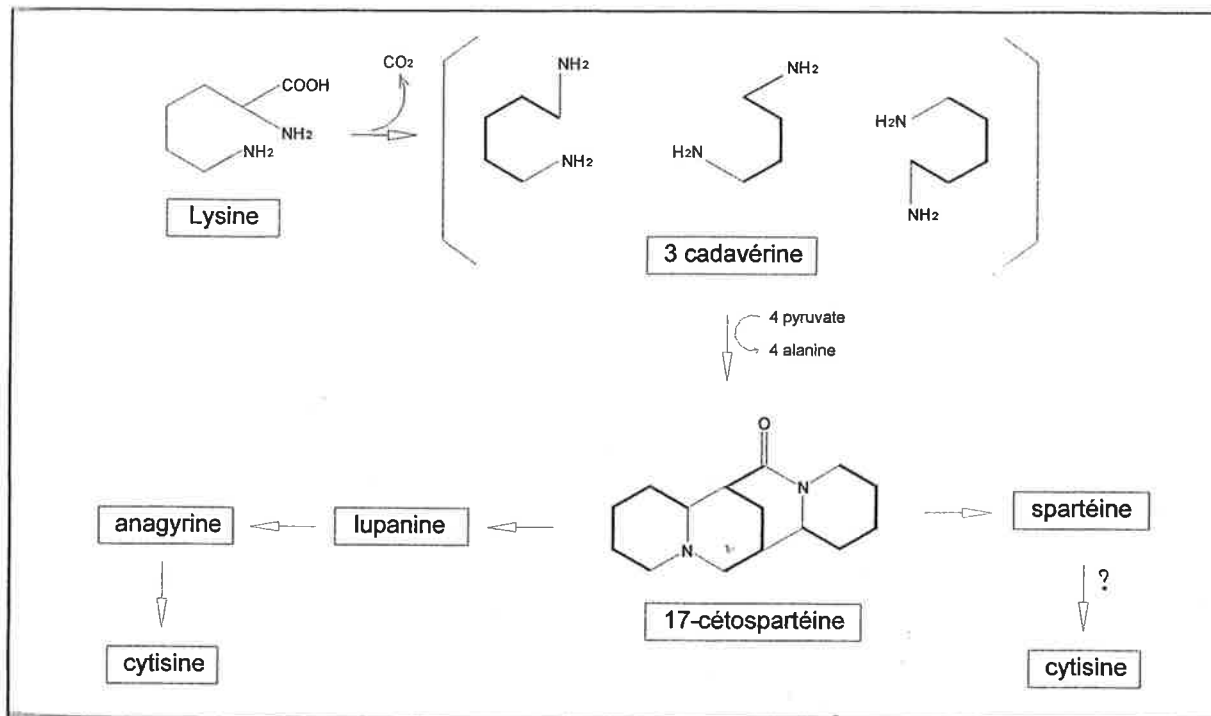


Figure n° 4 : La biosynthèse des alcaloïdes dérivés de la quinolizidine ⁽³⁵⁾

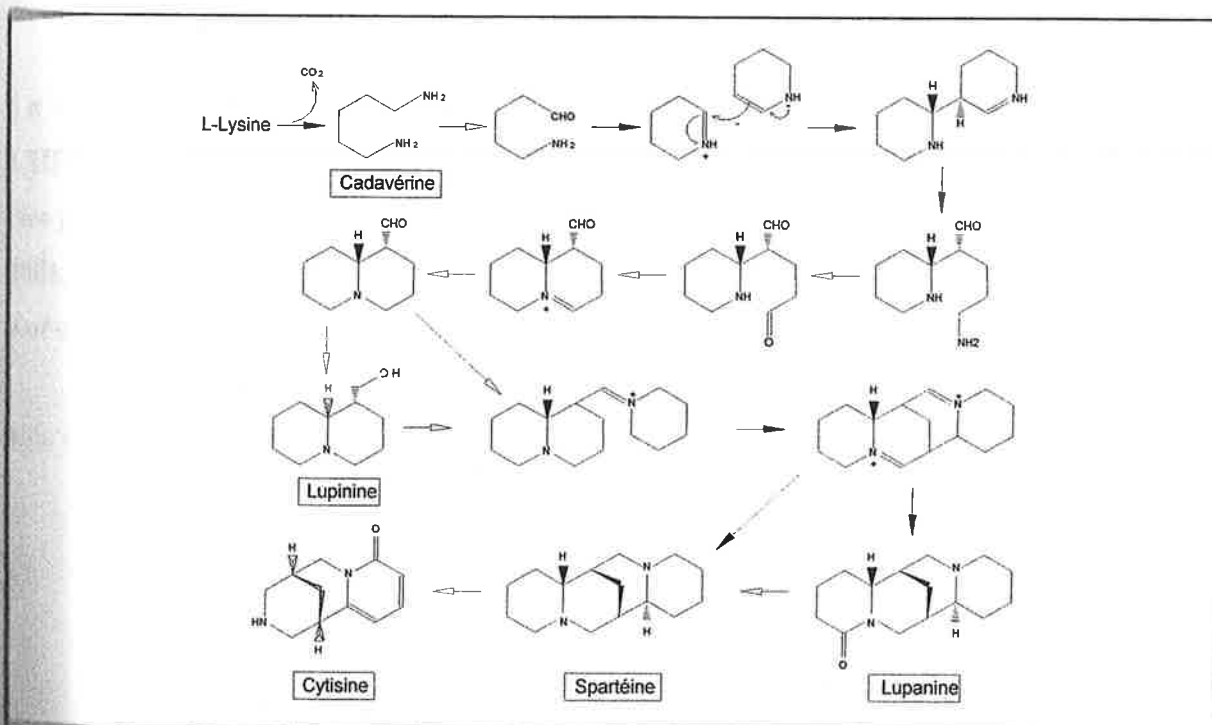


Figure n° 5 : La biosynthèse simplifiée des quinolizidines ⁽¹⁴⁾

Selon l'étude de DAUKSA, en 1966, la répartition des alcaloïdes dans la plante se fait de la façon suivante :

% ALCALOÏDES	PARTIES DU CYTISE
1,4 à 2,8	graines
0,7 à 1,1	gousses
0,6	fleurs
0,4 à 0,9	bourgeons
0,5	écorce
0,1 à 0,5	rameaux
0 à 0,5	feuilles

Tableau n° 2 : Répartition des alcaloïdes dans le cytise ⁽²²⁾

Actuellement, six alcaloïdes différents ont été identifiés.

3.1.1.1. la cytisine ^{(29) (30) (34) (79) (88)}

La cytisine a été préparée pour la première fois en 1818 par deux chimistes français A. CHEVALLIER et J.L. LASSAIGNE. Le produit obtenu était extrêmement impur.

Ses propriétés furent mises en évidence par T.S. GRAY en 1862.

Puis, HUSEMANN et MARME l'ont isolée à l'état pur en 1865, à partir de graines de *Laburnum anagyroides Med.*

Elle a été isolée à partir d'autres plantes et ainsi, elle est également connue sous les noms de :

- baptitoxine
- laburnine
- sophorine
- et ulexine.

* extraction de la cytisine

La cytisine est obtenue par extraction des graines de *Laburnum anagyroides*.

3,5 à 3,9 grammes de cytisine peuvent être isolés de 200 grammes de graines de cytise.

(environ 1,5 %, ce qui est important)

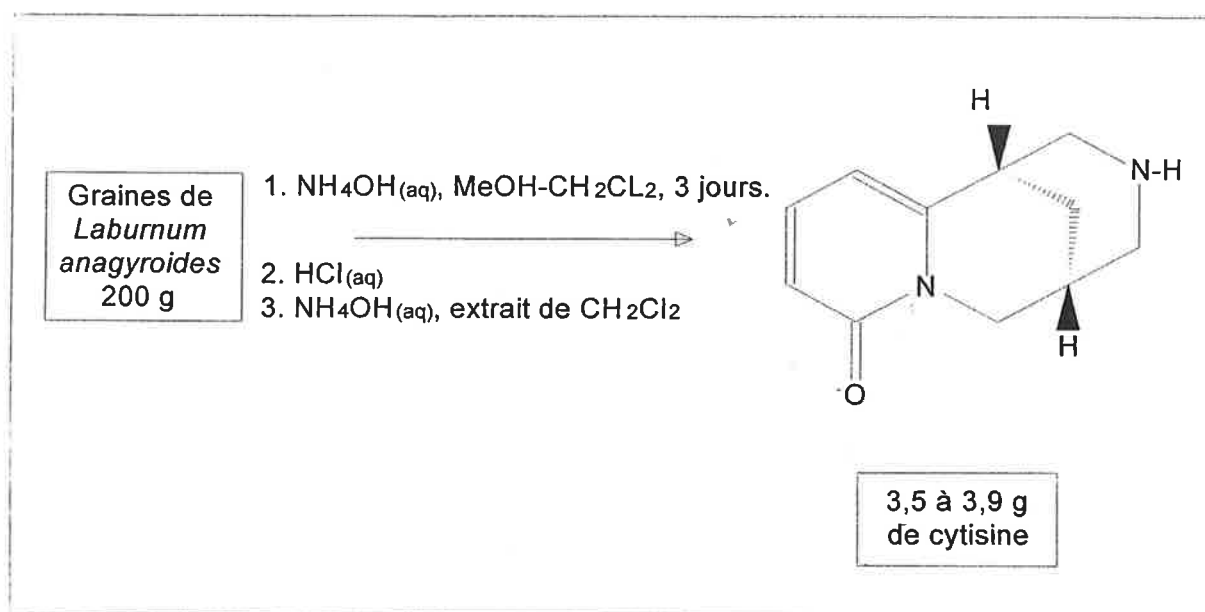


Figure n° 6 : L'extraction de la cytisine ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁹⁶⁾

* structure ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁶²⁾ ⁽⁷⁴⁾

C'est un alcaloïde quinolizidinique du groupe de la lysine.

La cytisine répond à la formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, signée par PARTHEIL en 1892.

Sa structure a fait l'objet de nombreux travaux chimiques.

Devant la diversité des formules de structure attribuées à la cytisine, LECOQ en 1943, se propose de reprendre l'étude et démontre non seulement l'existence d'un cycle pipéridique (proposé par Ing et Späth/Galinovsky indépendamment en 1932), mais prouve également que ce dernier est accolé à un noyau pyridocolique. D'après lui, elle serait la tétrahydro-1-2-3-4-céto-6-pyridocolyl-1-3-diméthyl-cyclamine.

La cytisine est actuellement identifiée comme la (1R-5S)-1,2,3,4,5,6-Hexahydro-1,5-methano-8H-pyrido-[1,2-a][1,5]diazocin-8-one.

La formule développée admise aujourd'hui et prouvée par diffraction de rayon X d'un cristal de cytisine est la suivante : elle comprend un noyau pyridone avec deux doubles liaisons et un groupe C=O dont l'atome d'oxygène est « non réactif ». On note également la présence de deux carbones asymétriques et surtout d'une amine secondaire qui détermine l'appartenance de la molécule à la famille des alcaloïdes.

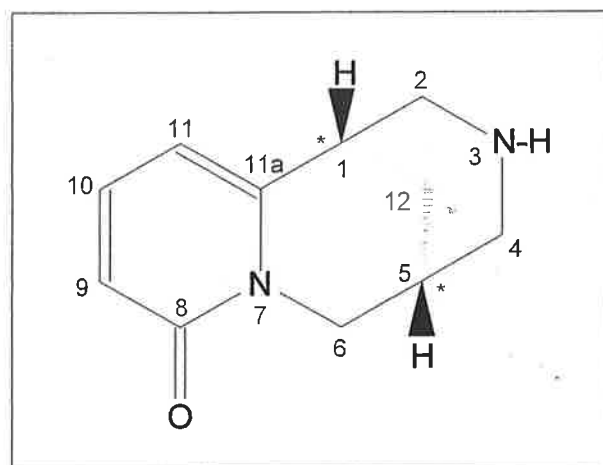


Figure n° 7 : La cytisine

* propriétés physico-chimiques

- propriétés physiques : ⁽²⁴⁾ ⁽³⁴⁾

La cytisine est une poudre semi-cristalline légèrement colorée en jaune, au goût amer et très nocif. Elle cristallise sous forme de cristaux incolores et rhombiques. Son point de fusion se situe à 153 degrés.

Elle est très soluble à froid dans l'eau, l'éthanol, le chloroforme, l'acétate d'éthyle. Elle est insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole et le disulfure de carbone.

Son spectre ultra-violet, en solution méthanolique, présente une courbe d'absorption comportant deux maxima : l'un à 235 m μ et l'autre à 308 m μ .

Son pouvoir rotatoire en solution dans l'eau est :

$$[\alpha]_D^{17} = -119,6^\circ (c 1 ; H_2O) ; [\alpha]_D^{22} = -76^\circ (c 1 ; CHCl_3)$$

- propriétés chimiques : ⁽³⁰⁾

Elle se comporte comme une base forte divalente. Les sels de cytisine ont une saveur amère plus prononcée que la base elle-même. Quelques sels ont été synthétisés : picrate, picrolonate, chloroaurate, chloroplatinate. LECOQ leur a trouvé les mêmes points de fusion que les sels de pyridocoline.

Elle donne avec l'eau de brome une coloration jaune orange et avec le chlorure ferrique ($FeCl_3$) une coloration rouge qui vire au bleu par addition d'eau oxygénée.

Toutes les parties aériennes du cytise renferment cet alcaloïde dans les proportions suivantes :

1,5 à 3% dans les graines ; ce qui est une teneur très élevée pour un alcaloïde.

0,3 % dans les feuilles sèches.

0,2% dans les fleurs desséchées.

3.1.1.2. la méthyl-cytisine ⁽⁶⁶⁾

La N-méthyl cytisine, d'abord isolée par POWER et SALWAY en 1913 du *Caulophyllum thalictroides* Regel (Berbéridacées) et appelée caulophylline, a été retrouvée dans de nombreuses Fabacées dont le cytise en 1953 par POHM et GALINOVSKI.

Il s'agit d'une molécule de cytisine méthylée en 3, de formule brute $C_{12}H_{16}N_2O$.

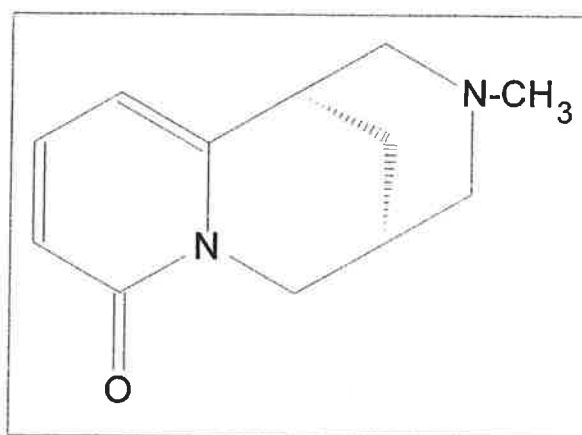


Figure n° 8 : La méthyl-cytisine

3.1.1.3. L'anagyryne ⁽²⁸⁾ ⁽⁶²⁾

Découverte par GALLOIS et HARDY en 1885, POHM et GALINOVSKI l'ont extraite des graines du cytise aubour en 1953.

L'anagyryne accompagne très souvent la cytisine chez la plupart des Genistées.

Sa formule brute est $C_{15}H_{20}N_2O$.

L'anagyryne se présente en masse vitreuse jaune, fonçant à la lumière. Elle est soluble dans l'eau et de nombreux solvants sauf l'éther de pétrole.

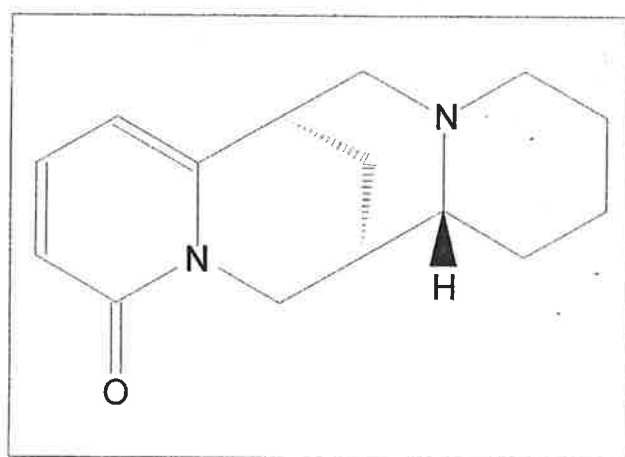


Figure n° 9 : L'anagyryne

3.1.1.4. la spartéine ⁽⁶²⁾

La spartéine, de formule brute $C_{15}H_{26}N_2$, a été isolée pour la première fois du genêt-à-balais (*Sarothamnus scoparius* ou *Cytisus scoparius*) en 1851 par STENHOUSE.

La spartéine se présente sous forme d'un liquide huileux, visqueux à goût amer.

On note la présence de quatre carbones asymétriques en position 6, 7, 9 et 11.

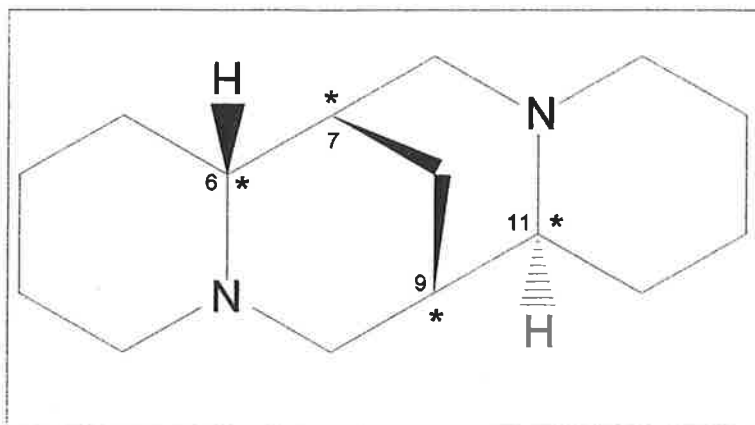


Figure n° 10 : La spartéine

3.1.1.5. la N(3 oxobutyl)-cytisine ⁽³⁶⁾

De découverte plus récente (1981), cet alcaloïde a été isolé par GRAY, HENMAN et MEEGAN des graines du cytise ; auparavant rencontrée dans *Echinosophora koreensis* Nakai (Fabacées), il répond à la formule brute suivante : $C_{15}H_{20}N_2O_2$.

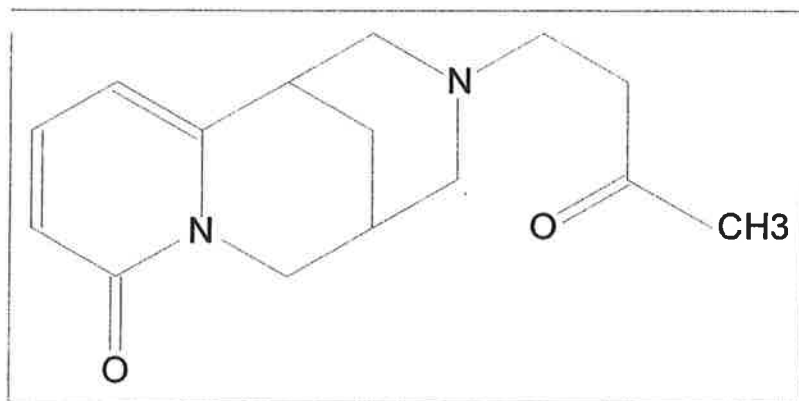


Figure n° 11 : La N(3oxobutyl)-cytisine

3.1.1.6. la laburnine ⁽³⁴⁾

GALINOVSKI, GOLDBERGER et POHM ont isolé cet alcaloïde des graines de cytise en 1949. Il ne faut pas le confondre avec une dénomination erronée de la cytisine.

Sa formule brute est $C_8H_{15}NO$.

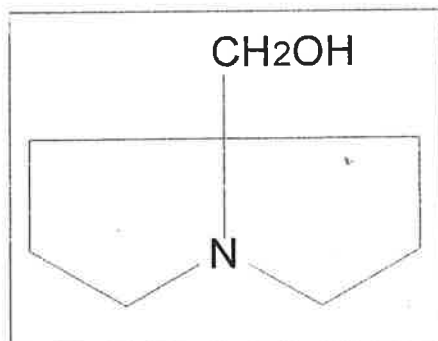


Figure n° 12 : La laburnine

3.1.1.7. l'alcaloïde de formule brute $C_{12}H_{22}N_2O$ ⁽³³⁾

Il a été isolé des graines de cytise en 1953 par GALINOVSKI, VOLG et NESVABDA.

3.1.2. les flavonoïdes

3.1.2.1. le cytoside ⁽⁶⁵⁾

Le cytoside, de formule brute $C_{22}H_{22}O_{10}$ a été isolé par René-Raymond PARIS en 1957 des feuilles et des fleurs fraîches de cytise.

CHOPIN, BOUILLANT et DIURIX ont montré sa structure en 1965. Cette glycoflavone, qui a la structure de la méthyl-4' vitexine, est la B-D-glucopyranosyl-8 dihydroxy-5.7méthoxy-4' flavone.

Le cytoside se présente sous forme d'une poudre cristalline jaune, sans odeur, ni saveur.

Ce corps est insoluble dans le benzène et le chloroforme ; il est peu soluble à froid dans l'eau et l'acétate d'éthyle.

Le point de fusion instantané est de 280-282° et le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D - 30,7^\circ$.

Son spectre ultra-violet présente deux maxima à 275 m μ et 345 m μ et deux minima à 250 m μ et 325 m μ .

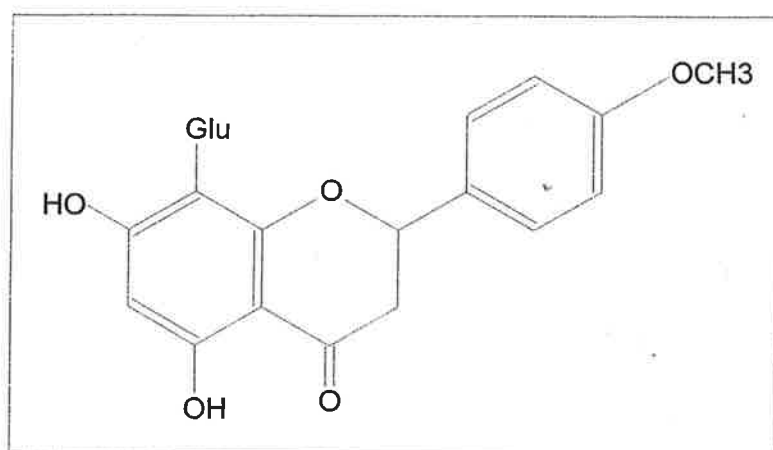


Figure n° 13 : Le cytoside

3.1.2.2. la génistéine et la méthyl-génistéine ⁽¹⁷⁾

Ces deux isoflavones ont été extraites de l'aubier frais par CHOPIN, BOUILLANT et LEBRETON en 1963.

L'une a été identifiée à la génistéine, de formule brute C₁₅H₁₀O₅, auparavant rencontrée dans *Genista tinctoria*. C'est la trihydroxy-4'.5.7 isoflavone.

L'autre a été identifiée à la méthyl-5génistéine, de formule brute C₁₆H₁₂O₅ ou méthoxy-5 dihydroxy-7,4'isoflavone.

Ce sont deux composés de couleur blanche. La génistéine est soluble dans la soude, mais pas dans le bicarbonate de soude.

La méthyl-5 génistéine présente un maximum à 256 m μ dans son spectre U-V.

Pour la génistéine, le maximum se situe à 262 m μ .

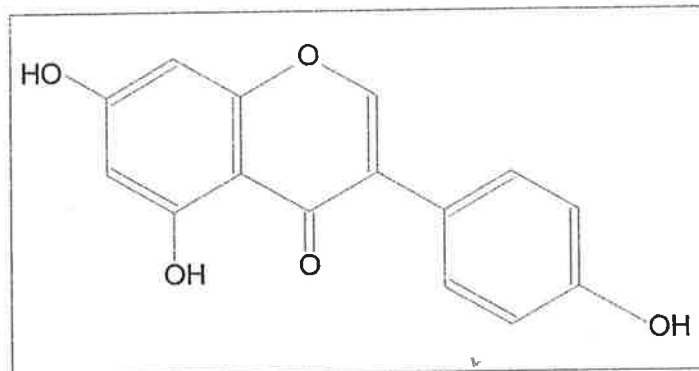


Figure n° 14 : La génistéine

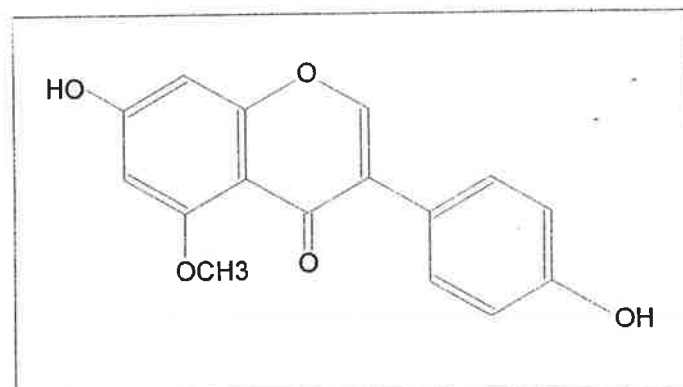


Figure n° 15 : La méthyl-génistéine

3.1.3. les phytohémagglutinines ^{(20) (92)}

Les graines contiennent également des phytohémagglutinines. Ce sont des lectines capables d'agglutiner les hématies et les leucocytes. Elles induisent aussi la transformation lymphoblastique des lymphocytes.

3.2. ACTION PHARMACOLOGIQUE DES ALCALOÏDES

3.2.1. le mécanisme d'action des principaux alcaloïdes

3.2.1.1. la spartéine ^{(13) (14) (35)}

La spartéine fait partie des alcaloïdes agissant sur le cœur, elle provoque aussi l'excitation de la musculature lisse de l'utérus et de l'intestin.

La spartéine est ganglioplégique léger, c'est-à-dire qu'elle empêche l'action de l'acétylcholine au niveau des ganglions du Système Nerveux végétatif. Elle agit en bloquant la transmission et en empêchant la dépolarisation de la membrane post-synaptique.

Au niveau cardiaque, après une phase d'excitation ganglionnaire transitoire, elle soustrait le myocarde à la modulation neuro-végétative centrale, diminue l'excitabilité, la conductibilité ainsi que la fréquence et l'amplitude des contractions.

Cet alcaloïde est également ocytocique : il augmente modérément le tonus et la vigueur des contractions de l'utérus.

3.2.1.2. la cytisine ^{(2) (21) (30) (78) (87)}

La cytisine, se rapproche, par son action, de la strychnine et surtout de la nicotine.

O. GESSNER a observé, en 1931, que les feuilles de cytise, séchées à l'ombre, utilisées pendant la guerre mondiale à la place du tabac, produisaient sur les non-fumeurs les mêmes malaises que le premier cigare sur les adolescents, tandis que les fumeurs habituels n'éprouvaient rien de particulier. L'habitude du tabac développait donc en même temps la résistance à la cytisine.

Malgré ces analogies, la cytisine est constitutionnellement différente de la nicotine.

(figure n° 16)

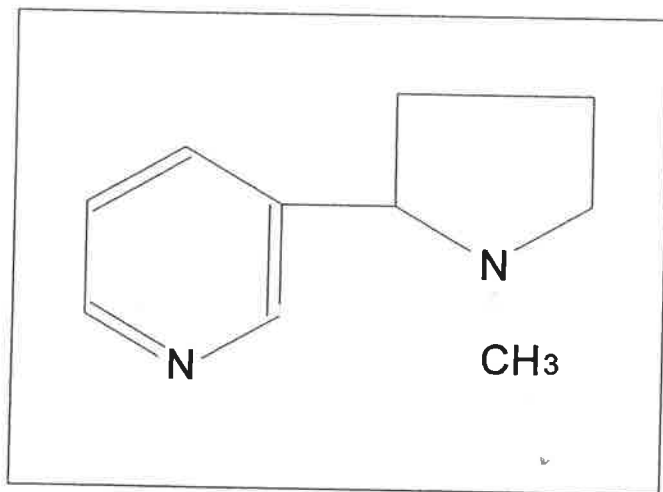


Figure n° 16 : La nicotine

Des études effectuées sur l'animal ont montré que la cytisine possède toutes les propriétés de la nicotine et serait même davantage hypertensive.

La cytisine est cardio et neurotoxique, pouvant théoriquement être à l'origine d'une symptomatologie voisine de l'intoxication nicotinique.

La substance végétale en cause reproduit par effet direct, l'action nicotinique de l'acétylcholine :

- sensation de brûlure buccale, de la gorge, hypersialorrhée,
- vomissements précoces, diarrhée, douleur abdominale,
- bradycardie, myosis,
- délire, fasciculations, convulsions, voire coma.

La cytisine est un stimulant respiratoire plus efficace, mais est moins curarisante que la nicotine. A dose relativement forte, il y a excitation directe des centres respiratoires. Elle exerce une action sur les récepteurs chimiques du sinus carotidien.

3.2.2. la pharmacocinétique de la cytisine ⁽⁹⁰⁾

3.2.2.1. l'absorption

L'absorption orale de la cytisine est rapide. Elle est toutefois plus lente si les graines sont avalées sans être mâchées.

Le pic de concentration plasmatique survient environ deux heures après administration orale de cytisine chez la souris.

3.2.2.2. l'excrétion

- *excrétion rénale :*

La cytisine est excrétée par voie rénale, sans biotransformation. On la retrouve non métabolisée dans les urines.

- *excrétion biliaire :*

Une partie de celle-ci est éliminée par la bile dans les fécès.

La demi-vie d'élimination est approximativement de 200 minutes suivant son administration chez la souris.

3.2.3. la liaison « ligand-récepteur » de la cytisine

3.2.3.1. les récepteurs neuronaux ⁽⁵³⁾

La cytisine se lie sur les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs).

Ces récepteurs sont largement distribués dans le Système Nerveux Central (SNC) et le Système Nerveux Périphérique (SNP). Ils sont impliqués dans les processus cérébraux complexes comme l'apprentissage, la mémoire, la nociception et le mouvement. Lors de diverses pathologies, l'expression du récepteur nicotique est altérée.

Le récepteur nicotique de l'acétylcholine est une protéine allostérique pentamérique, prototype de la famille des canaux cationiques (Na⁺) activés par des neuromédiateurs.

Ces récepteurs, composés de deux sous-unités α engagées dans la liaison de l'acétylcholine, et de trois sous-unités non- α , nommées $\beta 1$, γ et δ , sont les agents moléculaires de la transmission nicotinique neuronale.

Les récepteurs centraux sont constitués seulement de sous-unités alpha et béta.

Une dizaine de gènes codant pour des sous-unités sont actuellement identifiés et transcrits différemment selon la localisation anatomique.

Les propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques du récepteur nAChR dépendent de sa composition en sous-unités et sont modifiées par l'innervation de diverses substances comme le Ca^{+} et l'AMPc.

3.2.3.2. le ligand ^{(6) (11) (64) (72) (83)}

Le Dr. O'Neill a étudié, pour l'entreprise Pfizer, les dérivés de la cytisine comme agonistes nicotiniques.

Il remarque (et confirme) que la cytisine, comme la nicotine, se lie avec haute affinité sur le récepteur $\alpha 4\beta 2$ et produit des effets semblables à celle-ci *in vivo*.

La substance agit comme un agoniste partiel. Par exemple, la cytisine induit des courants de moindre amplitude que la nicotine et atténue les effets de cette dernière quand les deux composants sont co-appliqués.

La cytisine est également un autre ligand très puissant pour de nombreux sous-types de récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine.

De longues recherches sur la modification structurale des alcaloïdes quinolizidiniques, notamment la cytisine, sont entreprises dans le but d'obtenir des composés à potentiel thérapeutique intéressant aussi bien au niveau périphérique que central, avec un intérêt particulier pour développer des ligands sélectifs des nAChRs.

3.2.3.3. la transmission interneuronale

L'acétylcholine (ACh), par ses effets nicotiniques, assure la transmission interneuronale dans le système nerveux autonome.

La fibre pré-synaptique libère le neurotransmetteur : ACh.

Lorsque l'acétylcholine, ou un agoniste nicotinique (comme la cytisine), se lie au récepteur nAChR (sur les deux sous-unités α), celui-ci change de conformation, ce qui ouvre le canal ionique et laisse entrer le sodium à l'intérieur de la cellule, provoquant la dépolarisation de la membrane.

Cette stimulation de la fibre post-synaptique provoque une libération d'ACh par les terminaisons parasympathiques et de catécholamines par les terminaisons sympathiques. (figure n° 17)

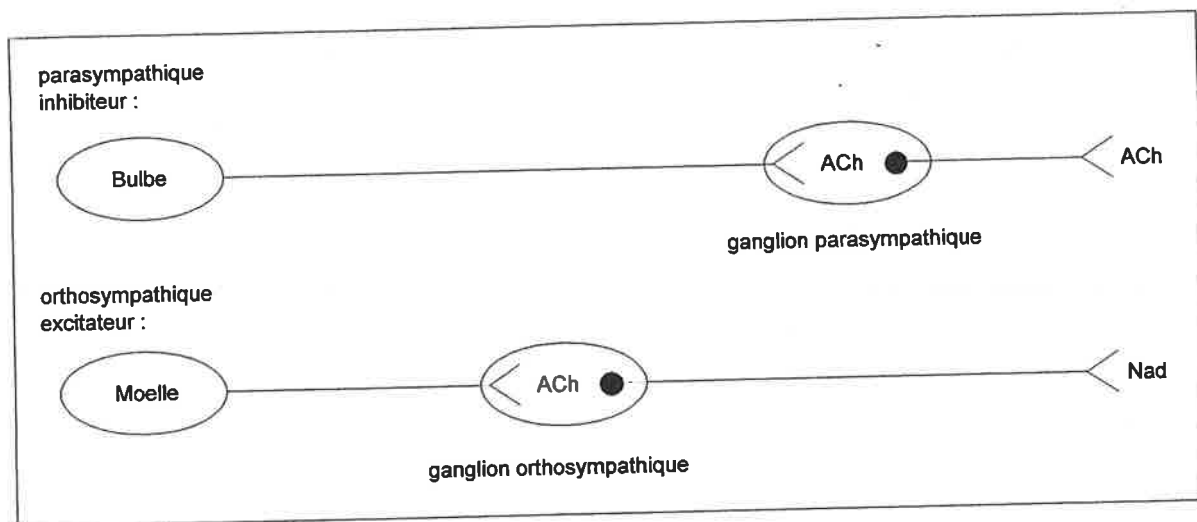


Figure n° 17 : Organisation du système nerveux végétatif⁽⁶¹⁾

3.3. APPLICATIONS THERAPEUTIQUES (3) (24) (30) (34) (70) (92)

Le cytise est une plante purgative et cholagogue.

Les feuilles séchées sont utilisées en phytothérapie pour leur action sur la vésicule biliaire.

D'après H. Leclerc, les feuilles, en infusion de 12 g de feuilles pour une tasse d'eau bouillante, exercent une action cholagogue assez marquée.

La cytisine était autrefois utilisée comme antitussif et antiémétique.

Gray (1862) a paraît-il, employé avec succès le Cytise dans les dyspepsies bilieuses entraînant des alternatives de diarrhée et de constipation, avec vomissements périodiques, dans les quintes de toux de la bronchite, de l'asthme et de la coqueluche, dans les vomissements des enfants et de la grossesse.

La cytisine a été préconisée contre les migraines à la dose de 0,003 à 0,005 g de nitrate de cytisine et contre les démences paralytiques à la dose de 5 mg en injection sous-cutanée.

On conseille de commencer par de petites doses (1 mg) et d'augmenter ensuite sans dépasser 0,01 g.

En médecine homéopathique, le cytise est prescrit dans certains états dépressifs, sous forme d'une teinture préparée à partir de fleurs et feuilles fraîches en parties égales. On utilise la teinture-mère (TM) *Laburnum anagyroides* 1DH, d'un vert brunâtre, sans odeur, ni saveur bien prononcée.

Dans l'usage externe, on a quelques fois employé, comme détersif et résolutif, des cataplasmes de feuilles écrasées appliquées sur des ulcères et maux analogues.

On l'a employé en U.R.S.S et en Bulgarie comme stimulant respiratoire et circulatoire.

Un produit pharmaceutique bulgare, TABEX[®], est actuellement préparé à partir de la cytisine ; son action est semblable à celle de la nicotine, mais avec une toxicité moindre.

Il est utilisé pour aider les tabagistes à arrêter de fumer progressivement sans développer de symptômes d'abstinence.

Les comprimés sont dosés à 1,5 mg de cytisine. La dose maximale journalière est de 9 mg, soit 6 comprimés.

Le schéma thérapeutique est établi selon le tableau suivant :

JOURS	PRISES	DOSES MAXIMALES
1 à 3	1 cp / 2 heures	6 cp / jour
4 à 12	1 cp / 2,5 heures	5 cp / jour
13 à 16	1 cp / 3 heures	4 cp / jour
17 à 20	1 cp / 4 heures	3 cp / jour
21 à 25	1 cp / 6 heures	2 cp / jour

Tableau n° 3 : Posologie progressive du TABEX® (80)

Quatrième partie :
ETUDE TOXICOLOGIQUE

4 - ETUDE TOXICOLOGIQUE

Le cytise est l'une des causes d'appel les plus fréquentes enregistrées dans les centres anti-poisons européens, notamment en Allemagne et en Grande Bretagne où le cytise est très souvent planté dans les jardins.

Le nombre d'intoxications graves est, heureusement, très réduit en raison des vomissements précoces que provoque la plante.

4.1 LES CIRCONSTANCES DE L'INTOXICATION (8) (9) (16) (24) (30) (31) (56) (73)

La beauté du cytise porte en elle un danger, car l'ensemble de la plante est vénéneux. Les fleurs et les graines sont les plus toxiques.

4.1.1 Les ingestions accidentelles

Toutes les parties de la plante sont toxiques, mais ce sont surtout les fleurs qui causent des accidents par confusion avec celles du « Robinier faux-acacia » ou « acacia », servant à la préparation de beignets. Les fleurs blanches de l'acacia ne sont pas toxiques, alors que celles du cytise, jaunes le sont.

Une vague ressemblance avec les gousses du haricot incite le jeune enfant à jouer avec les fruits du cytise et, le cas échéant, à consommer gousses et graines.

Parfois, des enfants ont pris de jeunes rameaux d'Aubour pour de la Réglisse.

On a observé également des empoisonnements par le lait de chèvres ou de vaches, qui peuvent manger impunément les feuilles, les fleurs et l'écorce du cytise. Ce lait devient toxique même si aucun symptôme d'intoxication ne peut être observé chez ces animaux.

En revanche, selon les recherches de CORNEVIN, la chair des animaux ayant consommé du cytise n'est pas toxique.

4.1.2 la fréquence des intoxications

Le cytise demeure fréquemment impliqué dans les intoxications infantiles surtout en période estivale.

* D'après les observations du centre antipoison de Lille, 52 dossiers concernant le cytise ont été recensés entre 1995 et 2003, dont 31 cas d'intoxications et 21 demandes d'informations.

Les 31 intoxications collectées concernaient 3 adultes (9,68 %) et 28 enfants (90,32 %).

Il s'agissait de 12 cas féminins (38,7 %) et 19 cas masculins (61,3 %).

15 personnes étaient symptomatiques (48,4 %) et 16 asymptomatiques (51,6 %).

Les symptômes retrouvés sont les suivants : céphalées, diarrhées, douleurs digestives, hyperthermie, hypotonie, pâleur tégumentaire, vertiges, vomissements, tachycardie sinusale ; cependant l'imputabilité n'est pas toujours établie.

*D'après un communiqué du centre antipoison d'Angers, 27 dossiers impliquant des cas d'intoxication par le cytise ont été recensés de 2000 à 2003, dont 4 demandes d'informations.

Les 23 intoxications relevées concernaient 3 adultes (13,04 %) et 20 enfants (86,96 %).

Il s'agissait de :

- 10 garçons de 2 à 8 ans,
- 10 filles de 1 à 10 ans,
- 1 homme de 80 ans,
- et 2 femmes de 40 et 43 ans, dont une a fait une tentative de suicide en faisant une préparation avec du cytise et des suppositoires de VISCERALGINE FORTE®.

Les intoxications étaient accidentelles par ingestion de graines (jusqu'à 10) et de fleurs, par succion de pétales, ou par ingestion de beignets de fleurs confondues avec celles de l'acacia.

Les symptômes retrouvés sont les suivants : céphalées, vomissements dans les 30 minutes à 2 heures après l'exposition, troubles digestifs, douleurs abdominales, hypotension et tremblements.

Les traitements utilisés sont les suivants : du charbon activé le plus souvent et une décontamination cutanée des conjonctives et des muqueuses en cas de succion de cytise.

*D'après les observations du centre antipoison de Lyon, 21 cas d'intoxications par le cytise ont été recensés entre 2000 et 2003.

Les dossiers concernaient 12 enfants (57,14 %) et 9 adultes (42,86 %).

Les circonstances d'intoxication étaient essentiellement dues à l'ingestion de beignets de fleurs de cytise ; ce qui explique le fort pourcentage d'intoxications chez les adultes.

Les symptômes retrouvés sont les suivants : vertiges, vomissements, troubles digestifs, céphalées, somnolence, confusion. On note également, la présence d'une hypersudation, d'une prostration, d'un état de malaise et d'un œdème local cutané chez un homme de 57 ans.

4.1.3 les doses léthales ⁽¹⁴⁾ ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁹⁰⁾

La toxicité varie selon les espèces, la partie de la plante ingérée et l'âge de la plante. Ainsi, les différentes espèces de cytises ne sont pas également toxiques. Certaines sont plus riches en cytosine que d'autres. Dans une même espèce, la toxicité peut évoluer en fonction de l'état de végétation. Toutes les espèces animales et l'homme ont une sensibilité différente par rapport à la cytosine.

La dose léthale chez l'homme n'a pu être exactement déterminée, mais en tant que stimulant de la respiration les doses n'excèdent pas 3 mg par jour en plusieurs prises.

On pense que 3 ou 4 gousses seraient suffisantes pour entraîner la mort d'un adulte.

Un seul cas mortel a été rapporté après ingestion de 34 à 50 milligrammes de cytosine.

Ce cas est survenu chez un patient psychiatrique traité par chlorpromazine LARGACTIL[®]. L'action anti-vomitif de cette drogue a contrarié l'effet émétique de la cytosine contenue dans les graines. Ainsi, le patient n'a pas éliminé la majeure partie du toxique par les vomissements fréquents et importants que provoque généralement l'ingestion de cytise.

Chez les enfants, l'empoisonnement peut être provoqué par l'absorption de deux graines seulement.

Chez de nombreux animaux, la dose léthale de graines contenues dans les gousses du *Laburnum anagyroides* est estimée à 0,5 grammes par kilogramme.

L'animal le plus sensible semble être le cheval.

4.2 ETUDE CLINIQUE ^{(4) (5) (14) (21) (23) (25) (30) (76) (79) (81) (87)}

La toxicité du cytise est principalement due à deux alcaloïdes :

- la cytisine, poison nerveux provoquant des convulsions et la mort par asphyxie
- l'anagyrine, poison du cœur et paralysant de la respiration ayant une action semblable à celle de la spartéine, mais de toxicité plus élevée.

Il faut noter que la N(3oxobutyl)-cytisine a un pouvoir toxique réel, mais nettement moins important que celui de la cytisine.

D'après GRAY, en 1862, les principes toxiques arrivent dans la circulation, puis par leur action sur les centres nerveux et respiratoires, entravent l'oxygénation du sang, déterminent la paralysie du cœur et des centres respiratoires.

4.2.1 les signes cliniques de surdosage ⁽⁷⁹⁾

La symptomatologie apparaît dans l'heure qui suit l'ingestion. Les signes cliniques comprennent des troubles digestifs et des signes généraux.

* ingestion de quelques graines (3 ou 4):

- troubles digestifs :

Les feuilles, les fleurs, les gousses, au même titre que les graines et les jeunes rameaux sont doués de propriétés éméto-cathartiques.

Les patients se plaignent :

- d'une abondante salivation, d'une brûlure de la gorge (irritations des muqueuses), d'une sensation de malaise et d'étranglement, d'une polydipsie (soif intense),
- de nausées et vomissements importants, violents, persistants parfois sanglants, rarement de diarrhée,
- de douleurs stomacales, abdominales.

- **signes généraux :**

Ces troubles digestifs s'accompagnent de pâleur, tachycardie, sueurs froides, polydipsie, mydriase, et lipothymie. Des oliguries ou anuries ont été signalées et semblent être le fait d'un retentissement fonctionnel et non d'une néphrotoxicité.

* ingestion de plusieurs graines :

- **troubles neurologiques :**

Les céphalées sont habituelles. Dans certains cas, on note une baisse de la vigilance parfois accompagnée d'un état de confusion avec délire et hallucinations.

Les intoxications modérées s'accompagnent de vertiges, fasciculations, et de convulsions tonico-cloniques. Les reflexes ostéo-tendineux sont diminués.

Au cours des intoxications massives, on trouve une paralysie musculaire, souvent généralisée, avec évolution vers le coma.

- **troubles cardiovasculaires :**

A la phase initiale de l'intoxication, il existe une hypertension artérielle, avec tachycardie. Ensuite, le pouls se ralentit et devient irrégulier. A ce moment, on note une hypotension, suivie de somnolence.

Dans les intoxications graves, on observe des troubles vasculaires avec cyanose des extrémités et de la face due à une vasoconstriction.

- **troubles respiratoires :**

La cytisine agit comme un stimulant respiratoire.

Lors des intoxications par faibles doses de cytisine, on note une hyperpnée puis un affaiblissement de la respiration avec apparition d'un rythme de Cheyne-Stokes (dyspnée de Cheyne-Stokes : cycle ventilatoire faisant succéder une phase d'augmentation progressive du

volume courant, suivie d'une phase de diminution progressive du volume courant et parfois séparé du cycle suivant par une pause respiratoire).

La mort est le plus souvent en rapport avec une détresse respiratoire aggravée par les convulsions.

4.3 L'EVOLUTION

Les vomissements précoces et intenses conditionnent le pronostic car ils permettent l'évacuation gastrique d'une grande partie du toxique et expliquent le faible pourcentage de cas léthaux.

En cas de vomissements retardés, il faut redouter une évolution grave. La mort peut survenir au bout de 1 à 9 heures, parfois au bout de plusieurs jours.

Le pronostic est plus favorable pour les adultes que pour les enfants.

4.4 LES TRAITEMENTS ^{(14) (64) (85) (86)}

Les traitements sont basés essentiellement sur un traitement évacuateur associé à du charbon activé et sur un traitement symptomatique.

En revanche, nous n'avons pas connaissance d'antidote particulier.

4.5.1 l'épuration digestive

4.5.1.1 les vomissements

Les vomissements provoqués soit par excitation mécanique, soit par des vomitifs ne sont pas recommandés. Ceux-ci sont généralement spontanés et ont l'avantage d'éliminer une grande partie du toxique.

4.5.1.2 le lavage gastrique

Le lavage gastrique a longtemps été considéré comme la méthode de référence pour l'évacuation digestive des toxiques. Pourtant son efficacité est en réalité très discutable.

De plus, il n'est éventuellement utile que s'il est pratiqué précocement ; c'est-à-dire moins d'une heure après l'ingestion des toxiques.

Le lavage gastrique ne peut être réalisé qu'en milieu hospitalier par un personnel entraîné (au moins deux personnes). Un examen clinique complet et la correction de défaillances vitales éventuelles précèdent sa réalisation.

Un matériel de réanimation doit être disponible dans tous les cas (aspirateur de mucosités, plateau d'intubation, cardioscope).

Une voie veineuse périphérique est mise en place avant le début du lavage, les prothèses dentaires sont enlevées. Le patient doit être clairement informé du déroulement de l'opération s'il est conscient.

Le patient est en position décubitus dorsal le plus souvent ou en position assise chez le sujet conscient.

Le tube de Faucher est lubrifié avec de l'eau ou de l'huile de vaseline, puis introduit dans la bouche. Il est ensuite poussé dans l'œsophage et l'estomac de façon non traumatique en faisant déglutir le patient.

Sa bonne position est vérifiée par l'existence d'un reflux gastrique et l'auscultation du creux épigastrique après injection d'air. Une tulipe en verre est adaptée au tube et le premier retour de liquide gastrique est conservé pour l'analyse toxicologique. Ensuite, la tulipe, placée à hauteur du malade, est remplie d'eau tiède à 38°C (200 à 400 ml). Elle est alors surélevée pour permettre l'écoulement de l'eau dans l'estomac, puis abaissée pour siphonner le liquide gastrique dans un seau placé au dessous du plan du lit.

Cette manœuvre est répétée plusieurs fois pour une quantité globale de 10 litres d'eau tiède ou plus (100 ml/kg chez l'enfant), jusqu'à l'obtention d'un liquide gastrique propre.

La surveillance porte sur la fonction respiratoire, l'état de conscience, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, et la déglutition. Une malposition du tube ou son obstruction par des débris alimentaires peut entraîner une mauvaise récupération du liquide gastrique.

Le lavage gastrique peut se compliquer de :

- nausées, vomissements ;
- lésions dentaires et bucco-pharyngées, érosion des muqueuses oesophagiennes et gastriques pouvant entraîner une hémorragie digestive imposant une fibroscopie ;
- inhalation bronchique qui peut engager le pronostic vital ;
- hémorragie sous-conjonctivale lors d'efforts de toux ou de vomissements ;
- hypernatrémie, ou le plus souvent hyponatrémie, évitée par l'adjonction de chlorure de sodium dans l'eau de lavage (4 à 9 g/l), en particulier chez l'enfant ;
- Hypertension et tachycardie pendant le lavage (réaction adrénérgique) ;
- Bradycardie d'origine vagale à l'introduction du tube, parfois même arrêt circulatoire.

4.5.1.3 le charbon activé

Le charbon activé est une poudre noire, insoluble, sans odeur ni saveur, obtenue par pyrolyse de substrats organiques et lavée à l'acide pour éviter tout relargage de produits toxiques. L'activation par un courant gazeux oxydant à haute température (600 à 900°C) permet d'obtenir un fin réseau de pores, ce qui augmente la surface spécifique de 1000 à 3500 mètres carré/gramme et multiplie par deux ou trois son pouvoir d'absorption.

L'administration de charbon activé est efficace lorsqu'elle est réalisée dans l'heure qui suit l'ingestion accidentelle du toxique chez des personnes conscientes.

Chez les patients à haut risque d'attaque ou de dépression mentale, le charbon activé doit être administré par du personnel médical ou paramédical compétent, capable d'éviter l'étouffement lors d'éventuels vomissements.

Les granulés de charbon activé doivent être dilués dans 240 millilitres d'eau pour 30 grammes de charbon et la solution obtenue doit être bien agitée afin d'éviter la formation de grumeaux. Le patient doit boire lentement la solution afin de prévenir les vomissements.

La dose maximale n'est pas encore établie.

La dose usuelle est de 25 à 100 g de charbon (Carbomix[®]) pour les adultes et adolescents ; de 25 à 50 g chez les enfants de 1 à 12 ans et de 1 g/kg chez les moins d'1 an. Cette dose de charge peut constituer le traitement unique de l'intoxication de faible ou de moyenne gravité.

L'administration de charbon activé peut être répétée toutes les 4 à 6 heures pendant 24 à 48 heures.

L'administration de charbon ne doit pas être trop rapide afin de limiter l'apparition des vomissements. La surveillance ultérieure porte sur le transit intestinal (survenue de diarrhée ou de constipation) et l'apparition de selles noires.

Les principaux effets secondaires observés sont des nausées et vomissements (souvent lors d'une administration trop rapide), avec un risque d'inhalation bronchique, une constipation, avec risque de subocclusion intestinale et/ou de relargage partiel des toxiques, ou une diarrhée.

4.5.2 Le traitement symptomatique

Le traitement symptomatique des convulsions repose sur l'administration de benzodiazépines en première indication. Si l'attaque persiste, on administre du phénobarbital. Ces substances sont préférées à la phénytoïne pour le contrôle du dosage.

4.5.2.1 les benzodiazépines

4.5.2.1.1 le diazépam

On administre du diazépam par voie intraveineuse pendant 2 à 3 minutes. Le taux maximal est de 5 mg/min.

Chez les adultes, la dose initiale est de 5 à 10 mg, pouvant être répétée toutes les 5 à 10 minutes si besoin. Il est nécessaire de surveiller la survenue d'une hypotension, une dépression respiratoire et le besoin éventuel d'une intubation endotrachéale.

Chez les enfants, la dose initiale est de l'ordre de 0,2 à 0,5 mg/kg à répéter au bout de 5 minutes. Il faut envisager un autre traitement si l'attaque persiste après l'administration de 10 mg chez un enfant de plus de 5 ans, et 5 mg chez un enfant de moins de 5 ans.

Si la voie intraveineuse n'est pas accessible, le diazépam peut être donné par voie rectale en doublant la dose initiale en raison d'une faible absorption. On peut aussi administrer du lorazépam par voie intramusculaire.

4.5.2.1.2 le midazolam

Chez les enfants où l'accès intraveineux n'est pas établi, on peut administrer du midazolam par voie intramusculaire ou nasale.

Les doses pédiatriques sont :

- par voie intramusculaire : 0,2 mg/kg (maximum : 7 mg)
- par voie nasale : 0,2 mg/kg
- par voie orale : 10 mg chez les adolescents et les plus de 5 ans.

4.5.2.1.3 le lorazépam

La dose maximale de lorazépam administrée par voie intraveineuse (IV) est de 2 mg par minute.

Chez les adultes, la dose initiale est de 2 à 8 mg en IV. Elle peut être répétée au bout de 10 à 15 minutes si l'attaque persiste.

La dose initiale pédiatrique est de 0,05 à 0,1 mg/kg (maximum : 4 mg/dose), répétée deux fois à l'intervalle de 10 à 15 minutes.

4.5.2.2. le phénobarbital

Chez les adultes :

La dose d'attaque du phénobarbital est de 600 à 1200 mg en IV (10 à 20 mg/kg), dilué dans 60 ml d'une solution de NaCl à 0,9% à raison de 25 à 50 mg/min.

On peut augmenter les doses de 120 à 240 mg toutes les 20 minutes.

La dose maximale n'est pas encore établie, mais des patients épileptiques ont déjà reçu des doses allant jusqu'à 100 mg/min pour calmer leur crise.

Chez les enfants :

La dose d'attaque est de 15 à 20 mg/kg en IV, à raison de 25 à 50 mg/min. On peut ajouter 5 à 10 mg/kg toutes les 20 minutes.

La dose maximale de phénobarbital n'est pas connue. On sait, cependant que des enfants épileptiques ont reçu des doses de 30 à 120 mg/kg/24h de phénobarbital.

Chez les nourrissons :

La dose d'attaque est de 20 à 30 mg/kg en IV, sans dépasser 1 mg/kg/min chez les sujets n'ayant jamais reçu de phénobarbital.

On peut ajouter une dose de 2,5 mg/kg toutes les 12 heures en maintenant le taux sanguin de phénobarbital entre 20 et 40 microgrammes/ml.

La dose maximale est de 20 mg/kg/min, sachant qu'une dose de 30 mg/kg/min a été tolérée.

L'utilisation des barbituriques impose une intubation préalable et une surveillance des taux sériques dans les 12 à 24 heures. Les benzodiazépines et les barbituriques sont généralement préférés à la phénytoïne ou à la phosphénytoïne.

4.5.2.3. la phénytoïne

L'administration intraveineuse de phénytoïne n'est pas recommandée en raison de son insolubilité et de sa précipitation.

La phénytoïne est injectée pure par voie intraveineuse lente, ou diluée à raison de 50 mg/ml de solution, dans 50 à 100 ml de sérum physiologique.

Le taux d'administration par cette méthode ne peut excéder 0,5 mg/kg/min ou 50 mg/min.

Chez les adultes :

La dose d'attaque de phénytoïne est de 15 à 18 mg/kg par voie intraveineuse lente.

On recommande de maintenir la dose à 100 mg oralement ou par voie intraveineuse toutes les 6 à 8 heures, le but étant de maintenir une concentration sanguine variant entre 10 et 20 µg/ml.

Chez les enfants :

La dose initiale est de 15 à 20 mg/kg ou 250 mg/m² de surface corporelle.

L'administration intraveineuse de phénytoïne ne peut dépasser 0,5 à 1 mg/kg/min.

La dose peut être élevée à 1,5 mg/kg toutes les 30 minutes, sachant que la dose journalière maximale est de 20 mg/kg.

L'administration de phénytoïne nécessite une surveillance cardiaque avec un électrocardiogramme (ECG), afin de régler le débit en cas d'arythmie ou d'hypotension.

Il faut maintenir un taux plasmatique de phénytoïne compris entre 10 et 20 µg/ml.

4.5.2.4. la phosphénytoïne

La dose d'attaque est de 15 à 20 mg/kg d'équivalent de phénytoïne salés au débit de 100 à 150 mg d'équivalents de phénytoïne/min.

La phosphénytoïne ne doit pas être administrée à un débit dépassant les 150 mg d'équivalent de phénytoïne/minute à cause du risque d'hypotension.

Il faut contrôler en permanence la fonction respiratoire, le rythme cardiaque, et la pression artérielle pendant l'administration et durant les 30 minutes qui suivent.

4.5.3. le traitement de l'hypotension

En cas d'hypotension, il faut infuser 10 à 20 ml/kg de soluté isotonique et mettre la personne en Position Latérale de Survie (PLS).

Si l'hypotension persiste, il faut administrer de la dopamine ou de la norépinéphrine.

4.5.3.1. la dopamine

On additionne 200 ou 400 mg de dopamine à 250 ml de dextrose 5 % dans de l'eau pour obtenir 800 ou 1600 µg/ml, ou bien on additionne 400 mg de dopamine à 500 ml de dextrose 5 % dans l'eau pour obtenir 800 µg/ml.

On commence par administrer une dose de 5 µg/kg/min que l'on peut augmenter progressivement par paliers de 5 µg/kg/min si besoin.

La norépinéphrine peut être administrée si plus de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de dopamine sont nécessaires.

Si une arythmie ventriculaire survient, il faut diminuer le taux d'administration de dopamine.
L'extravasation peut entraîner une nécrose du tissu local ; il est donc préférable de réaliser l'administration de dopamine par l'intermédiaire d'un cathéter dans la veine centrale.

4.5.3.2. la norépinéphrine

On additionne 1 mg de norépinéphrine à 250 ml de dextrose 5 % dans l'eau pour obtenir 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de solution.

La dose adulte est de 2 à 3 ml/min (8 à 12 μg).

On administre de 0,1 à 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de norépinéphrine par voie intraveineuse chez les adultes et les enfants.

4.5.3.3. la respiration artificielle

Une éventuelle détresse respiratoire justifie la mise en œuvre d'une assistance ventilatoire.

4.6. LA PREVENTION

L'intoxication par les graines n'étant pas exceptionnelle chez les enfants, il serait bon de ne pas négliger certaines précautions :

- Il vaut mieux ne pas planter ces arbres en des lieux publics, dans les aires de jeux où les enfants pourraient ramasser les graines.
- Il faut mettre en garde les enfants, dont on connaît la tendance à tout porter à la bouche, du goût sucré des graines pour éviter une importante consommation.
- Il faut savoir différencier le cytise de l'acacia pour éviter les confusions.

Comment différencier l'acacia du cytise ?

On peut différencier le cytise de l'acacia par plusieurs caractères visibles :

- le nombre de folioles par feuille
- la pilosité des feuilles
- la présence d'épines sur les rameaux
- la couleur et l'odeur des grappes de fleurs
- la forme des gousses.

On peut éventuellement les différencier par un examen plus complet de la fleur elle-même :

- la grandeur des pétales
- le nombre d'étamines.

Cependant, quelques caractères peuvent conduire à une confusion :

- la fleur papilionacée
- l'époque de floraison et de fructification

Il est donc nécessaire de faire un examen botanique complet.

A la différence du cytise, l'*acacia* ou *Robinia pseudo-acacia* L., est un grand arbre qui peut atteindre 30 mètres. Il aime les terrains légers, bien drainés. Il redoute le froid, l'humidité et le vent. Il se situe jusqu'à 700 mètres d'altitude.

L'écorce est crevassée, d'un brun clair.

Le bois, robuste et résistant, jaune clair a un cœur jaune doré ou verdâtre.

Les rameaux, surtout jeunes sont munis d'une épine (5 à 10 cm sur 0,5 à 1 cm) de chaque côté du pétiole.

Les feuilles sont composées de 7 à 19 folioles ovales, glabres, vert satiné à la face supérieure et vert bleuâtre à la face inférieure. Elles sont caduques et longues de 20 à 35 cm.

Les fleurs blanches, rarement roses, sont odorantes, sucrées, mellifères, en grappes axillaires pendantes et bien fournies. La floraison a lieu de mai à juin et parfois une deuxième fois à l'automne. Le calice a 5 dents soudées. La corolle est papilionacée, les pétales sont égaux en longueur, l'étendard est redressé et la carène arquée.

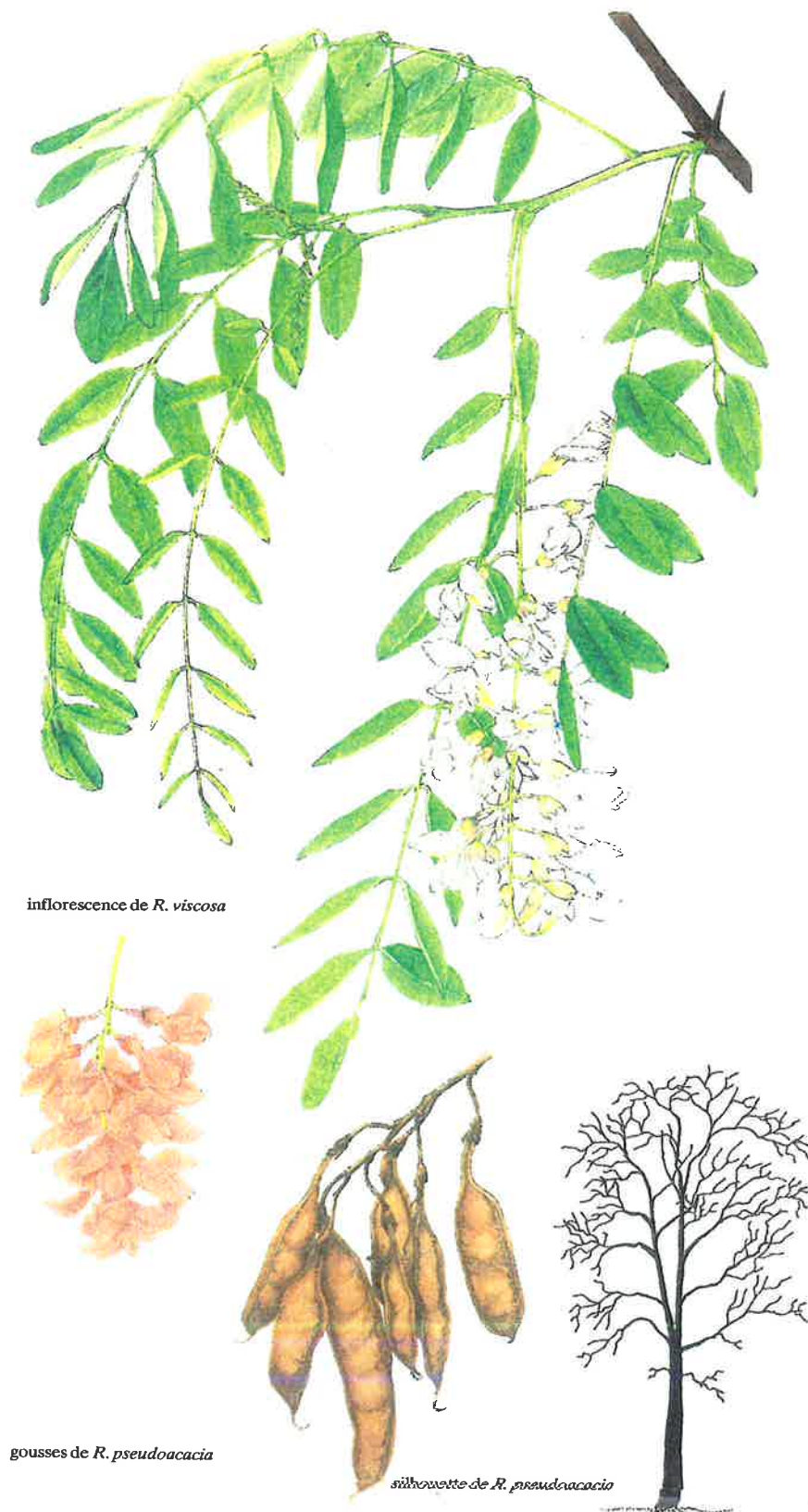
Les gousses sont larges (1 à 2 cm), pendantes, glabres et luisantes, longues de 5 à 10 cm. Il faut noter la présence d'un épaississement au niveau de l'attache des graines.

Les graines, réniformes, dures, exalbuminées au nombre de 4 à 10 par gousse, contiennent des toxalbumines aux propriétés cytotoxiques.

	CYTISE <i>Laburnum anagyroides Med.</i>	ACACIA <i>Robinia pseudo-acacia L.</i>
port	Arbrisseau (3 à 10 m), étalé à ramifications tombantes	Grand arbre (30 m) au tronc épais
écorce	Lisse , grisâtre et verdâtre	Crevassée , brun-clair
bois	Dur, élastique, brillant Blanc à cœur brun Rameaux non épineux	Robuste, résistant, jaune clair au cœur jaune doré ou verdâtre Rameaux épineux
feuilles	Trois folioles Vert mat et glabre au-dessus Vert pâle et velu en-dessous Longueur : 4 à 8 cm	Composées de 7 à 19 folioles Vert satiné sur la face supérieure et vert bleuâtre sur la face inférieure Longues de 20 à 35 cm
fleurs	Jaunes en grappes, peu odorantes 10 étamines monadelphes	Blanches , odorantes, sucrées, 10 étamines diadelphes
gousses	Allongées	Larges
graines	2 à 7 voire 10 par gousse	4 à 10 par gousse

Tableau n° 4 : Tableau comparatif de l'acacia et du cytise

Figure n° 18 : L'acacia : *Robinia pseudoacacia* L. ⁽⁶⁸⁾



Cinquième partie :

**ETUDE DANS LA TOMOGRAPHIE PAR
EMISSION DE POSITONS**

5 - ETUDE DANS LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

Malgré la toxicité de la cytisine, celle-ci peut toutefois s'avérer d'un grand intérêt dans le développement de nouvelles technologies.

En effet, la cytisine pourrait jouer un rôle important dans la Tomographie par Emission de Positons, examen complémentaire aux radiographies, échographies, scintigraphies, scanners, résonances magnétiques nucléaires...

5.1 LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP) ou PET. ^{(50) (77)}

Des molécules comportant un atome radioactif ont été utilisées pour la première fois comme traceurs d'un processus biologique en 1923. Depuis de nombreuses substances ont été marquées au tritium, au carbone 14 ou à l'iode 125 pour étudier dans un organisme, leur métabolisme, leur pharmacocinétique ou encore leur interaction avec un récepteur. En raison du radioélément utilisé et de sa demi-vie, l'utilisation de ces traceurs restait toutefois limitée aux expériences *in vitro* ou chez l'animal.

Pour que des études *in vivo* chez l'homme soient possibles, et ceci de façon non invasive, il est nécessaire que le nucléide ait une demi-vie courte afin de limiter les doses de radiation reçues par le patient et que la radiation émise soit détectable à l'extérieur du corps.

Les atomes émetteurs de positons (β^+) satisfont à ces deux critères.

5.1.1 le principe de la technique du PETscan.

C'est un outil d'exploration fonctionnelle *in vivo*, qui va permettre des études physiologiques telles que le métabolisme, la pharmacocinétique des liaisons entre ligands et neurorécepteurs, la synthèse protéique et l'étude du débit cérébral.

Ces acquisitions sont obtenues par injection d'une molécule radioactive marquée par des isotopes du carbone (^{11}C), du fluor (^{18}F), ou de l'oxygène (^{15}O).

La technique PET nécessite trois éléments :

- une molécule marquée par un atome émetteur de positons et qui peut être injectée dans le corps du patient
- un capteur qui enregistre les positons émis
- un système informatique de reconstitution d'image.

Les nouveaux émetteurs de positons, en excès de charge positive, se désintègrent par transformation d'un proton en neutron en émettant un positon (électron chargé positivement). Celui-ci (β^+) traverse quelques millimètres de matière, en abandonnant par interactions successives son énergie cinétique. Lorsqu'il est presque au repos, il entre en collision avec un électron (figure n°19).

L'annihilation (disparition de deux molécules en une plus légère) des masses de ces deux particules conduit à l'émission simultanée, dans deux directions diamétralement opposées (180°), de deux rayonnements gamma fortement énergétiques (511 kili-électron-Volt) et très pénétrants (donc détectables à l'extérieur de l'organisme).

Ce phénomène d'annihilation se répétera plusieurs milliers de fois par seconde au cours de l'examen.

L'arrangement de détecteurs en coïncidence autour d'un organe permet l'enregistrement des évènements sur une ligne de coïncidence et donc la mesure, en fonction du temps, de la concentration tissulaire absolue d'un isotope dans un tissu vivant.

La détection est assurée par une caméra à scintigraphie dite « dédiée » à cette utilisation, constituée par une couronne de capteurs indépendants. Les détecteurs du PETscan sont composés d'un photomultiplicateur couplé au cristal. Ainsi, lorsque le photon émis percute le cristal, il y a émission de lumière (scintigraphie) qui est ensuite transformée en signal électrique et amplifiée par le photomultiplicateur.

Les données obtenues permettent, par rétroprojection filtrée, de reconstituer l'image de l'organe en fonctionnement.

C'est la base de la Tomographie par Emission de Positons.

Cette technique d'imagerie médicale (avec la tomographie par émission monophonique (TEMP) plus courante dans les services de médecine nucléaire) est complémentaire du scanner-X et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

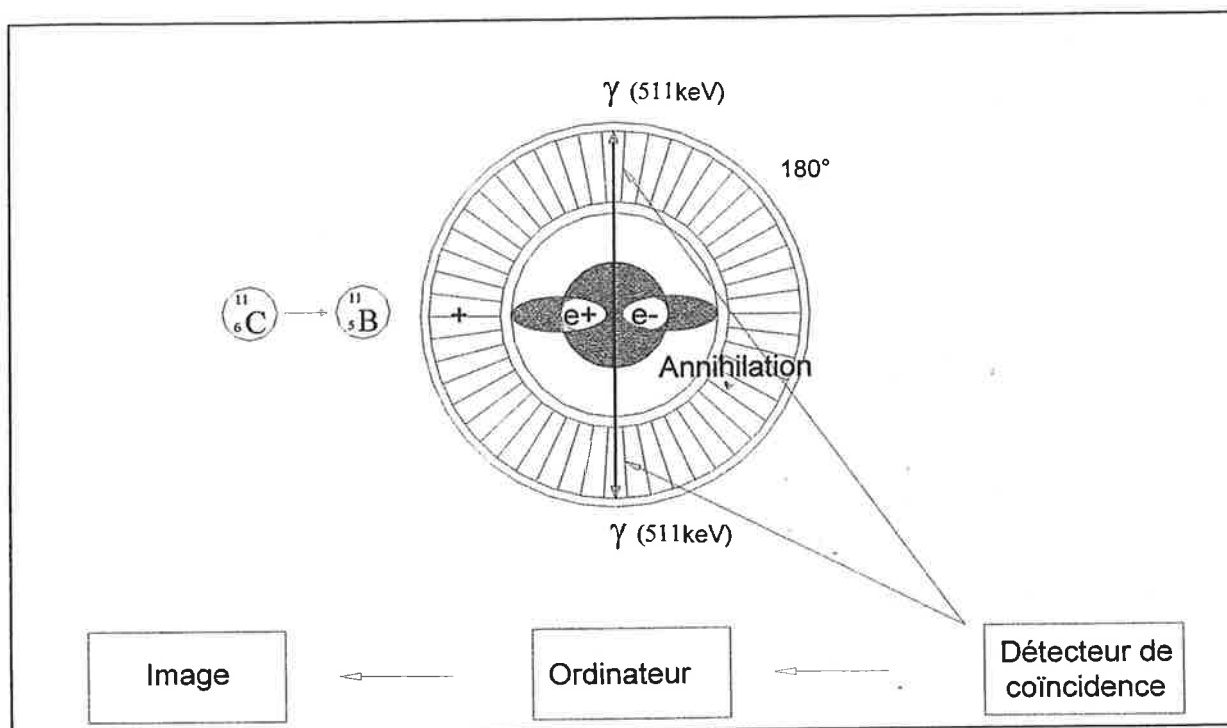


Figure n° 19 : La désintégration du carbone 11 et le principe de la TEP ⁽⁵⁰⁾

5.1.2 le déroulement ⁽⁹⁷⁾

Le patient est allongé, immobile, sur un plan coulissant centré dans un anneau cylindrique constituant le PETscan. Il s'agit d'un appareil, ressemblant à un scanner traditionnel, au travers duquel se déplace un lit mobile. Ainsi, seule une partie du corps se trouve dans la machine à un instant donné.

Les traceurs radioactifs, satisfaisant à certaines conditions de pureté, sont injectés, par voie intraveineuse, à des doses infimes et sont souvent similaires à des substances présentes normalement dans l'organisme. Suivant le type d'examen, une ou plusieurs injections de produits radioactifs seront nécessaires.

Il est demandé au patient d'effectuer des tâches simples, comme regarder des photographies, faire un geste particulier, répéter des séries de chiffres...

La caméra tourne autour du patient et enregistre les rayonnements radioactifs restituant des images. Après traitement informatique, celles-ci seront en couleur et en trois dimensions, dont la coloration est en relation directe avec l'intensité de la réponse aux stimuli.

Les périodes de prise d'images durent de 10 à 30 minutes environ et la durée de présence au sein de l'unité peut varier de deux à quatre heures.

Il est ensuite recommandé au patient de vider immédiatement sa vessie pour éliminer un maximum de radioactivité et toutes les deux heures les jours suivants.

5.1.3 les conditions

L'étude *in vivo* des processus physiologiques et biochimiques dans le cerveau humain est désormais possible grâce à la Tomographie d'Emission de Positons.

Le développement de cette technique d'imagerie nucléaire dépend de la facilité de disposer de nouveaux ligands marqués avec un atome émetteur de positons (le carbone-11 ou le fluor-18). Habituellement, le radiopharmaceutique est préparé par introduction d'une petite molécule marquée dans une structure beaucoup plus complexe.

Bien que de nombreux traceurs [^{11}C] et [^{18}F] aient été préparés ces quinze dernières années, le nombre de précurseurs marqués reste limité.

5.1.3.1 les réactions

En raison de la demi-vie des radioisotopes (20,4 min pour le carbone-11, 110 min pour le fluor-18), et de la quantité (de l'ordre de la nanomole) des formules moléculaires marquées produites par le cyclotron, les réactions doivent être :

- rapides,
- sélectives vis-à-vis du groupement fonctionnel considéré,
- réalisables en présence d'un large excès de réactif,
- et dans des conditions de haute dilution.

5.1.3.2 la durée de vie des radioisotopes ⁽³¹⁾

La très courte durée des radioéléments utilisés en TEP nécessite leur production sur le site même de l'utilisation. Il faut disposer à proximité d'un cyclotron (accélérateur de particules) pour en produire et d'un laboratoire de radiochimie pour les extraire.

L'équipement nécessaire à cette technique sophistiquée est très onéreux et le territoire français ne dispose actuellement que de cinq scanners PET, notamment le centre CYCERON de Caen, alors que les besoins pour répondre aux exigences d'une bonne pratique médicale tourneraient autour de 50 à 60 appareils pour l'ensemble de la France.

A titre indicatif, le prix de revient d'un seul examen est de 3050 à 3800 €.

La courte durée de vie caractéristique des émetteurs de positons utilisés pour des études biologiques ou cliniques (¹¹C, ¹⁵O, ¹³N, ¹⁸F) présente plusieurs avantages :

- elle limite les doses reçues par le patient, autorise des études répétées dans des intervalles de temps relativement courts et ne conduit pas à des déchets radioactifs.
- elle permet l'obtention de traceurs de radioactivité spécifique élevée et ainsi, évite la saturation de sites présents en très faibles quantités dans un organe ou limite la masse de radiopharmaceutique administrée.

A titre de comparaison, pour une même quantité de radioactivité (1 GBq³), la masse de traceur est, en Carbone 11, 5.10⁷ fois plus petite que celle du même traceur marqué au Carbone 14. (tableau n°4)

radionucléide	T1/2	Mode de décroissance	Radioactivité spécifique intrinsèque	
			(GBq/mole)	(mg/GBq)
¹¹ C	20.4 min	β+ (99%)	3,3.10 ¹¹	3,3.10 ⁻⁸
¹⁴ C	5730 ans	β- (100%)	2,3.10 ³	6.10 ⁻³
¹⁸ F	110 min	β+ (97%)	6,3.10 ¹⁰	2,8.10 ⁻⁷

Tableau n° 5 : Comparaison des propriétés de quelques isotopes utilisés pour des études biologiques⁽⁵⁰⁾

5.1.3.3 les radiotraceurs

Trois types de radiotraceurs sont principalement utilisés :

- des substances endogènes (aminoacides, hormones, neurotransmetteurs...),
- des ligands spécifiques de récepteurs ou inhibiteurs d'enzyme,
- des composés spécialement développés pour les mesures physiologiques (pH, volume sanguin).

Un nouveau traceur est choisi en fonction de son affinité (nanomolaire) et de sa sélectivité pour la cible à étudier. Il doit être capable d'atteindre celle-ci et, en particulier, franchir la barrière hémato-encéphalique pour les études du cerveau.

Enfin, son métabolisme *in vivo* doit être suffisamment lent par rapport à la durée de l'étude biologique.

Le choix du radio-nucléide dépend du processus biochimique à étudier. Lorsque celui-ci est lent, le fluor 18 (t_{1/2} : 110 min) est préféré au carbone 11.

Malgré sa courte période (t_{1/2} : 20,4 min), le carbone 11 reste, à ce jour, le radio-isotope le plus utilisé, car il peut être produit en quantités importantes.

5.2 LES APPLICATIONS DE LA TEP

Au cours de ces vingt dernières années, le domaine de prédilection de la Tomographie par Emission de Positons était la Neurologie.

Puis, elle s'est développée dans deux autres voies que sont la Cardiologie et la Cancérologie.

Les trois champs principaux d'applications cliniques de la TEP sont aujourd'hui par ordre d'importance :

- *La CANCEROLOGIE*, (diagnostic, caractérisation de tumeur, surveillance...)
- *la CARDIOLOGIE*, (maladie coronarienne, hypertrophie ventriculaire gauche...)
- *la NEUROLOGIE-PSYCHIATRIE* (épilepsie, démence, Alzheimer, Parkinson...).

Au cours de cette thèse, nous étudierons uniquement son application en neurologie, dans les maladies neurodégénératives, et nous nous intéresseront au rôle de la cytosine dans la TEP.

5.2.1 l'exploration des récepteurs neuronaux de l'Acétylcholine

Le PETscan suscite un grand intérêt comme outil d'investigation du système nerveux central et en particulier du rôle du système nicotinique dans les maladies neurodégénératives du fait de la haute sensibilité de cette technique d'imagerie *in vivo* en temps réel. Les récepteurs nicotiques de l'Acétylcholine (nAChRs) sont altérés dans diverses pathologies, comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

Récemment, plusieurs radio-ligands ont été préparés pour visualiser les nAChRs *in vivo*, par le PET (Photon Emission Tomography) ou SPET (Single Photon Emission Tomography). Cependant, en raison de leur toxicité ou de leur liaison non spécifique, aucun de ces ligands n'est idéalement approprié aux études d'imagerie PET du cerveau humain.

Il est donc crucial de développer un radio-traceur pour suivre les sites des récepteurs *in vivo*. C'est dans ce but que des chercheurs ont envisagé des modifications structurales de la cytisine.

5.2.1.1 la cytisine ⁽⁴²⁾(71)

Etonnamment, la chimie de cet alcaloïde, extrait à partir de nombreuses Fabacées, n'est pas bien documentée. Elle a été limitée aux réactions sur l'amine secondaire et à quelques substitutions électrophiles sur le cycle pyridone.

En raison de son affinité nanomolaire et de sa sélectivité élevée vers les sous-types $\alpha 4\beta 2$ du récepteur nAChR, la cytisine a souvent été employée comme un ligand de référence dans les études de la neurotransmission nicotinique.

Il semble aussi que la cytisine possède une bonne affinité pour d'autres récepteurs de sous-types α - β ; en revanche, son affinité pour les récepteurs $\alpha 7$ n'est pas bonne.

Sa longue demi-vie, *in vivo*, comparée à celle de la nicotine et sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique, font de la cytisine un bon candidat pour des études de TEP.

Cependant, il n'y a pas d'atome qui possède un isotope à positons dans la cytisine. Il faut donc pouvoir introduire un Carbone 11 (^{11}C) ou plutôt remplacer un ^{12}C par un ^{11}C dans la structure.

La préparation d'une rapide synthèse de [^{11}C]-cytisine est difficile à faire en raison de :

- la demi-vie du ^{11}C qui est très courte (20,4 min). Compte-tenu de celle-ci, les chimistes ne disposent que de 50 min (2,5 périodes) pour marquer et purifier le produit.
- des précurseurs disponibles en ^{11}C . A partir du cyclotron, deux précurseurs peu réactifs sont récupérés, CO_2 ou CCl_4 marqués. Il faut alors les transformer en molécules plus réactives (CH_3I , Cl_2CO ou HCN) pour les incorporer rapidement dans le produit cible.

5.2.1.2 les dérivés de la cytisine ^{(39) (58) (59) (63) (64) (95)}

La difficulté dans la préparation d'une rapide synthèse de [^{11}C]-cytisine et le besoin de conserver la fonction amine secondaire, ont conduit les chercheurs Caennais du laboratoire de Neurosciences, à développer la première synthèse de la 9-méthylcytisine.

La recherche de ligands d'affinité et de sélectivité élevées pour les récepteurs nicotiniques ont conduit à la synthèse d'analogues substitués sur le noyau pyridone de la cytisine, puissant agoniste de ces récepteurs. Ainsi, les N-nitroso-9-méthyl, allyl, vinyl, 4-fluorophénylcytisine ont été préparés.

L'étude partielle biologique des composés synthétisés a montré que les dérivés substitués en 9 ont une plus haute affinité envers les récepteurs nAChRs de sous-types $\alpha 4\beta 2$ que les dérivés de la cytisine substitués en 11 (en para du carbonyle de la pyridone), en 3 (amine secondaire) ou en 6 (juste à côté de l'azote de la pyridone).

On sait, par exemple, qu'un analogue possédant un atome de brome sur la position 9 a une affinité légèrement meilleure que la cytisine.

L'intérêt pour la TEP de développer des analogues, notamment sur la position 9 est d'avoir accès à des dérivés de cytosine contenant du fluor car le fluor 18 a une demi-vie (110 min) nettement plus longue que le ^{11}C et donne plus de temps en chimie et en biologie.

Ainsi, ils ont mis au point la radio-synthèse des composés 9-(4-[^{18}F]-fluorophényl)-cytosine et 9-([^{18}F]-fluoropyridinyl)cytosine lesquels permettront *in vivo*, d'étudier les récepteurs nAChRs de type $\alpha 4\beta 2$ par la méthode d'imagerie PET...

Ces recherches laissent une lueur d'espoir quant à la découverte d'un bon radiotraceur permettant de diagnostiquer précocement les maladies neurodégénératives pour réussir à vaincre ces pathologies qui touchent principalement les personnes âgées.

5.3 ESPOIRS DE LA CYTOSINE DANS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES

L'utilisation éventuelle de ligands sélectifs d'un sous-type des nAChRs dans le traitement des désordres du SNC encourage la synthèse d'un nombre important d'analogues de la nicotine, puissant agoniste des récepteurs de l'acétylcholine.

5.3.1. les maladies neurodégénératives ^{(54) (55) (76)}

On essaie actuellement de trouver une méthode pour pallier au déficit cholinergique des patients souffrant de maladies neurodégénératives.

Ainsi, la démence sénile de type **Alzheimer** est une maladie neurodégénérative, qui se caractérise par un déclin progressif intellectuel avec une perte de mémoire, perception, raisonnement, orientation et jugement.

Une caractéristique de cette maladie est une faiblesse du système cholinergique et spécialement une importante déplétion des neurones cholinergiques.

Il a été observé que le nombre des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine diminue au cours de l'évolution de la maladie.

Il semblerait alors souhaitable de fournir des composés thérapeutiques ayant une action directe sur les nAChRs à la place du neuromédiateur ou une action minimisant la perte de récepteurs nicotiniques.

La maladie de **Parkinson** est une autre maladie dégénérative, basée sur la triade akinésie, rigidité musculaire et tremblements.

Elle est caractérisée par une réduction importante de l'activité des neurones dopaminergiques de la substance noire.

Cette réduction résulte d'une dégénérescence massive de ces neurones nigrostriés, entraînant une baisse de la sécrétion de dopamine. L'effet inhibiteur de cette dernière sur les neurones striataux s'exerce dans une moindre mesure, ce qui engendre un excès d'acétylcholine, responsable des signes parkinsoniens. (figure n° 20)

On note aussi une perte concomitante de récepteurs nicotiniques, lesquels sont associés aux neurones dopaminergiques.

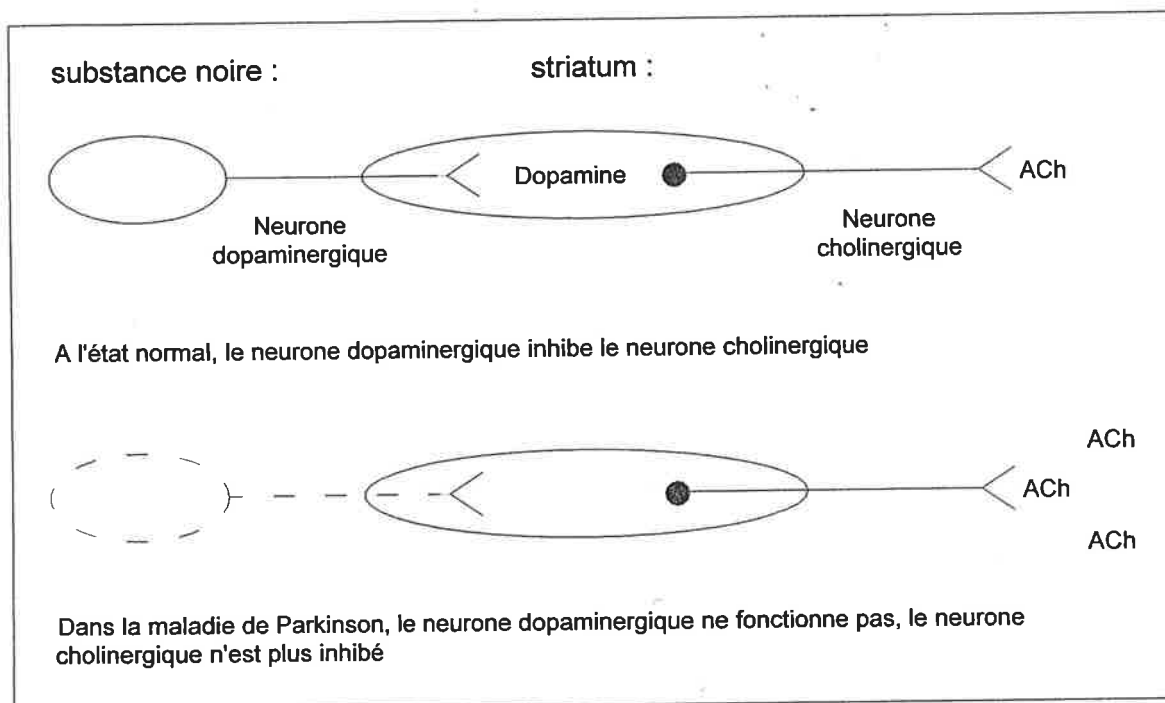


Figure n° 20 : La transmission dopaminergique interneuronale⁽⁶¹⁾

Une étude a montré que la nicotine possède la capacité d'activer les récepteurs nAChRs en administration aiguë et permet d'obtenir une augmentation du nombre de ces récepteurs (*up-régulation*) lors d'une administration chronique chez les animaux.

D'autres études indiquent que la nicotine peut agir directement pour provoquer la libération d'acétylcholine dans les tissus du cerveau afin d'améliorer les fonctions cognitives et d'accroître l'attention.

Il semblerait alors souhaitable de trouver une méthode pour traiter les maladies neurodégénératives, par l'administration d'un composé nicotinique.

5.3.2. les dérivés de la cytisine

Il a été suggéré de traiter des patients souffrant de telles maladies avec une quantité effective de composés de cytisine ayant une action semblable à la nicotine.

Cette méthode a fourni des bénéfices chez les patients par le fait que les composés agissent comme un agoniste pharmacologique pour activer les récepteurs nicotiques nAChRs et sécrètent des neurotransmetteurs.

De plus, les composés augmentent le nombre de récepteurs nAChRs dans le cerveau du patient et préservent les effets neuroprotecteurs.

Ainsi, la dose doit être suffisante pour :

- passer la barrière hémato-encéphalique du patient,
- se fixer aux sites de liaison des récepteurs dans le cerveau,
- et provoquer les effets neuropharmacologiques (libération, sécrétion de neuromédiateurs...).

Désormais, plus de 80 dérivés de la cytisine, principalement substitués en azote et quelques uns par modification du cycle pyridone, ont été préparés.

Les résultats biologiques indiquent que, dans 50% des composés préparés, l'introduction d'un groupe azoté en position 3 du noyau pyridone met en valeur la haute affinité de la cytisine et sa sélectivité pour le sous-type $\alpha 4\beta 2$ du récepteur nACh sur les ganglions centraux.

Par ailleurs, les actions analgésique, antihypertensive et inotrope trouvées dans les composés substitués représentent un attractif point de départ de composés plus actifs.

CONCLUSION

Souvent très sollicité pour sa beauté ornementale, le cytise n'est, toutefois, pas un arbuste anodin !

En effet, il présente une toxicité due principalement à un alcaloïde quinolizidinique, la cytisine.

L'empoisonnement se manifeste généralement assez tôt ; il est accompagné de violents vomissements qui permettent, heureusement, l'élimination d'une grande partie du toxique. Parfois, il entraîne des diarrhées, des convulsions musculaires et la mort peut survenir en quelques heures. Le pronostic vital est toujours très grave d'autant plus qu'il n'existe pas d'antidote.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes également intéressé aux ressemblances, portant souvent à confusion, entre le cytise et l'acacia, *Robinia pseudo-acacia*.

Par ailleurs, nous avons vu que la cytisine, d'action semblable à la nicotine, est utilisée comme ligand de référence dans les études de neurotransmission nicotinique. Des modifications structurales de cet alcaloïde sont actuellement en cours afin de produire des radiotraceurs capables de suivre les sites des récepteurs nAChRs, notamment de type $\alpha 4\beta 2$, *in vivo*, par la Tomographie par Emission de Positons (TEP).

Les prouesses de cette technique d'imagerie médicale fonctionnelle permettront de mieux connaître les mécanismes des maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer. Elles permettront un diagnostic rapide et précis pour ensuite ajuster un traitement adéquat.

Toutefois, la chimie dans toutes ses recherches n'est que la première pierre d'un édifice laborieux pour parvenir éventuellement un jour jusqu'au patient...

<p style="text-align: center;">TABLE DES ILLUSTRATIONS</p>

Figure n° 1 : Représentation schématique d'une fleur papilionacée de Fabacées.....	14
Figure n° 2 : Le cytise : <i>Laburnum anagyroides</i> Med.....	16
Figure n° 3 : Répartition de <i>Laburnum anagyroides</i> Med. dans le Nord de la France.....	18
Figure n° 4 : Biosynthèse des alcaloïdes dérivés de la quinolizidine.....	28
Figure n° 5 : Biosynthèse simplifiée des quinolizidines.....	28
Figure n° 6 : Extraction de la cytisine.....	30
Figure n° 7 : La cytisine.....	31
Figure n° 8 : La méthyl-cytisine.....	32
Figure n° 9 : L'anagyrine.....	33
Figure n° 10 : La spartéine.....	34
Figure n° 11 : La N(3oxobutyl)-cytisine.....	34
Figure n° 12 : La laburnine.....	35
Figure n° 13 : Le cytisoside.....	36
Figure n° 14 : La génistéine.....	37
Figure n° 15 : La méthyl-génistéine.....	37
Figure n° 16 : La nicotine.....	39
Figure n° 17 : Organisation du système nerveux végétatif.....	42
Figure n° 18 : L'acacia : <i>Robinia pseudoacacia</i> L.	62
Figure n° 19 : La désintégration du carbone 11 et le principe de la TEP.....	66
Figure n° 20 : La transmission dopaminergique interneuronale.....	73
Tableau n° 1 : Tableau phytosociologique.....	24
Tableau n° 2 : Répartition des alcaloïdes dans le cytise.....	29
Tableau n° 3 : Posologie progressive du TABEX®.....	44
Tableau n° 4 : Tableau comparatif de l'acacia et du cytise.....	61
Tableau n° 5 : Comparaison des propriétés de quelques isotopes utilisés pour des études biologiques.....	68

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBIN Michel.

Dictionnaire de botanique. Encyclopaedia Universalis, Paris, 1999 : 611-617.

2. BARLOW R.B., McLEOD L.J.

Some studies on cytosine and its methylated derivatives. Br.J.pharmaco., 1969, 35, 161-174.

3. BEZANGER BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F.

Plantes médicinales des régions tempérées. 2ème ed. Maloine, Paris, 1990 : 156-157.

4. BISMUTH Chantal., BAUD Frédéric., et al.

Toxicologie clinique. Medecine-sciences, 5^{ème} ed. Flammarion, Paris, 2000 : 486.

5. BOERICKE William-trad-GUENIOT GERARD.

Matière médicale de William BOERICKE. 9^{ème} ed. Similia, Paris, 1927/1996 : 465.

6. BOIDO CC., TASSO B., BOIDO V., SPARATORE F.

Cytisine derivatives as ligands for neuronal nicotine receptors and with various pharmacological activities. Farmaco 2003 mar, 58 (3) : 265-77.

7. BONNIER Gaston.

La grande flore en couleur. *Cytisus laburnum* L. Belin, 1993, t. 1, planche n°120, n°626 : 5.

8. BRAMLEY Amanda., GOULDING Roy.

Laburnum "poisoning". British Medical Journal, 7 november 1981, vol 283 : 1220-1221.

9. BRAMLEY A., GOULDING R.

Laburnum poisoning. British medical journal, 1981, 284 : 116.

10. BRESARD D.

Plantes toxiques des lieux publics. Thèse Medecine, Paris Necker, 1980, n°18.

11. BRIAN T. O'NEILL.

Poster Presentation Synthesis and Biological Evaluation of (-)-Cytisine Analogs as Nicotine Partial Agonists. Technical Report, 2003, vol 5, n° 6.

12. BROSSE Jacques- pref- PELT J.Marie.

Larousse des arbres et des arbustes. Ed Larousse, 2000 : 239-240.

13. BRUNETON Jean.

Alcaloïdes quinolizidiniques. Pharmacognosie-phytochimie-plantes médicinales.
3^{ème} ed. TEC&DOC, 1999 : 849-853.

14. BRUNETON Jean.

Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux.
2^{ème} ed. TEC&DOC, 2001 : 304-308.

15. BUTIN C.

Le cytise aubour, plante toxique. Thèse Pharmacie, Limoges, 1984, n°64.

16. CHIN K.C., BEATTIE T.J.

Laburnum poisoning. The Lancet, 1979 june 16 ; n°1(8129) : 1299.

**17. CHOPIN Jean., BOUILLANT Marie-Louise., LEBRETON Philippe et présenté
par DELEPINE Marcel.**

Sur la méthyl-5 génistéine, nouvelle isoflavone naturelle extraite du cytise.
CR.Acad.Sci, 1963, 256-3 : 5653-5655.

18. COOMBES J.

Les arbres. Bordas, l'œil nature, 1993 : 196-199.

19. COUPLAN François.

Dictionnaire étymologique de botanique. Collection la bibliothèque du naturaliste, Delachaux et Niestley, Paris, 2000 : 22-70-117.

20. COUPLAN François., STYNER Eva.

Guide des plantes sauvages, comestibles et toxiques. Delachaux et Niestlé, 1994 : 359-360.

21. DAUKSA V. E.

Chem. Abstr., 1967, 65, 3667a.

22. DALE H. H., LAIDLAW P. P.

The physiological action of cytisine, the active alkaloid of *Laburnum* (*Cytisus laburnum*).
J. Pharm. Exp. Ther., 1912, 3 : 205-212.

23. DEBELMAS A-M., DELAVEAU P.

Guide des plantes dangereuses. 2^{ème} ed. Maloine S.A. Editeur, Paris, 1983 : 117-118.

24. DECHAMBRE Amédée, RAIGE-DELORME Jacques.

Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales. 1995, 1^{ère} série, t. 25 : 271-278.

25. DE FOUCAULT B. et DELELIS A.

Sur le statut syntaxonomique des manteaux calcicoles du N.O et du Nord de la France.
Coll. Phytosociol., 1979, lisières forestières, VIII : 262-271.

26. DELELIS A., WATTEZ J.R., BOTINEAU M., GHESTEM A., et WATTEZ-FRANGER A.

Prunus mahaleb en plaines françaises. Doc. Mycol., 1995, t XXV, f. triple, 98-100 : 135-146.

27. DEYSSON Guy.

Organisation et classification des plantes vasculaires. Société d'édition d'enseignement supérieur, Paris V, 1979, 4^{ème} série, t. II (2) : 359.

28. EVANS W.C.

Trease and Evan's pharmacognosy. 13th ed baillière Tindall, 1986 : 753.

29. EWINS Arthur James.

The constitution of cytisine, the Alkaloid of *Cytisus laburnum*. The synthesis of -cytisolidine and of -cytisolidine. The Alkaloids, 1953, Part 1 : 98-104.

30. FOURNIER Paul-pref.-PELT Jean Marie

Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France
Connaissance et Mémoires Européennes, SNHF, Paris, 1999/1947, t.2 : 44.

31. FOWLER Joanna S., WOLF Alfred P.

Acc. Chem. Res, 1997, 30 : 181-188.

32. FURET Y., ERNOUF D., et al.

Intoxication collective aux fleurs de cytise. La presse médicale, 7 juin 1986, 15, n° 23 : 1103-1104.

33. GALINOVSKY F., VOGL O. et NESVADBA H.

Chem. Abstr., 1955, 49, 6977i.

**34. GARNIER Gabriel., BEZANGER-BEAUQUESNE Lucienne., DEBRAUX
Germaine.**

Ressources médicinales de la flore française. Vigot frères, 1961, tome II, Paris : 769-770.

35. GERHARD., RICHTER.

Métabolisme des végétaux-physiologie et biochimie. Presses polytechniques romandes,
5^{ème} ed., 1988 : 444-445.

36. GRAY A. I., HENNAN M.C. et MEEGAN C.J.

J. Pharm. Pharmacol., 1981, 33, 95.

37. GRISVARD P., CHAUDUN V., CHOVARD P., GUILLAUMIN A.

Le bon jardinier. 152^{ème} ed. La maison rustique, Paris, 1964 : 1965-1966.

38. GUIGNARD J. L., COSSON L., et HENRY M.

Abrégé de phytochimie. Ed. Masson, Paris, 1985 : 176-177.

39. GUNDISCH Daniela.

Nicotinic acetylcholine receptors and imaging. *Current Pharmaceutical Design*, 2000, 6 : 1143-1157.

40. HARBORNE Jeffrey B., BAXTER Herbert et al.

Phytochemical Dictionary. A handbook of Bioactive Compounds from plants.
2ème édition, 1999, n° 1207, 1214, 1225 : 321.

41. HIROJI Sato., SATOSHI Tahara., et al.

Isoflavones from pods of *Laburnum anagyroides*.
Phytochemistry, 1995, vol 39, n° 3 : 673-676.

42. HOLLADAY Mark W., DART Michael J., et LYNCH John K.

Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as targets for drug discovery.
Journal of medicinal chemistry, 1997, vol 40, n° 26 : 4169-4194.

43. ING, H. R.

J. Chem. Soc., 1932 : 2778-2780.

44. Institut Floristique Franco-Belge (IFFB)

Documents floristiques, 1992, t. V, J.3, carte 309 bis.

45. JEAN-BLAIN C., GRISVARD M.

Les plantes vénéneuses-Toxicologie. La maison rustique, Paris, 1973 : 94.

46. JUDD. CAMPBELL. KELLOG. STEVENS.

Botanique systématique-une perspective phylogénique, Traduction et révision scientifique de la 1^{ère} édition américaine par Jules BOUHARMONT et Charles-Marie EVRARD- De Boeck Univ, 2002, 8 : 287.

47. JULVE P.

Synopsis phytosociologique de la France (plantes vasculaires). Lejeunia N.S, 1993, n° 40 : 160.

48. KEELER RF., BAKER DC.

Myopathy in cattle induced by alkaloid extracts from *thermopsis montanta*, *Laburnum anagyroides* and a *Lupinus* sp. *J Comp Pathol* 1990 Aug, 103(2) : 169-82.

49. KLOCKING HP., DAMM G., RICHTER M.

The influence of drugs on the acute toxicity of cytisine. *Arch Toxicol Suppl* 1980, 4 : 402-4.

50. LASNE Marie - Claire, PERRI-HUARD Cécile, BARRE Louisa.

Les isotopes à courte durée de vie. Un défi pour le chimiste organicien.

L'Act. Chim. (R) 1997, 11 : 13-20.

51. LASNE M.C., PERRIO C., ROUDEN J.

Syntheses rapides et biomolécules. Radiosynthèse avec des atomes émetteurs de positons (carbone-11 ou fluor-18). *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, 8, 591-601.

52. LE COQ C., GUERVIN C.

Botanique 500. 2^{ème} éd hautefeuille, 1993, 4^{ème} partie : 198-199.

53. LE NOVERE Nicolas., BESSIS Alain, LENA Clément., et al.

Le récepteur nicotinique neuronal de l'acétylcholine : du gène au tabagisme.

Medecine/sciences 9, 1993 : 41-49.

54. LIPPIELLO et al.

Method for treatment of neurodegenerative diseases. United States Patent 5,242,916.,

1993 Sep. 7 : 1-8.

55. LIPPIELLO, Patrick M., Caldwell, William S.

Use of cytisine compounds for the manufacture of a medicament for the treatment of neurodegenerative diseases.

European patent application : EP581457A1, Munich, 1994 Feb 2 : 1-7.

56. MABBERERLEY D.J.

The plant book. Cambridge univ. press., 1987 : 311.

57. MANSKE R.H.

The Alkaloids. Academic press., New-York, 1953 : 143-169.

58. MARRIERE, EDDIE.

Synthèse rapide du RP 62203, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}-radiomarquage au fluor-18. Synthèse d'analogues de la cytosine, agoniste nicotinique. Radiosynthèse de la 9-([4-¹⁸F]-fluorophényl)cytosine.

Doctorat de l'Université de Caen Basse-Normandie, 1999, vol.1 : 221.

59. MARRIERE Eddie, ROUDEN Jacques, TADINO Vincent et LASNE Marie-Claire.

Synthesis of analogues of (-)-cytosine for *in vivo* studies of Nicotinic Receptors Using Positron Emission Tomography. Organic letters, 2000, vol 2, n° 8 : 1121-1124.

60. MORFITT J.M.

Laburnum poisoning. The Lancet, 1979 june 2 ; n°1(8127) : 1195.

61. MOULIN M.

Pharmacologie. Ed. Masson, Paris, 1998 : 241.

62. NELSON J. LEONARD

The Alkaloids. Academic press, New York, 1953, vol III, ch19 : 119-177

63. NICOLOTTI O., CANU BOIDO C., SPARATORE F., CAROTTI A.

Cytosine derivatives as high affinity nAChR ligands : synthesis and comparative molecular field analysis. II Farmaco : (Pavia), 2002, vol. 57, n° 6 : 469-478.

64. O'NEILL, BRIAN, THOMAS.

Alkaloids. Preparation of pyridone fused azabicyclic or cytosine derivatives for use in addiction therapy. Chemical Abstracts, 1998, vol. 129, n° .1 : 4774k.

PCT. Int. Appl. WO9818, 1998, 798.

65. PARIS René-Raymond.

Sur le Cytisoside, flavonoïde des fleurs et des feuilles de *Cytisus laburnum* L.
C.R.Acad.Sci, 1957, 245 : 443-445.

66. POHM M.

Chem. Abstr., 1954, 48, 6509a.

67. RAMEAU JC., MANSION D., DUME G.

La flore forestière française. I.D.F, 1989, t. 1, plaines et collines : 489.

68. REYNAUD Joel.

La flore du pharmacien. Tec&DOC, 2002 : 103.

69. ROUSSILAT Michel.

Le nom de l'arbre : le robinier faux-acacia. Actes Sud, 1997 : 27-29.

70. SECRETS ET VERTUS DES PLANTES MEDICINALES.

Sélection du Reader's Digest, 9^{ème} éd., Paris, août 1993 : 122.

71. S.I.CHEFER CA, A.G. MUKHIN, A.G. HORTI., et al.

Characterization of 2-[18F]fluoro-A-85380 binding *in vivo* by PET.
Neuro Report, 1999, 10 : 2715-2721.

72. SLATER YE., HOULIHAN LM., et al.

Halogenated cytosine derivatives as agonists at human neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. Neuropharmacology 2003 mar, 44(4) : 503-15.

73. SLAVICEK Georges.

Arbres et arbustes. Ed. GRÜND, Paris, 1984 : 252.

74. SPATH E., GALINOVSKY F.

Ber., 1932, 65 : 1526-535.

75. TCHERKEZ Guillaume-pref-GOUYON Pierre-henri.

Les fleurs. Evolution de l'architecture florale des Angiospermes.

Dunod, Paris, 2002, ch. 4 : 122-124.

76. VOISIN H.

Matière médicale du praticien homéopathe.

2^{ème} ed. Maloine, Paris, Lab.Homeopath. France, 1976 : 695-696.

77. Nora D. VOLKOW, Yu-Shin DING, Joanna S. Fowler, et Samuel J. GATLEY.

Imaging Brain Cholinergic Activity with Positron Emission Tomography : its role in the Evaluation of cholinergic treatments in Alzheimer's dementia.

Society of Biological Psychiatry, 2001 ; 49 : 211-220.

Sites internet :

78. <http://bizbb.com/SNUCHEMSPRODUCTS/offer/107/>

Johnson James T., cytisine-exciting respiration, cardiocinetic and elevating blood pressure, 2002 nov 19.

79. <http://www.botanical.com/botanical/mgmh/l/labrun02.html>

Grieve M., a modern herbal, 1995.

80. <http://www.bpg.bg/tabex/therapeutic.html/>

<http://www.bpg.bg/tabex/general/10311cytisine.html>

<http://www.sopharma.net/substances/10311cytisine.asp>

Sopharma bulgaria, 2002.

81. <http://www.chru-lille.fr/cap/ca-cytise.html>

82. <http://www.cimed.org/questionSante/Intoxication.html>

plantes à toxicité essentiellement digestive

83. <http://www.csfic.mi.cnr.it/centro/lines/1/ric.html>

84. <http://www.cyceron.fr/latep>

85. <http://www.egora.fr/Tox-In/PROTOCOL/PLANTES/MONOPLAN/CYTISE1.html>

Mariotte, laburnum anagyroides, Grenoble

86. <http://www.emedicine.com/emerg/topic433.htm>

william G. Davenport, Richard J. Hamilton. Plant poisoning, alkaloids-isoquinoline and quinoline, 2002 july 12.

87. <http://www.ibiblio.org/herbmed/eclectic/kings/cytisus-labu.html>

Harvey Wickes Felter, M. D., and John Uri Lloyd, phr. M., ph. D., 1998.

88. <http://www.komabiotech.com/product/neuro/category/nicotinic.htm>

89. <http://www.life.uiuc.edu/plantbio/363/lecture30.html>

90. <http://micromedex.hcn.net.au/mdx-fulldb/dex.htm>

91. <http://perso.wanadoo.fr/anne-claire/pages/nature/arbres/cytise.html>

les légumineuses, 2002.

92. <http://www.planete.org/herbier/cytise.html>

93. <http://plantes.toxiques.free.fr/Pages%20plantes/cytise.html>

Ravanel Patrick, le cytise, 2002.

94. <file://C:\Program%20file\Wanadoo\Utilisateur1\plantestoxiques.html>

95. http://pubs3.acs.org/acs/journals/supporting_information.page?in_manuscript=01005685m

96. <http://www.york.ac.uk/depts/chem/staff/paob5.html>

Peter O'Brien's Group Research Highligts,

97. <http://www.vulgaris-medical.com/textp/petscann.html>

Reproduction SARL IMPRIMERIE PILLON - AMIENS
7, rue Frédéric Petit - 03 22 91 10 37

BU Santé
AMIENS

Nom : CREPIN

Prénom : Delphine

Titre de la thèse :

LA PLUIE D'OR ET SES DANGERS :
étude du Cytise ou *Laburnum anagyroides* Med.

Thèse – pharmacie Amiens – 2003

Mots clefs : Papilionacées, phytosociologie, intoxication, cytisine, récepteurs nAChRs de type $\alpha 4\beta 2$, tomographie par émission de positons.

Résumé de la thèse :

Bien implanté dans la partie amiénoise du département (80), le cytise est un bel arbuste décoratif, mais il n'en demeure pas moins dangereux !

Toutes ses parties sont vénéneuses et même si sa toxicité essentiellement digestive est, la plupart du temps, éliminée par les vomissements précoces qu'elle provoque ; des troubles neurologiques peuvent survenir et parfois entraîner la mort.

Démunis d'antidote, les traitements sont symptomatiques et la prévention demeure primordiale. Ses effets toxiques semblent principalement dus à la présence d'un alcaloïde quinolizidinique, la cytisine, dont l'action est semblable à celle de la nicotine.

En revanche, nous avons vu que la cytisine est utilisée comme ligand de référence dans les études de neurotransmission nicotinique.

Des chercheurs tentent d'élaborer des radiotraceurs, dérivés de la cytisine, afin de marquer et de quantifier, *in vivo*, les sites des récepteurs nAChRs par la Tomographie par Emission de Positons. Ceci en vue de mieux connaître les mécanismes responsables de la maladie d'Alzheimer et éventuellement trouver un remède à cette pathologie sénile.

Jury : Président : Monsieur le Professeur Jean-Roger WATTEZ

Assesseurs : Madame Annie WATTEZ, Maître de Conférences

Mademoiselle Béatrice MAYU, docteur en pharmacie

Mademoiselle Brigitte DELAMARLIERE, pharmacien

