



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°22

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 11 mars 2021 par :

M. SOITEL ALEXANDRE

Né le 01 février 1994

A LYON

Drogues végétales et molécules d'origine naturelle dans la prise en charge neuropsychiatrique, actualités et dérivés

JURY

Présidente du jury	:	M. ou Mme Geneviève DIJOUX-FRANCA, Pr
Directeur de thèse	:	M. Serge MICHALET, MCU
Tuteur pédagogique	:	M. Serge MICHALET, MCU
Autre membre du jury	:	M. David CHAFFAUT, Pharmacien

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Jean François MORNEX
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Merieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Tech. des Act. Phy. et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Madame Anne DENUZIERE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Madame Stéphanie BRIANCON (PR)

Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU)

Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

Madame Eloïse THOMAS (MCU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)

Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

- **SANTE PUBLIQUE**

Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Camille LEONCE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)

Monsieur Michel TOD (PU-PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)

Madame Sarah HUET (MCU-PH)

Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE
AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU-PH)

Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)

Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)

Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

• BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

• INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU - enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU - enseignant contractuel temps partiel)

PR :	Professeur des Universités
PU-PH :	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU :	Maître de Conférences des Universités
MCU-PH :	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
DR :	Habilitation à Diriger des Recherches
AHU :	Assistant Hospitalier Universitaire

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :



- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury

Sommaire

Introduction	17
I. Le règne végétal, source de principes actifs	18
A. Généralités	18
1. Apparition et colonisation	18
2. Diversité végétale et potentiel médical	20
3. Pharmacopées	21
3.1. Pharmacopées officielles	21
3.2. Pharmacopées traditionnelles	21
4. Ethnopharmacologie et zoopharmacognosie	22
5. Organisation	23
5.1. Nutrition	23
5.1.1. Photosynthèse	23
5.1.2. Autres modes de nutrition complémentaires	24
B. Métabolisme végétal	25
1. Le métabolisme primaire	25
2. Le métabolisme secondaire	25
2.1. Les alcaloïdes	27
2.1.2. Les noyaux de base des alcaloïdes	28
2.2. Les terpènes	29
2.2.1. La voie du mévalonate	29
2.2.2. La voie de MEP	29
2.3. Les polyphénols	36
2.3.1. Les phénols simples (C ₆)	37
2.3.2. Les dérivés de l'acide benzoïque (C ₆ -C ₁)	38
2.3.3. Les phénylpropanoïdes (C ₆ -C ₃)	38
2.3.4. Les coumarines (C ₆ -C ₃)	39
2.3.5. Les lignanes (C ₆ -C ₃) ₂	39
2.3.6. Les flavonoïdes (C ₆ -C ₃ -C ₆)	40
2.3.7. Les tannins	40
C. Composés phytochimiques actifs sur le SNC	42
1. Caractéristiques des molécules psychoactives	42
2. Composés actifs sur le système cholinergique	42
2.1. Le système cholinergique	42

2.1.1. Généralités	42
2.1.2. Localisation	42
2.1.3. Métabolisme	43
2.1.4. Effets	43
2.2. Drogues végétales active sur le système parasympathique (19)	46
2.2.1. Les parasympathomimétiques directs	46
2.2.2. Les parasympathomimétiques indirects	47
2.2.3. Les parasympatholytiques (19)	52
3. Composés actifs sur le système adrénergique	58
3.1. Les catécholamines	58
3.1.1. généralités	58
3.1.2. Localisation	59
3.1.3. Métabolisme	59
3.2. Drogues végétales actives sur les systèmes adrénergiques et noradrénergiques (19)	61
3.2.1. Sympathicomimétiques	61
3.2.2. Drogues végétales sympathicolytiques	65
5. Drogues végétales opiacées	67
5.1 <i>Papaver somniferum</i>	67
6. Focus sur deux plantes de phytothérapie efficaces sur le SNC	70
6.1 Le millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	70
6.1.1. Origine et description	70
6.1.2. Composition chimique	71
6.1.3. Propriétés pharmacologiques	71
6.2. Le kawa-kawa (<i>Piper methysticum</i>)	72
6.2.1. Origine et description	72
6.2.2. Composition chimique	72
6.2.3. Propriétés pharmacologiques	72
6.2.4. Réglementation	73
II. Phytothérapie et allopathie	74
Introduction	74
A. Réintégrer la phytothérapie dans l'offre de soin	75
1. Biodiversité et variété thérapeutique	75
2. S'inspirer du modèle de l'équilibre des biotopes	75

3.	Raisons économiques	75
4.	Raisons de santé publique	76
4.1.	Limiter les effets indésirables	76
4.2.	Proposer une alternative aux traitements coûteux et risqués	78
4.3.	Limiter la polymédication, la pérennisation des traitements et les dépendances médicamenteuses	78
B.	Conséquences de la consommation mondiale de médicaments allopathiques	80
1.	Raisons écologiques	80
2.	Raisons éthiques	82
3.	Breveter la Nature ?	83
4.	S’inspirer des modèles anciens	83
5.	Personnalisation des traitements	84
III.	Potentiel thérapeutique des drogues végétales psychodysléptiques	85
A.	<i>Iboga (Tabernanthe iboga)</i>	86
1.	Origine, description et rite	86
2.	Pharmacologie	86
2.1.	Composition chimique	86
2.2.	Propriétés pharmacologiques	87
3.	Potentiel thérapeutique	87
B.	<i>Cannabis (Cannabis sativa)</i>	88
1.	Origine et description	88
2.	Pharmacologie	89
2.1.	Composition chimique	89
2.2.	Propriétés pharmacologiques	89
3.	Potentiel thérapeutique	90
3.1.	Effets avérés	90
3.2.	Effets suspectés	90
C.	<i>Ayahuasca (Psychotria viridis et Banisteriopsis caapi)</i>	92
1.	Origine et description	92
2.	Pharmacologie	93
2.1.	Composition chimique	93
2.1.1.	<i>Banisteriopsis caapi</i>	93
2.1.2.	<i>Psychotria viridis</i>	93
2.2.	Propriétés pharmacologiques	94

2.2.1.	Les β -carbolines	94
2.2.2.	La DMT	94
3.	Potentiel thérapeutique	96
D.	Ergot de seigle (<i>Claviceps purpurea</i>) (81)	97
1.	Origine et description	97
2.	Pharmacologie	98
2.1.	Composition chimique	98
2.2.	Propriétés pharmacologiques	99
2.2.1.	Analogie de structure avec les amines endogènes	99
2.2.2.	Indications thérapeutiques	100
3.	Découverte et potentiel thérapeutique	101
E.	Psilocybes	103
1.	Origine et description	103
2.	Pharmacologie	104
2.1.	Composition chimique	104
2.2.	Propriétés pharmacologiques	104
3.	Potentiel thérapeutique	105
F.	Peyotl (<i>Lophophora williamsii</i>)	106
1.	Origine et description	106
2.	Pharmacologie	107
2.1.	Composition chimique	107
2.2.	Propriétés pharmacologiques	107
3.	Potentiel thérapeutique	107
IV.	Dérives : les plantes en addictologie (81)	108
1.	Risques toxicologiques	108
2.	Risques sur la santé publique : l'exemple du tabac	110
	Conclusions générales	112
	Bibliographie	115

Liste des abréviations

ACh	Acétylcholine
AD	Adrénaline
ADO	Antidiabétiques Oraux
AFP	Agence France Presse
ALD	Affection de Longue Durée
AM	Assurance Maladie
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATP	Adénosine Triphosphate
BHE	Barrière Hématoencéphalique
CBD	Cannabidiol
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
COMT	Catéchol-O-Méthyl-Transférase
DA	Dopamine
DDJ	Dose Définie Journalière
EI	Effet Indésirable
EPS	Extrait de Plante Standardisé
GABA	Acide γ -Aminobutyrique
HAS	Haute Autorité de Santé
HE	Huile Essentielle
IMAO	Inhibiteur de la Monoamine-Oxydase
IRSNA	Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine et de Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine
LP	Libération Prolongée
MAO	Monoamine-Oxydase
NAD	Noradrénaline
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SNA	Système Nerveux Autonome
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
THC	Tétra-Hydro-Cannabinol

Liste des figures

Figure 1	Phylogénie du règne végétal
Figure 2	Différents usages des plantes « utiles »
Figure 3	Hème et chlorophylle
Figure 4	Juglone
Figure 5	(S)-coniine
Figure 6	Quelques noyaux de base des alcaloïdes
Figure 7	Isoprène
Figure 8	Résumé des 2 voies métaboliques permettant la synthèse de l'IPP
Figure 9	Formation du GPP
Figure 10	FPP
Figure 11	GGPP
Figure 12	Le cis-phytoène, un caroténoïde (C ₄₀)
Figure 13	Quelques exemples de monoterpènes acycliques
Figure 14	Quelques exemples de monoterpènes monocycliques
Figure 15	Quelques exemples de monoterpènes bicycliques
Figure 16	Structure chimique des iridoïdes/séco-iridoïdes
Figure 17	Quelques exemples de sesquiterpènes
Figure 18	Le β-carotène, un exemple de caroténoïde bien connu
Figure 19	Exemples de noyaux en C ₆ -C ₃ dérivés du shikimate
Figure 20	Exemple de composé issu de la voie des polyacétates
Figure 21	Exemples de phénols mixtes issus d'association de voies métaboliques
Figure 22	Quelques exemples de phénols simples
Figure 23	Quelques exemples de phénols dérivés de l'acide benzoïque
Figure 24	Quelques exemples de phénylpropanoïdes
Figure 25	Exemples de coumarines simples et complexes
Figure 26	Différentes classes de flavonoïdes
Figure 27	Tannins
Figure 28	L'acétylcholine
Figure 29	Muscarine (agoniste)
Figure 30	Atropine (antagoniste)
Figure 31	Pilocarpine
Figure 32	Galanthamine
Figure 33	Morphine
Figure 34	Huperzine A et B
Figure 35	Physostigmine, ou (-)-ésérine
Figure 36	Pyrrolidine, tropane et pipéridine
Figure 37	Noyau tropanol + acide tropique
Figure 38	Alcaloïdes tropaniques de la famille des Solanacées
Figure 39	Belladone
Figure 40	Datura
Figure 41	Jusquiame noire
Figure 42	Noyaux de base des curares
Figure 43	Catécholamines
Figure 44	Cathinone
Figure 45	L-amphétamine
Figure 46	Noréphédrine
Figure 47	Norpseudoéphédrine
Figure 48	Noyau pseudo-tropanol

Figure 49	Cocaïne
Figure 50	Enantiomères dérivés de la phényléthylamine
Figure 51	Yohimbine
Figure 52	Capsule de pavot et son latex
Figure 53	Morphine
Figure 54	Codéine
Figure 55	De la morphine à l'héroïne
Figure 56	Millepertuis
Figure 57	Kawa-kawa
Figure 58	Ibogaïne
Figure 59	<i>Cannabis sativa</i> femelle et ses trichomes
Figure 60	Les 2 cannabinoïdes majoritaires
Figure 61	Nabilone, analogue synthétique du THC
Figure 62	Les 2 plantes de l'ayahuasca
Figure 63	Alcaloïdes principaux de <i>Banisteriopsis caapi</i>
Figure 64	Analogie de structures entre DMT et sérotonine
Figure 65	Bufoténine
Figure 66	<i>Bufo alvarius</i>
Figure 67	<i>Claviceps purpurea</i> sur du seigle
Figure 68	<i>La Tentation de Saint-Antoine</i> , par Matthias Grünewald
Figure 69	Noyau de base des alcaloïdes indoliques de <i>Claviceps</i>
Figure 70	Les différentes classes d'ergopeptides et leur structure
Figure 71	LSD (diéthylamide de l'acide lysergique)
Figure 72	Deux espèces de psilocybes
Figure 73	Les alcaloïdes des psilocybes
Figure 74	<i>Lophophora williamsii</i>
Figure 75	Symbole de la Native American Church
Figure 76	Mescaline et analogie de structure avec le noyau phényléthylamine
Figure 77	Classement des substances psychoactives
Figure 78	Préjudices liés à l'usage des drogues

Liste des tableaux

Tableau 1	Résumé des principales classes de polyphénols
Tableau 2	Teneur en alcaloïdes de 3 Solanacées parasympholytiques officinales
Tableau 3	Principaux effets adrénergiques

Introduction

Les végétaux terrestres sont apparus il y a près de 500 millions d'années et ont évolué dans une lignée distincte et parallèle des animaux : tandis que les animaux ont choisi le nomadisme, les plantes ont choisi la sédentarité. Les animaux ont décidé de se nourrir, se défendre et se reproduire au moyen de mouvements quand les plantes ont choisi d'obtenir le même résultat en demeurant immobiles. Elles se sont donc retrouvées dans l'obligation de tirer de leur environnement immédiat (la terre, l'air, le soleil, les micro- et macro-organismes) tout ce dont elles ont besoin, et de faire preuve d'un fort degré d'adaptation pour y parvenir et pour se faire une place. Ce choix primitif entre sédentarité et nomadisme a abouti à des différences considérables des organismes et des modes de vie.

Les plantes sont à la base et à tous les niveaux de toutes les chaînes alimentaires, et l'Homme les utilise depuis toujours pour se nourrir et se soigner. La grande majorité de la population mondiale se repose encore sur les plantes pour combler ses besoins de soins médicaux. Pourtant, la phytothérapie est reléguée au rang de médecine alternative. Les enjeux sociétaux d'aujourd'hui ne sont plus les mêmes qu'hier ; le système de soin peine à gérer l'extraordinaire demande de soins créée par une population de plus 7,8 milliards d'individus (2021), et les conséquences écologiques de la consommation planétaire et massive de médication chimique se manifestent désormais concrètement.

La médication allopathique dans la prise en charge neuropsychiatrique peine à se renouveler. Les mêmes molécules sont utilisées et les dérivés et les effets indésirables sont nombreux. L'arsenal végétal mondial comporte pourtant de nombreuses plantes et molécules issues de ce règne dont les effets pourraient être mis à profit. Leur efficacité liée à des usages traditionnels et leur relative sécurité d'emploi en font des bons candidats pour parfois proposer une alternative à l'allopathie dans les troubles mineurs, ou l'accompagner pour limiter ses effets indésirables ou diminuer la posologie dans les troubles plus sévères.

Dans ce document, nous tenterons d'identifier les bienfaits qu'aurait une généralisation de l'usage de plantes médicinales sur l'économie de la Santé, sur l'écologie et sur d'autres aspects de la société. Ensuite, nous ferons une analyse bibliographique sur le potentiel thérapeutique de 6 drogues végétales psychodysléptiques prometteuses dans la prise en charge de certains troubles neuropsychiatriques. Enfin, nous verrons les dérives consécutives à la consommation de certaines plantes psychotropes et comment s'en prémunir.

I. Le règne végétal, source de principes actifs

A. Généralités

1. Apparition et colonisation

Les végétaux représentent l'un des quatre règnes au sein des eucaryotes. Ces organismes uni- ou pluri- cellulaires autotrophes apparus dans les océans il y a plus d'un milliard d'années ont évolué par des processus de complexification croissants. Les premiers végétaux étaient vraisemblablement des algues unicellulaires. Une endosymbiose de bactéries photosynthétiques par une cellule eucaryote de protozoaire serait à l'origine des premiers végétaux chlorophylliens (également aquatiques), il y a 500 millions d'années. Ces cyanobactéries sont les mêmes qui sont suspectées d'être responsable du phénomène d'oxygénation de l'atmosphère, rendant possible le développement de la vie sur Terre.

D'abord aquatiques, les plantes ont colonisé l'environnement terrestre en premier par l'intermédiaire des bryophytes, des végétaux primitifs non vascularisés représentés entre autres par les hépatiques et les mousses. La croissance verticale des plantes n'a été rendue possible que lorsque celles-ci se sont vascularisées grâce au développement de tissus conducteurs de sève, permettant un transport actif des nutriments, il y a un peu moins de 400 millions d'années. Puis, avec l'apparition des plantes à graines quelques millions d'années plus tard, le monde végétal s'est diversifié de manière spectaculaire. La plus ancienne spermatophyte fossilisée connue, dont les ovules se trouvent aux extrémités apicales date de 350 à 360 millions d'années. A partir de cette période, les grains de pollen ont pu voyager par voie aérienne et coloniser la planète. Cette colonisation globale de la terre ferme par les végétaux modifia la composition de l'atmosphère en augmentant la concentration de dioxygène. Quand celle-ci atteint à peu près 13%, des combustions spontanées de matières végétales ont pu devenir possibles (1), ce qui a accéléré l'expansion et le renouveau des espèces. Enfin, les plantes à fleurs ou angiospermes sont apparues il y a une centaine de millions d'années. En plus d'avoir coloré le monde végétal, elles l'ont envahi à tel point qu'elles représentent aujourd'hui plus de 90% de la biodiversité végétale terrestre. Actuellement, même si certaines plantes ancestrales ont traversé les âges (comme le *Ginkgo biloba*, apparu il y a 300 millions d'années), les plantes continuent d'évoluer (2). Les végétaux représentent plus de 99.5% de la biomasse.

L'arbre phylogénétique ci-dessous (figure 1) donne un aperçu de la diversité évolutive des végétaux. Le diagramme en bâtons précise les quantités d'ADN des espèces (en gigabase).

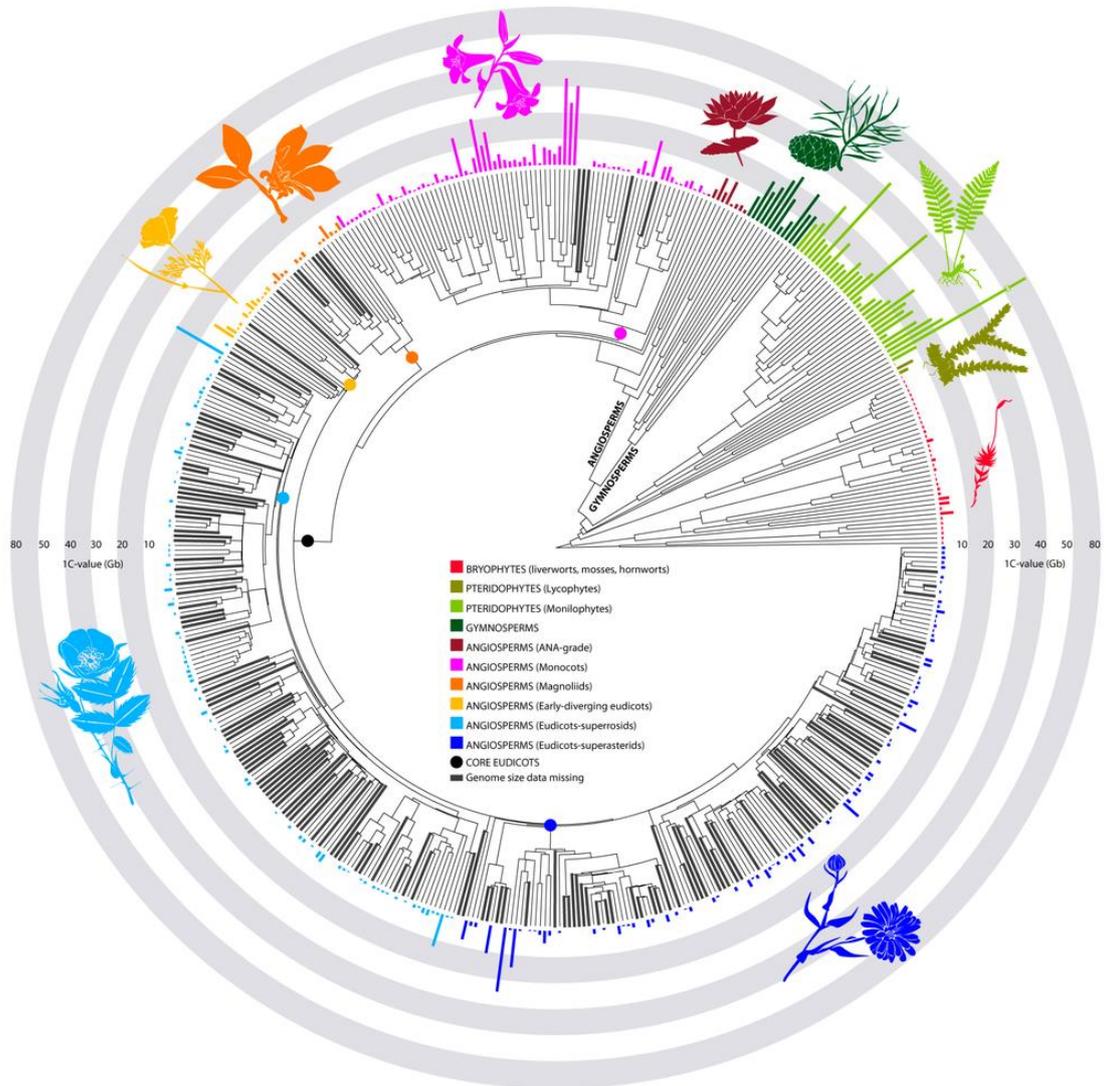


Figure 1. Phylogénie du règne végétal (3)

2. Diversité végétale et potentiel médical

Les organismes végétaux sont à l'origine de nombreux médicaments et sont aujourd'hui encore massivement utilisés en thérapeutique, que ce soit en phytothérapie, aromathérapie, gemmothérapie, homéopathie ou en allopathie.

Ils constituent par leur nombre et leur diversité une source infinie de composés actifs. D'après le rapport *State of The World's plants and fungi 2020*, qui a réuni les recherches et l'expertise de 210 chercheurs de 97 institutions à travers 42 pays, il existerait sur notre planète une diversité de champignons estimée entre 2.2 et 3.8 millions d'espèces, alors que seulement 148 000 ont été nommées et décrites, dont 1 886 l'ont été pour la première fois en 2019 (4). Pour les espèces végétales, il existe 391 000 plantes vascularisées identifiées, dont 1 942 qui l'ont été en 2019 (5). Sur les 31 128 plantes considérées comme utiles à l'humanité (figure 2), 17 810 sont utilisées pour la médecine, 11 635 pour des matériaux (tissus, construction), 5 538 pour la consommation humaine, et 1 382 sont fumées ou bues dans le cadre d'un usage récréatif, social ou rituel (4).



Figure 2. Différents usages des plantes « utiles » (4)

Le règne végétal est un monde riche et vaste, et on sait qu'une majorité des espèces végétales est encore inconnue ; de même que chez les espèces connues, la plupart ne sont encore chimiquement analysées, ce qui laisse imaginer la diversité impressionnante de molécules végétales potentiellement utiles encore à découvrir.

3. Pharmacopées

3.1. Pharmacopées officielles

Les pharmacopées officielles sont les recueils standardisés qui regroupent des connaissances sur le monde végétal (et éventuellement animal et minéral). Elles définissent la nature des matières premières destinées à l'usage pharmaceutique, les produits qui rentrent dans leur composition et leurs principales caractéristiques physicochimiques ; ces dernières étant les référentiels auxquels se réfèrent les fabricants pour garantir l'identité et la qualité d'une drogue végétale. Les pharmacopées sont également une base de données des médicaments disponibles dans un pays donné. En France, les pharmacopées françaises et européennes font foi.

La Pharmacopée française est un texte publié par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), et les Comités Français de Pharmacopée (CFP) contribuent à l'élaboration et à la révision des différentes monographies. En tant qu'état membre de l'Union Européenne et signataire de la convention sur l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, les instances françaises du médicament participent aux travaux de confection et de révision de la Pharmacopée européenne, qui est donc devenue obligatoire sur son territoire (6).

Au 1^{er} janvier 2020, la pharmacopée française comprend dans sa liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement 454 plantes dont 148 d'usage non exclusif, libérées du monopole pharmaceutique. Dans sa liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation, dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu, elle en compte un grand nombre indéterminé, car seuls les noms de genre sont cités, sans mentionner explicitement les espèces (7).

3.2. Pharmacopées traditionnelles

Il existe aussi d'autres pharmacopées historiques. Les pharmacopées savantes sont les recueils des grandes traditions médicinales anciennes, comme par exemple le « *Livre de matière médicale* », de Shennong. Ce manuscrit daté du premier siècle sous la dynastie des Han comporte plus de 350 drogues médicinales d'origine animale, végétale ou minérale (8).

Les pharmacopées traditionnelles sont plutôt des héritages traditionnels oraux ou écrits de certaines cultures anciennes, comme la Pharmacopée végétale caribéenne TRAMIL, la

pharmacopée traditionnelle tibétaine ou la Pharmacopée officielle de la République populaire de Chine (8), dont certaines monographies ont été intégrées à la Pharmacopée européenne.

Selon l'OMS, 22 000 plantes sont encore utilisées en médecine traditionnelle (9). La médecine par les plantes peut naturellement se revendiquer de plus ancienne discipline médicale, partout dans le monde.

4. Ethnopharmacologie et zoopharmacognosie

L'ethnopharmacologie est le domaine qui étudie l'utilisation des plantes médicinales traditionnelles. Pour ce faire, la méthode se base d'abord sur la collecte d'information sur les substrats naturels utilisés comme remède et leur mode de préparation et d'utilisation. Puis, les ethnobotanistes cultivent et récoltent ces plantes sur le terrain en s'inspirant des conditions locales ; ils déterminent enfin les composés phytochimiques (parallèlement à l'étude des activités biologiques *in vitro* et *in vivo*) dans ce que l'on appelle un suivi bio-guidé des activités pharmacologiques. Le but de cela étant bien sûr de caractériser les molécules responsables des activités observées.

La zoopharmacognosie est l'étude du comportement d'automédication de certains animaux qui, dans certaines circonstances, sont capables de rechercher, sélectionner et consommer des plantes dans un but curatif, prophylactique ou même récréatif.

Ces 2 disciplines ont permis non seulement de découvrir de nombreuses drogues d'intérêt pharmacologique, mais d'apprécier l'intelligence et le développement des espèces animales qui pratiquent cette automédication.

5. Organisation

5.1. Nutrition

5.1.1. Photosynthèse

Les végétaux sont autotrophes vis-à-vis du carbone : ils sont capables de synthétiser leur propre matière organique à partir de CO_2 et de lumière par une réaction de photosynthèse. Cette réaction chimique a lieu dans les chloroplastes, dans lesquels sont contenus les pigments de chlorophylle. La chlorophylle et l'hème (figure 3) comportent des structures très semblables, à la différence que l'atome central de la chlorophylle est un magnésium et celui de l'hème est un fer.

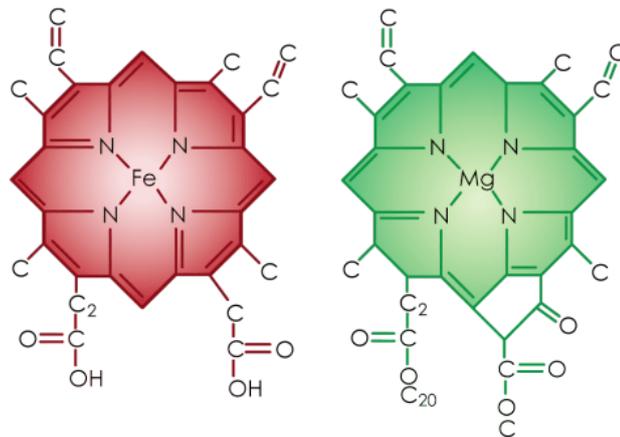


Figure 3. Hème et chlorophylle (10)

En captant l'énergie des photons, ces pigments assimilateurs convertissent l'énergie solaire en énergie chimique, conservée dans l'ATP et le NADPH. L'énergie de ces composés est transférée dans un autre cycle métabolique (cycle de Calvin) pour transformer le CO_2 en composés organiques, notamment du glucose. Ce cycle est réalisé de manière indépendante de la lumière afin que les végétaux puissent synthétiser du glucose à tout moment. L'eau, les minéraux et les éléments nécessaires à leur survie sont puisés directement dans le sol par leur système racinaire.

5.1.2. Autres modes de nutrition complémentaires

5.1.2.1. Plantes insectivores

Les plantes insectivores sont également autotrophes vis-à-vis du carbone, mais elles puisent leur complément azoté et minéral à partir de la digestion d'insectes piégés par des mécanismes actifs ou passifs. Ces plantes poussent pour la plupart sur des sols pauvres en matière azotée ou phosphorée et minérale, comme les tourbières. Chez les plantes insectivores, ce type de régime particulier est apparu au moins six fois au cours de l'évolution dans cinq ordres différents, par convergence évolutive (11).

5.1.2.2. Parasitisme

Les végétaux parasites sont le plus souvent non chlorophylliens. Ils utilisent la matière organique produite par la plante qu'ils colonisent. Certains végétaux sont dit semi-parasites : ils sont autotrophes car chlorophylliens, mais n'ont pas de racines. Ils utilisent leur plante hôte comme un support et comme une source d'eau et de minéraux. Le gui (*Viscum album*) est un semi-parasite.

5.1.2.3. Symbiose

Il existe des cas d'association à bénéfices réciproques appelées symbioses. Ces végétaux symbiotiques dépendent d'autres organismes pour évoluer. Dans le cas des Fabacées et d'autres plantes fixatrices d'azote (Betulacées, Berberidacées, Eleagnacées...), ce sont des bactéries présentes dans leurs systèmes racinaires qui leur permettent un meilleur apport en azote. Par ailleurs, on estime que 80% des Angiospermes réalisent des symbioses avec des micro-organismes fongiques formant ainsi des mycorhizes qui permettent elles aussi de meilleurs apports en nutriments tels que le phosphore. Il existe aussi des végétaux dits myrmécophiles : ils vivent en association symbiotique externe avec des fourmis. A l'époque de la découverte de ce type d'association par Federico Delpino (1833-1905), alors directeur du Jardin botanique de Naples et correspondant de Charles Darwin (1839-1882), le botaniste a compris que la sécrétion de nectar sucré extra-floral (et très énergétique) par ces végétaux n'avait pas pour seul but d'éliminer leurs déchets comme le pensait Darwin, mais d'attirer et de nourrir des fourmis en échange de la défense acharnée de la plante contre les herbivores. Cet exemple est souvent cité pour tenter de mettre en évidence le caractère intelligent et conscient des plantes (et des fourmis) (12).

B. Métabolisme végétal

Pour compenser leur immobilisme, les organismes végétaux ont développé une sensibilité accrue et une forte adaptabilité aux stimuli environnementaux par des mécanismes chimiques complexes. Dans leur milieu, ils sont soumis à des pressions environnementales dues aux facteurs biotiques et abiotiques qui les stimulent. En permanence ils interagissent avec les différents organismes dans des symbioses et transferts de ressources, dans des mécanismes défensifs et d'éloignement, d'attraction et de pollinisation.

On différencie le métabolisme primaire et le métabolisme secondaire.

1. Le métabolisme primaire

Le métabolisme primaire est celui de toutes les transformations et des composés indispensables à la vie et à la croissance de la plante. Il correspond à la biogénèse des molécules constitutives (rôle structurant) et fonctionnelles (rôles énergétiques et métaboliques) de l'organisme tels les acides aminés, la cellulose et l'amidon, les acides nucléiques, les acides gras. Ils présentent souvent une faible diversité chimique et rarement une activité pharmacologique.

2. Le métabolisme secondaire (13)

Le métabolisme secondaire est l'ensemble des molécules non essentielles à la vie du végétal, mais indispensables à sa survie et à son adaptation dans son environnement. Ces métabolites interviennent dans les relations qu'entretiennent les végétaux avec les organismes vivants qui partagent son biotope. Il existe une forte variabilité inter espèce de ces métabolites secondaires, et ils sont souvent chimiquement très actifs. Ces composés ont des rôles aussi divers que variés : contre les prédateurs, les microorganismes et les végétaux compétiteurs voisins, les plantes sont capables de sécréter des composés répulsifs ou phagodétendants, toxiques, antibiotiques ou inhibiteurs de la croissance et de la germination. C'est le cas par exemple du noyer (*Juglans regia*) dont les feuilles et les racines sécrètent de la juglone (figure 4), un composé aromatique de la famille des naphthoquinones qui inhibe la croissance (allélopathie négative) des végétaux alentours (14). La volatilité de certaines molécules phagodétendantes fait qu'elles peuvent devenir des phéromones, et agir comme des molécules de signal pour les végétaux alentour. Lorsqu'un herbivore broute des feuilles d'acacia, la stimulation mécanique générée est transformée en signal électrique par la plante, ce qui a pour conséquence d'une part une augmentation rapide de la synthèse de tannins aux

propriétés phagodéterrantes et antinutritionnelles, mais également la synthèse d'éthylène. Cette molécule volatile (phéromone) se reprend rapidement et alerte les plans d'acacia voisins qui se mettent à leur tour à synthétiser ces composés.

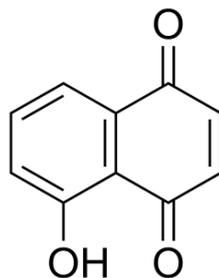


Figure 4. Juglone

Certains végétaux peuvent aussi attirer les pollinisateurs et ainsi disperser leur matériel génétique. Ils utilisent pour cela des odeurs (huiles essentielles), des couleurs ou un peu de leurs sucres. Pour se protéger des stress abiotiques comme des rayons UV, ils synthétisent des caroténoïdes ou des polyphénols antioxydants et piègeurs de radicaux libres, ils tamponnent les sols trop acides ou alcalins en sécrétant des composés via leurs racines, ou combattent les températures extrêmes, en faisant varier la teneur de leur sève en composés cryoscopiques (15).

La diversité de ces molécules d'intérêt est forte, puisque sur les environ 15% de la flore mondiale chimiquement analysée, on compte plus de 50 000 métabolites secondaires. Ces molécules servent aujourd'hui de base à la créativité des chercheurs qui tentent d'en trouver un potentiel thérapeutique, d'en améliorer l'activité ou d'en diminuer la toxicité.

Selon la voie métabolique de laquelle ils proviennent, les métabolites secondaires sont classés en trois groupes : les alcaloïdes, les terpènes et les polyphénols.

2.1. Les alcaloïdes (16)

Les alcaloïdes, par le nombre de composés décrits, leur diversité structurale et leurs puissantes activités pharmacologiques sont l'un des groupes les plus importants de métabolites secondaire d'intérêt thérapeutique. Ce sont des petites molécules azotées plus ou moins basiques, souvent hétérocycliques, même s'il est parfois difficile de situer exactement la frontière qui sépare les alcaloïdes des autres métabolites azotés.

Les alcaloïdes sont classés en 3 sous familles, selon qu'ils dérivent ou pas des acides aminés et de la position des atomes d'azote :

- les alcaloïdes vrais dérivent du métabolisme des acides aminés, possèdent au moins un azote intracyclique et une activité pharmacologique significative.
- Les pseudo-alcaloïdes présentent un azote intracyclique mais ne dérivent pas des acides aminés. Dans la majorité des cas, ce sont des isoprénoïdes : on parle alors d'alcaloïdes terpéniques dont certains peuvent avoir des activités pharmacologiques marquées voire une toxicité. La coniine (figure 5), le principe actif de la ciguë (*Conium maculatum*), en est un exemple.

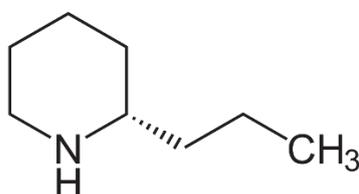


Figure 5. (S)-coniine

- Les proto-alcaloïdes pour lesquels l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle ; ils dérivent des acides aminés et possèdent souvent une activité pharmacologique. Par exemple la mescaline ou la cathinone sont des proto-alcaloïdes (cf. III).

Les alcaloïdes sont des composés exceptionnels chez les bactéries, et rare chez les champignons. Les ergolines de l'ergot de seigle et la psilocybine des psilocybes sont de rares exceptions. Chez les végétaux, ils sont plutôt rares chez les Ptéridophytes et les Gymnospermes, mais relativement présents chez les Angiospermes.

Certains alcaloïdes peuvent être retrouvés dans plusieurs genres appartenant à différentes familles pourtant éloignées phylogénétiquement, comme la caféine. D'autres sont plus spécifiques d'une espèce (la morphine par exemple).

2.1.1. Les noyaux de base des alcaloïdes

Quelques noyaux de base des alcaloïdes, avec leur azote intracyclique, sont répertoriés dans la figure ci-dessous (figure 6).

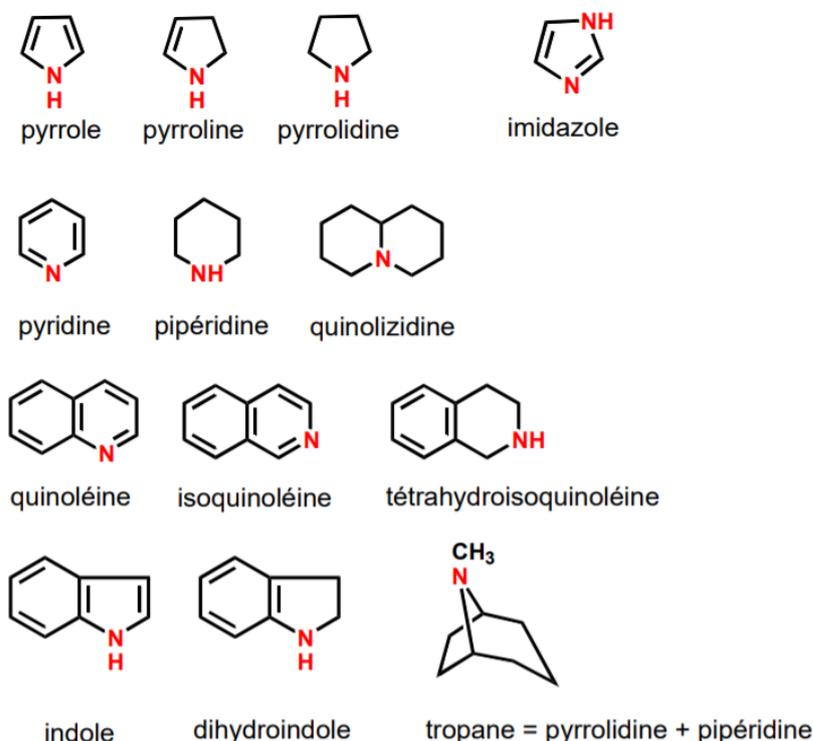


Figure 6. Quelques noyaux de base des alcaloïdes

On peut également classer les alcaloïdes selon leur voie de biogénèse. Par exemple, s'ils dérivent de l'ornitine, ils formeront des composés à noyau tropane (alcaloïdes tropaniques). S'ils dérivent de la phénylalanine, ils formeront notamment des noyaux isoquinoléine (mescaline, galanthamine) ; l'histidine aboutira au noyau imidazole et le tryptophane au noyau quinoléine et indole (à la base de certaines tryptamines).

Du fait de leur puissante activité pharmacologique, les plantes qui contiennent des alcaloïdes sont rarement utilisées en phytothérapie et la plupart figurent sur la liste B. Cependant certaines sont utilisées par certaines ethnies pour leurs activités sur le SNC, dans le cadre de rituels magico-religieux notamment. Dans la partie III, nous passerons en revue les alcaloïdes psychodysléptiques d'intérêt pharmaceutique.

2.2. Les terpènes

Les terpènes sont la deuxième grande famille de métabolites secondaires. Ces composés dérivent de l'isoprène ou 2-méthylbut-1,3-diène (figure 7), un des quatre isomères du pentadiène. Ils sont formés à partir de l'assemblages d'unités isoprènes, le squelette carboné de base à 5 carbones. On en compte au moins 15 000 différents.

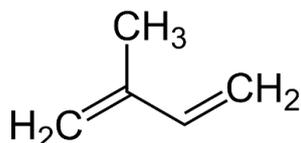


Figure 7. Isoprène

Ils dérivent de deux grandes voies de biogénèse, la voie du mévalonate et la voie du méthylerythritol phosphate (MEP) (figure 8).

2.2.1. La voie du mévalonate

La voie du mévalonate est la voie métabolique de biosynthèse de 2 isomères : l'isopentényl-pyrophosphate (IPP) et du diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP), qui conduit à la formation de métabolites divers et variés, notamment les terpènes. Cette voie consiste à synthétiser de l'IPP à partir de l'acétoacétyl-CoA en passant notamment par le mévalonate via la HMG-CoA reductase.

2.2.2. La voie du MEP

Les bactéries et quelques eucaryotes dont les plantes (et un nombre restreint de protozoaires) ont la possibilité d'utiliser cette voie alternative du MEP qui se déroule dans les chloroplastes.

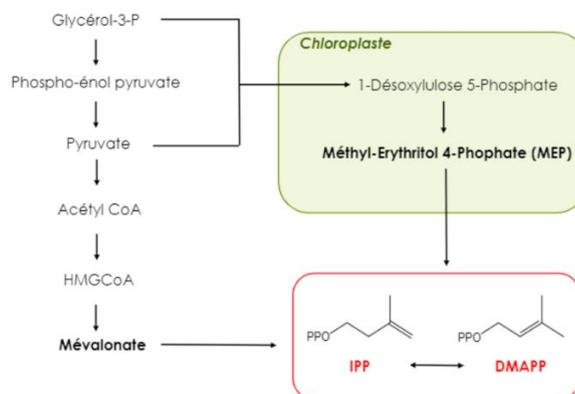


Figure 8. Résumé des 2 voies métaboliques permettant la synthèse de l'isopentényl pyrophosphate (IPP) : à gauche voie du mévalonate, à droite voie du MEP

Une fois l'IPP synthétisé, celui-ci s'isomérise avec le DMAPP. Ces unités isopréniques ont la possibilité de se coupler 2 à 2, soit « tête-à-tête », soit « queue-à-queue », soit « queue-à-milieu », permettant une grande diversité structurale des produits ainsi formés. Un IPP et un DMAPP liés « tête-à-queue » donneront un géranylpyrophosphate (GPP) (figure 9), molécule à 10 carbones qui est la base des monoterpènes (en C₁₀).

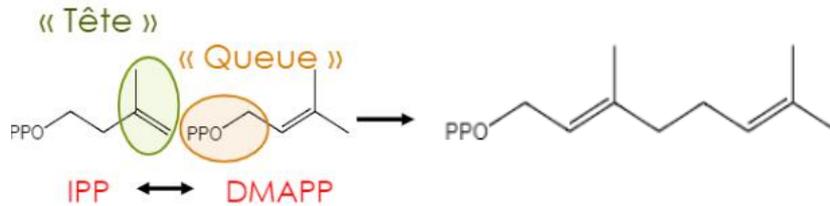


Figure 9. Formation du GPP

Si on lui lie un autre IPP, on obtient une molécule à 15 carbones, le farnésylpyrophosphate (FPP) (figure 10), qui est le précurseur des sesquiterpènes (C₁₅)

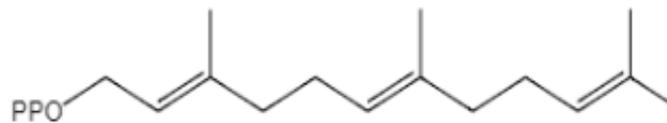


Figure 10. FPP

Si on ajoute encore un IPP au FPP, on obtient le géranylgeranylpyrophosphate (GGPP) (figure 11), un diterpène (C₂₀).

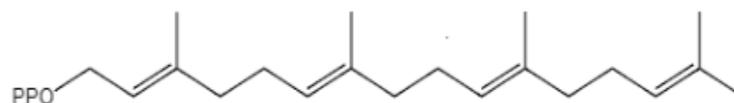


Figure 11. GGPP

Une liaison de 2 FPP entrainera la formation d'un précurseur des triterpènes, le squalène (C₃₀) ; la liaison de 2 GGPP sera à la base de la formation des caroténoïdes (C₄₀) (figure 12).



Figure 12. Le cis-phytoène, un caroténoïde (C₄₀)

2.2.3. Les monoterpènes

Les monoterpènes sont issus du métabolisme du GPP. Ils sont le résultat de la condensation de 2 unités isoprène. Il en existe au moins 2 500 décrits à ce jour. Ils peuvent être réguliers (acycliques ou cycliques), irréguliers (dérivés de l'acide chrysanthémique), ou de la famille des iridoïdes (noyau cyclopentapyranique). Leur forte apolarité et leur faible poids moléculaire font qu'ils sont souvent retrouvés dans les huiles essentielles. Les monoterpènes sont autant variés qu'ils sont actifs pharmacologiquement. On peut classer les monoterpènes selon leurs fonctions chimiques qui auront donc des propriétés physico-chimiques comparables (figure 13, 14, 15). Ci-dessous sont présentés quelques exemples de monoterpènes réguliers classés selon qu'ils sont cyclisés ou non et pour chacune des sous-classes, ils sont présentés en fonction de leurs fonctions chimiques.

2.2.3.1. Monoterpènes réguliers acycliques (figure 13)

Ce sont les composés les plus volatils des huiles essentielles.

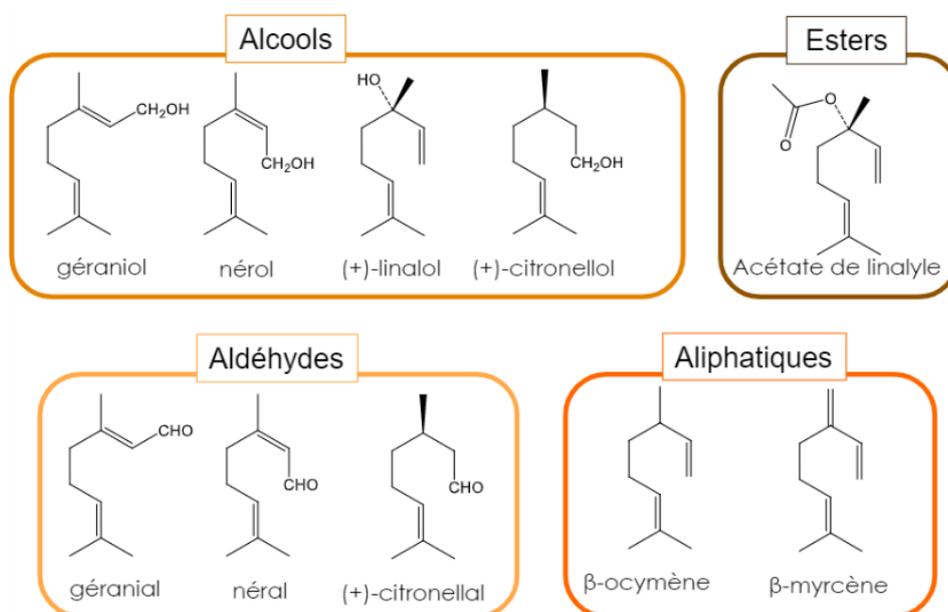
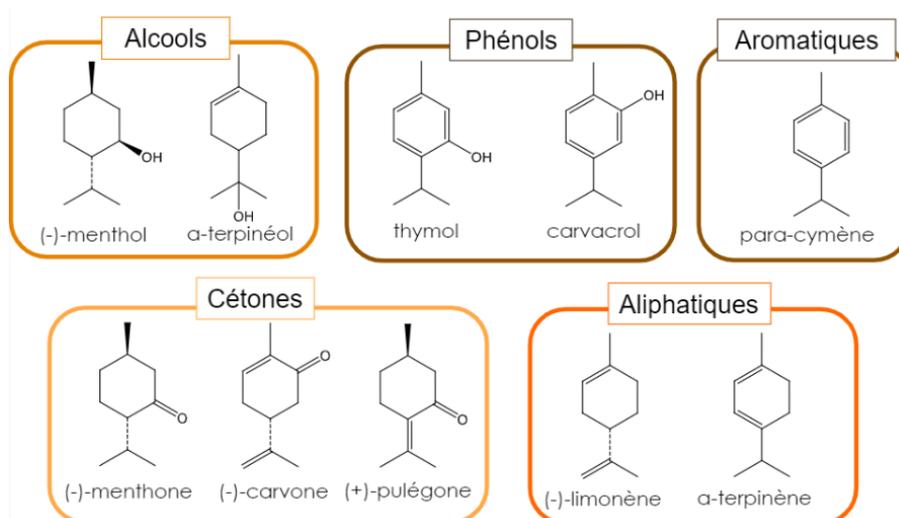


Figure 13. Quelques exemples de monoterpènes acycliques

2.2.3.2. Monoterpènes réguliers monocycliques (figure 14)

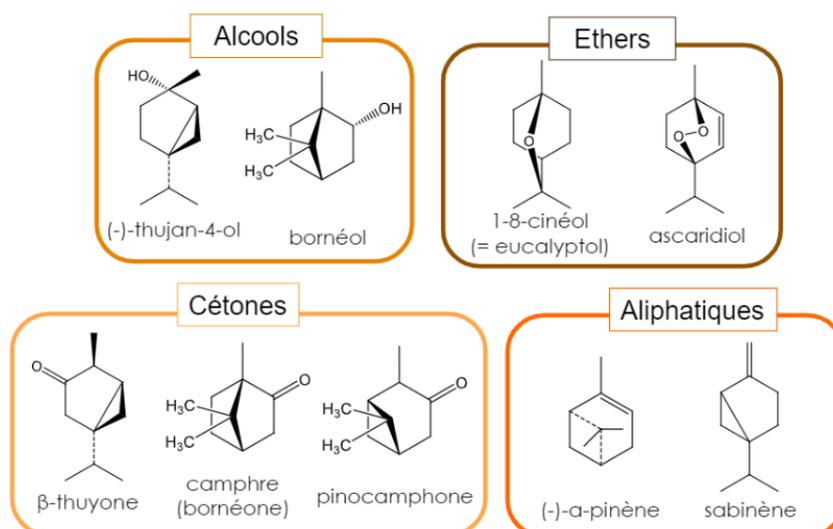
Sont inclus dans cette sous-classe les monoterpènes phénoliques : le thymol et le carvacrol.



A noter que la stéréochimie est importante : la (+)-carvone (énantiomère S) dégage une odeur de cumin alors que la (-)-carvone (R) dégage une odeur de menthe ; le (-)-menthol possède l'effet rafraichissant, alors que le (+)-menthol en est dépourvu. Lors de l'obtention des huiles essentielles, en fonction des paramètres de chauffage et de pression utilisés, une racémisation de certains composés peut avoir lieu.

2.2.3.3. Monoterpènes réguliers bicycliques (figure 15)

Sont inclus dans cette sous-classe des molécules toxiques telles que la thuyone ou la pinocamphone.



2.2.3.4. Monoterpènes de la famille des iridoïdes/séco-iridoïdes

Ces monoterpènes possèdent un noyau cyclopentapyranique (figure 16). Il en existe au moins 500 structures différentes connues dont 300 sont des hétérosides (liés à un sucre). Ces structures sont principalement retrouvées chez les dicotylédones.

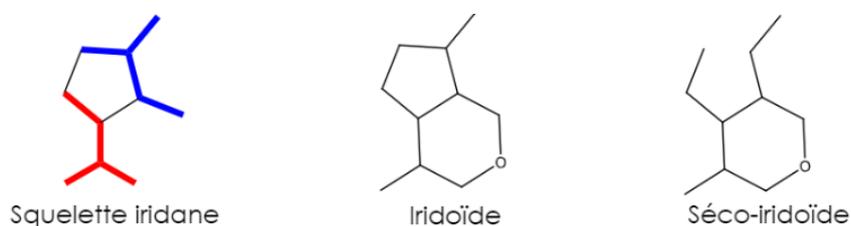


Figure 16. Structure chimique des iridoïdes/séco-iridoïdes

La valériane (*Valeriana officinalis*) contient des iridoïdes appelés valépotriates qui sont suspectés de participer à l'activité anxiolytique de la plante. L'harpagophytum (*Harpagophytum procumbens*) contient des harpagosides aux propriétés anti-inflammatoires. Le plantain (*Plantago major*) et le bouillon blanc (*Verbascum thapsus*) contiennent de l'aucuboside aux propriétés anti-inflammatoire également. De son côté, l'olivier (*Olea europea*) contient des séco-iridoïdes phénoliques appelés oleuropéosides aux propriétés antioxydantes, hypotensives, hypolipémiantes et hypoglycémiantes.

2.2.4. Les sesquiterpènes

Issus du métabolisme du FPP, on connaît au moins 3000 sesquiterpènes différents.

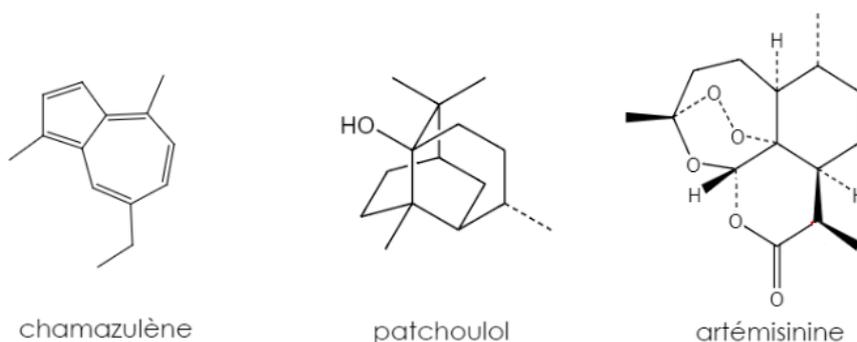


Figure 17. Quelques exemples de sesquiterpènes

La matricaire (*Matricaria recutita*), aussi appelée camomille allemande, contient de la matricine, un sesquiterpène aux propriétés anti-inflammatoires. Son huile essentielle, de couleur bleue, est antiprurigineuse. Dans l'arnica (*Arnica montana*), l'hélénaline est également anti-inflammatoire et analgésique. Le tilleul (*Tilia cordata*) quant à lui possède un

alcool sesquiterpénique acyclique, le farnésol. Également présent dans de nombreuses huiles essentielles, ce dernier est anxiolytique et sédatif, par son action liée au GABA.

2.2.5. Les diterpènes

Dérivés du GGPP, on connaît plus de 2000 diterpènes différents, de grande diversité structurale et pharmacologique. Leur poids moléculaire est souvent trop important pour être entraînés à la vapeur et ainsi se retrouver dans les huiles essentielles. Le rotundifurane est un diterpène labdanique issu du gattilier (*Vitex agnus-castus*) aux propriétés agoniste dopaminergique D2 dont l'activité est majoritairement inhibitrice de la prolactine. Le ginkgo (*Ginkgo biloba*), grande plante de l'insuffisance veineuse, contient le ginkgolide A, une lactone diterpénique dont les effets sont anti-ischémiques, en plus d'être également neuroprotecteurs et stimulant de la mémoire. La stévia (*Stevia rebaudiana*) est une plante connue depuis des millénaires qui contient des hétérosides diterpéniques au pouvoir sucrant puissant, le rébaudioside A et le stévioside (l'aglycone étant le stéviol).

2.2.6. Les triterpènes et les stéroïdes

En C₂₇ ou C₃₀, ils sont issus de la cyclisation du squalène (lui-même issu de la fusion de 2 unités FPP). S'ils sont en C₂₇, ils sont de la famille des stéroïdes (ils ont perdu 3 groupements méthyle) alors que les composés en C₃₀ sont des triterpènes. Les hétérosides formés à partir de stéroïdes ou de triterpènes sont appelés saponines et sont bien connus pour leur propriétés tensio-actives (l'indice de mousse est un test de la Pharmacopée pour déterminer la teneur en saponines d'une drogue végétale). Ils peuvent être à 4, 5 ou 6 cycles.

La voie de biogénèse des stéroïdes est une voie commune aux eucaryotes mais dont les produits finaux divergent néanmoins selon les règnes. Chez les champignons, les produits terminaux seront les ergostérols ; chez les mammifères ce seront les hormones stéroïdiennes et le cholestérol ; enfin, les végétaux synthétisent les phytostérols, tels que le β -sitostérol.

Le fruit du marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum*) contient de l'aescine, un mélange de saponines présentant des squelettes triterpéniques différents aux propriétés anti-inflammatoires et anti-œdémateuses. Les soyasaponines du desmodium (*Desmodium adscendens*) sont quant à elles hépatoprotectrices et antispasmodiques bronchiques. Le ginseng (*Panax ginseng*) est une des grandes plantes adaptogènes, par l'intermédiaire de ses ginsenosides, des saponosides triterpéniques.

2.2.7. Les tétraterpènes ou caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments souvent jaune-orangé issus du métabolisme du GGPP. On les appelle carotènes ou xanthophylles s'ils sont substitués par des fonctions alcool. Ils possèdent des activités biologiques aussi diverses que variées. Ce sont notamment de bons piègeurs de radicaux libres, tel le β -carotène (figure 18).

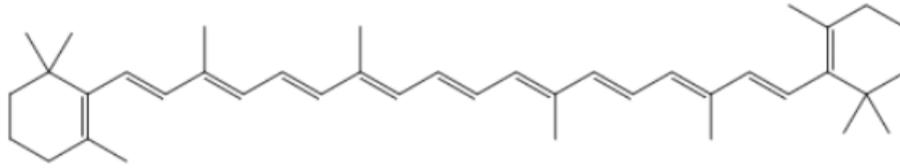


Figure 18. Le β -carotène, un exemple de caroténoïde bien connu

2.3. Les polyphénols

Les polyphénols sont la troisième grande famille de métabolites secondaires spécifiques des végétaux. Cet ensemble moléculaire est défini par la voie métabolique de laquelle ils proviennent. Ils partagent tous au moins en plus de leur origine biosynthétique un noyau benzène auquel est en général substitué un groupement alcool (libre ou estérifié). Ce sont des composés non azotés.

Ils proviennent de 2 voies métaboliques principales :

- la voie du shikimate, de laquelle proviennent notamment les structures en C₆-C₃ (acides cinnamiques et dérivés, coumarines, lignanes...).

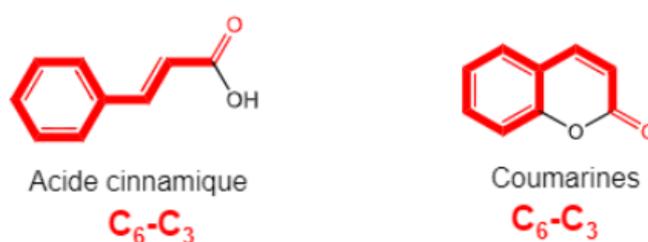


Figure 19 : Exemples de noyaux en C₆-C₃ dérivés du shikimate

- la voie des polyacétates qui aboutit à la formation de composés polycycliques tels les anthraquinones (figure 20)

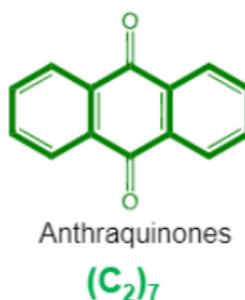


Figure 20. Exemple de composé issu de la voie des polyacétates

Si les polyphénols proviennent de plusieurs voies métaboliques, ils sont appelés phénols mixtes (figure 21). Les associations de voies les plus courantes sont celle du shikimate-acétate (produit les flavonoïdes, entre autres) et celle du shikimate-mévalonate (phénols prénylés).

Shikimate-Acétate (ex: flavonoïdes)



Shikimate-Mévalonate (ex: furanocoumarines)



Figure 21. Exemples de phénols mixtes issus d'association de voies métaboliques

Les polyphénols, par leur capacité à piéger les radicaux libres des espèces réactives de l'oxygène ont des propriétés antiradicalaires intéressantes pour lutter contre le vieillissement cellulaire, cependant à forte dose ils peuvent provoquer un effet pro-oxydant.

On peut les classer selon les associations des différents cycles qui les constituent :

Tableau 1. Résumé des principales classes de polyphénols

Voie du shikimate		Voies du shikimate-acétate	
Phénols simples	C_6	Flavonoïdes	$C_6-C_3-C_6$
Dérivés de l'acide benzoïque	C_6-C_1	Anthocyanes	$C_6-C_3-C_6^+$
Phénylpropanoïdes	C_6-C_3	Tanins condensés	$(C_6-C_3-C_6)_n$
Coumarines	C_6-C_3		
Lignanes	$(C_6-C_3)_2$		
Tanins hydrolysables	$(C_6-C_1)_n + glu$		

2.3.1. Les phénols simples (C_6)

Les phénols simples (figure 22) sont rares sous cette forme dans la nature. Ils existent le plus souvent sous forme d'hétérosides.

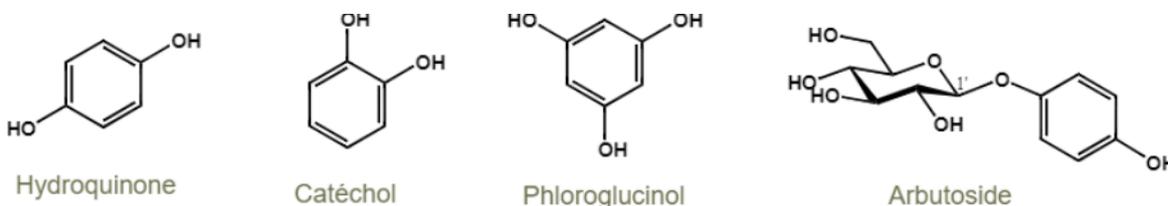


Figure 22. Quelques exemples de phénols simples

A noter que le phloroglucinol (Spasfon®) est un dérivé de phénol simple retrouvé dans l'aubier du tilleul (*Tilia cordata*) ou dans le houblon (*Humulus lupulus*).

2.3.2. Les dérivés de l'acide benzoïque (C₆-C₁)

Les plus connus sont l'acide gallique, duquel part la synthèse des tannins hydrolysables ; ou l'acide ortho-hydroxybenzoïque (acide salicylique) (figure 23).

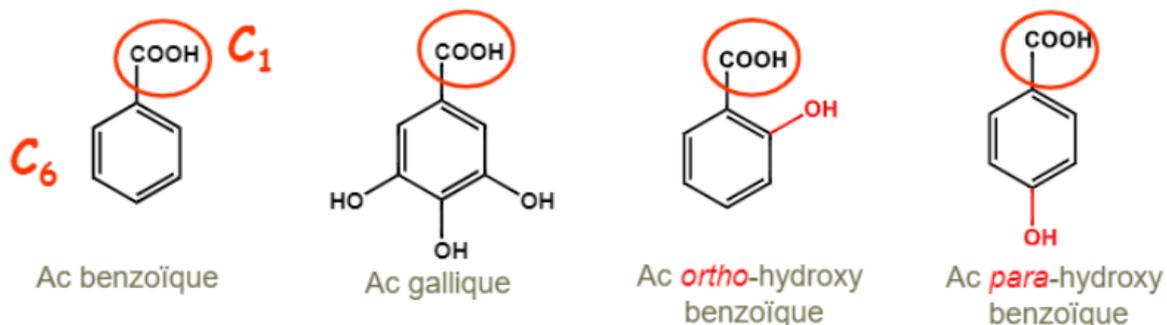


Figure 23. Quelques exemples de phénols dérivés de l'acide benzoïque

L'acide salicylique et ses dérivés possèdent des propriétés anti-inflammatoires bien connues. On peut retrouver ces composés notamment dans le saule (*Salix alba*) sous sa forme salicoside, dans la gaulthérie (*Gaultheria procumbens*) sous sa forme salicylate de méthyle, ou dans la reine des prés (*Spiraea ulmaria*). A noter que ces drogues végétales sont connues depuis des milliers d'années (elles sont notamment présentes dans les pharmacopées grecque et chinoise de l'Antiquité).

2.3.3. Les phénylpropanoïdes (C₆-C₃)

Les phénylpropanoïdes (figure 24) sont une classe de phénols dérivés de l'acide coumarique ou de l'acide cinnamique. Parmi ceux-là on peut citer l'acide caféique qui est un composé ubiquitaire chez les végétaux puisqu'il est un intermédiaire clé de la biosynthèse de la lignine.

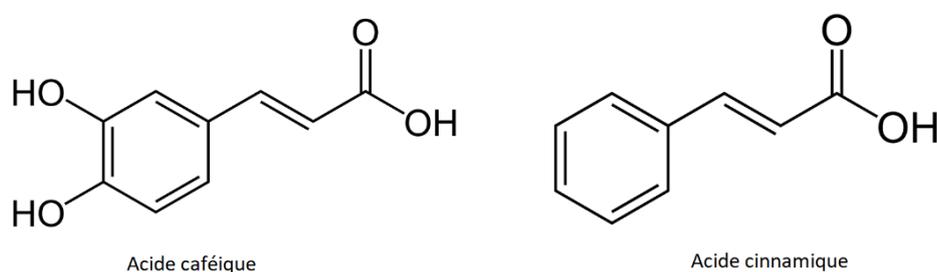


Figure 24. Quelques exemples de phénylpropanoïdes

Dans l'artichaut (*Cynara scolymus*), on retrouve l'acide chlorogénique qui possède des propriétés antioxydantes, cholagogues, cholérétiques et antiseptiques. Dans le rhizome du curcuma (*Curcuma longa*), la curcumine, formée de 2 unités phénylpropanoïdes reliées par un atome de carbone (C₆-C₃-C₁-C₃-C₆), et présente également ces propriétés cholagogues, cholérétiques et antioxydantes.

2.3.4. Les coumarines (C₆-C₃)

Les coumarines (figure 25) sont des dérivés phénoliques qui proviennent de l'acide cinnamique une fois celui-ci cyclisé. Le noyau ainsi formé est le noyau benzo- α -pyrone. Elles peuvent être simples ou complexes (furanocoumarines, pyranocoumarines) et sont très largement distribuées parmi les végétaux ; on en connaît plus de 1 000 structures différentes. Elles sont souvent anti-inflammatoires à tropisme vasculaire, particulièrement efficaces dans les troubles de la circulation veineuse et lymphatique par leur effet vitaminique P et drainant.

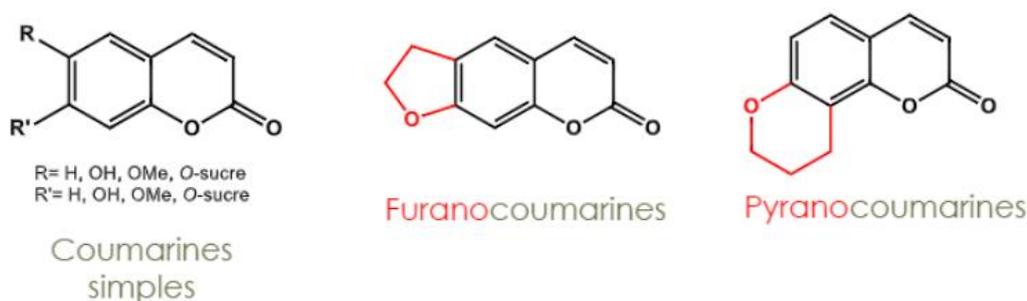


Figure 25. Exemples de coumarines simples et complexes

Par exemple, le mélilot (*Melilotus officinalis*) contient de la mélilotine et l'écorce du marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum*) de l'esculétol, deux coumarines aux propriétés veinotoniques.

2.3.5. Les lignanes (C₆-C₃)₂

Les lignanes sont le résultat de la condensation de 2 unités phénylpropanes ; elles sont à la base de la biosynthèse de la lignine. De par leur structure, elles interagissent avec les œstrogènes. On sait aujourd'hui que la consommation de plantes à lignanes est associée avec une réduction du risque de cancers du sein et des ovaires (17). Le lin (*Linum usatitissimum*) contient des hétérosides de lignanes aux propriétés notamment oestrogéniques.

2.3.6. Les flavonoïdes (C₆-C₃-C₆)

Les flavonoïdes (figure 26) sont des pigments de la famille des polyphénols qui dérivent de la benzo- γ -pyrone. Ces pigments ubiquitaires sont responsables en partie de la palette de couleurs chez les végétaux, en même temps qu'ils les protègent des rayons UV. Ils sont retrouvés en grande concentration au niveau des feuilles et des fleurs. Leur structure de base est constituée de la condensation d'un dérivé d'acide cinnamique issu de la voie du shikimate avec un dérivé du phloroglucinol issu de la voie des acétates, le plus souvent ils sont retrouvés sous forme d'hétérosides. On connaît plus de 5 000 structures différentes et leurs propriétés pharmacologiques sont variées, même si ils ne sont utilisés en thérapeutique que pour leurs effets veinotoniques (exemple de la rutine).

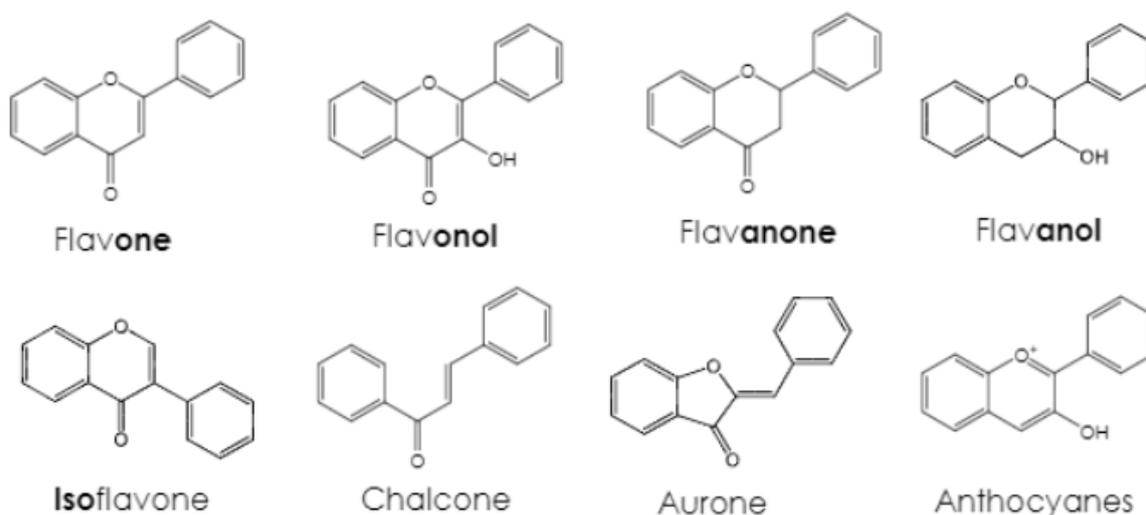


Figure 26. Différentes classes de flavonoïdes

2.3.7. Les tannins

Les tannins (figure 27) sont des dérivés de polyphénols aux structures complexes et de haut poids moléculaire (entre 500 et 3 000 Da). Ils possèdent des propriétés astringentes qui resserrent les tissus, et diminuent la lubrification des muqueuses buccales par liaison avec les glycoprotéines salivaires. Dans le travail du cuir, c'est cette même propriété qui permet de les rendre imperméables et imputrescibles, en liant les fibres de collagène entre elles. Cela a pour effet d'éliminer l'eau des tissus et de resserrer les pores. Leur grande diversité structurale leur confère également une grande variété de propriétés biologiques et pharmacologiques. De par leurs capacités à précipiter les alcaloïdes, ils sont efficaces en tant qu'antidote d'une intoxication à des plantes ou champignons toxiques contenant des alcaloïdes.

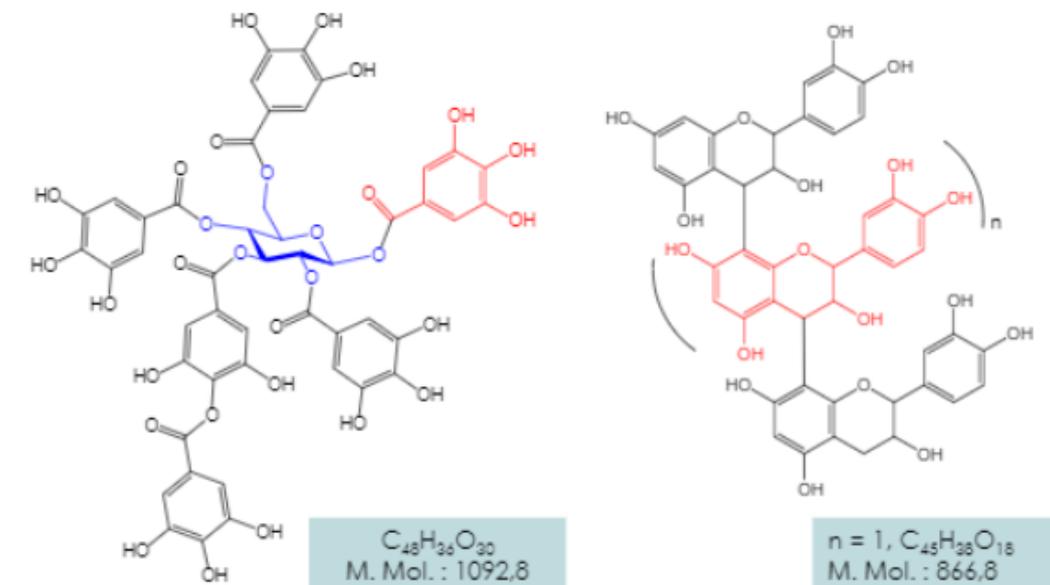


Figure 27. Tannins

Les polyphénols apportés par l'alimentation représentent une source d'antioxydants exogènes non enzymatiques primordiale. Leurs capacités à capter les radicaux libres des espèces réactives de l'oxygène leur confèrent notamment des propriétés prophylactiques des maladies cardiovasculaires, du vieillissement cellulaire, des maladies neuro-dégénératives et des troubles hormonaux.

C. Composés phytochimiques actifs sur le SNC

1. Caractéristiques des molécules psychoactives

La plupart des molécules psychoactives sont des alcaloïdes, molécules de manière générale pharmacologiquement très actives. Ce sont le plus souvent des petites molécules apolaires, qui passent la BHE pour pénétrer les neurones du SNC. Elles vont ainsi s'intégrer au mécanisme neuronal en mimant les neuromédiateurs ou en modulant leur activité.

2. Composés actifs sur le système cholinergique

2.1. Le système cholinergique

2.1.1. Généralités

L'acétylcholine (figure 28), ou 2-acétoxyéthyl-triméthylammonium, est le premier neuromédiateur identifié de l'histoire, en 1926 par Otto Loewi, qui a reçu le prix Nobel de médecine et physiologie en 1936 pour cette découverte. Dérivée de l'acide acétique et de la choline, l'ACh est un neurotransmetteur excitateur et modulateur active sur le SNC (encéphale et moelle épinière), le SNP (nerfs crâniens et nerfs spinaux) et le SNA. Ce neuromédiateur est un agoniste des récepteurs nicotiques et muscariniques. De nombreux médicaments et substances jouent un rôle dans l'activité et la transmission de l'acétylcholine.

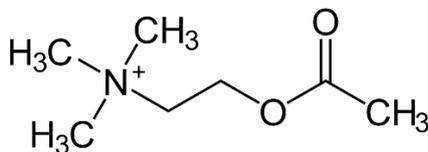


Figure 28. L'acétylcholine

2.1.2. Localisation

Dans le SN, il existe des synapses cholinergiques sur la terminaison des fibres préganglionnaires sympathiques sur les médullosurrénales et à la terminaison des fibres préganglionnaires parasympathiques au niveau de la jonction neuromusculaire, appelée aussi plaque motrice (récepteurs nicotiques), ainsi qu'à la terminaison des fibres postganglionnaires du système parasympathique au niveau des organes (récepteurs muscariniques).

2.1.3. Métabolisme

2.1.3.1. Libération

Dans les neurones, l'acétylcholine est stockée dans les vésicules au niveau du bouton synaptique. Lors d'un influx nerveux, la membrane des vésicules fusionne avec la membrane synaptique, libérant ainsi son pool d'acétylcholine dans la fente synaptique.

2.1.3.2. Catabolisme et recapture

Dans la fente synaptique, l'acétylcholine est rapidement hydrolysée par des cholinestérases, qui diffèrent par les substrats endogènes ou les dérivés exogènes (acétyl- β -méthylcholine, benzoyl-choline et butyrylcholine) sur lesquels elles sont actives. La première, l'acétylcholinestérase ou cholinestérase vraie dégrade de façon très rapide l'acétylcholine et l'acétyl- β -méthylcholine. Elle est présente surtout dans les érythrocytes et les cellules du système nerveux. La deuxième, la butyrylcholinestérase est appelée pseudo-cholinestérase et est essentiellement présente dans le tissu cardiaque. Elle est active sur l'acétylcholine sur les dérivés exogènes, sauf sur l'acétyl- β -méthylcholine.

La choline ainsi séparée de la molécule d'acétate est recapturée par le neurone présynaptique dans un mécanisme actif, une pompe Na^+/Cl^- (18).

2.1.4. Effets

L'acétylcholine est le ligand des récepteurs muscariniques et nicotiques.

2.1.4.1. Récepteurs muscariniques

Les récepteurs muscariniques tirent leur nom de leur agoniste chef de file, la muscarine (figure 29). Elle est un alcaloïde extrait de champignons supérieurs de la famille des Amanites, tels l'amanite tue-mouche (*Amanita muscaria*) et l'amanite panthère (*Amanita pantherina*) ou d'autres champignons comme les inocybes ou les clitocybes. Une intoxication à ces champignons provoque un syndrome muscarinique par stimulation excessive des récepteurs muscariniques.

Il existe cinq types de récepteurs muscariniques différents, de M1 à M5. Ce sont des récepteurs métabotropiques, couplés à une protéine G, issus de gènes distincts. Lorsque ces récepteurs sont fixés par un agoniste, la protéine G qui leur est couplée change de conformation entraînant une cascade d'évènements intracellulaires : soit une inhibition de l'adénylate-cyclase puis une diminution d'AMP cyclique en conséquence (récepteurs M2 et M4 couplés à la protéine G_i), soit une activation de la phospholipase C suivi d'une élévation de

la concentration intracellulaire de diacylglycérol (DAG), de l'inositol-triphosphate (IP3) et du Ca^{2+} (récepteurs M1, M3 et M5) (19).

L'atropine (figure 30) est un antagoniste des récepteurs muscariniques.

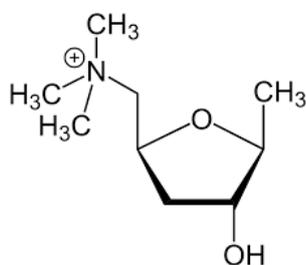


Figure 29. Muscarine (agoniste)

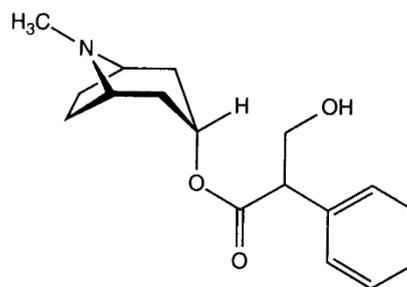


Figure 30. Atropine (antagoniste)

2.1.4.1.1. Effets muscariniques

Les effets consécutifs à l'activation des récepteurs muscariniques dépendent des organes, mais correspondent de manière générale à une activation du parasymphatique.

2.1.4.1.1.1. Effets cardiaques

La fixation des récepteurs muscariniques cardiaques M2 par un agoniste a pour conséquences un effet chronotrope négatif (bradycardie), un effet inotrope négatif (diminution de la force de contraction), et effet dromotrope négatif (diminution de la conduction auriculo-ventriculaire).

L'effet chronotrope négatif est la conséquence de l'ouverture des canaux potassiques auxquels est couplée la protéine G. Cela induit une hyperpolarisation de la cellule contractile cardiaque par fuite des ions potassium K^+ intracellulaire. L'effet inotrope négatif est la conséquence de la diminution de l'entrée des ions Ca^{2+} dans la cellule. Ces effets ont donc pour conséquence directe et fugace une chute de la tension artérielle, rapidement compensée par le baroréflexe, (la vasodilatation réflexe induite par les barorécepteurs vasculaires, consécutive à une augmentation de la pression artérielle).

2.1.4.1.1.2. Effets vasculaires

Le réseau vasculaire possède des récepteurs muscariniques, mais n'est pas innervé par des neurones cholinergique. L'acétylcholine circulante entraîne une vasodilatation consécutive à la libération par les cellules de l'endothélium d'une substance vasodilatatrice, le monoxyde d'azote (NO).

2.1.4.1.1.3. Effets sur les glandes sécrétrices

L'acétylcholine entraîne une augmentation des sécrétions des glandes exocrines de l'organisme : hypersalivation, augmentation des sécrétions digestives, cutanées (sueur), bronchiques et lacrymales.

2.1.4.1.1.4. Effets sur les muscles lisses vasculaires, bronchiques, intestinaux, oculaires

L'acétylcholine entraîne une contraction des muscles lisses vasculaires et bronchiques (constriction), intestinaux (augmentation du péristaltisme) et du sphincter de l'iris (myosis).

2.1.4.1.1.5. Effets centraux

Les effets muscariniques centraux sont complexes et peu compris. Ils peuvent être excitateurs ou inhibiteurs selon la dose et les conditions.

2.1.4.2. Récepteurs nicotiques

Les récepteurs nicotiques sont des récepteurs ionotropiques pentamériques. Il en existe des types musculaires, neuronaux et immunitaires et au moins 17 sous-unités différentes sont connues et séquencées : les combinaisons constituant les pentamères sont donc potentiellement très nombreuses. Une fois liés par un agoniste, ils sont responsables de l'ouverture de leur sous-unité canal transmembranaire et laissent entrer les ions Na^+ et/ou Ca^{2+} dans la cellule, provoquant une dépolarisation.

2.1.4.2.1. Effets nicotiques

2.1.4.2.1.1. Effets sur les muscles squelettiques

L'agonisme provoque une contraction des muscles squelettiques par augmentation de la libération d'ions Ca^{2+} , suivie d'une activation de la troponine C responsable de la contraction.

2.1.4.2.1.2. Effets neuronaux

La dépolarisation entraîne un potentiel d'action axonal provoquant l'ouverture des canaux calciques et donc l'exocytose des neuromédiateurs.

2.1.4.2.1.3. Effets sur le système immunitaire

Situés sur certaines cellules immunitaires comme les lymphocytes, les mastocytes et les microglies, l'activation de ces récepteurs diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, la réponse immunitaire innée.

2.2. Drogues végétales active sur le système parasympathique (20)

Il existe de nombreuses plantes qui modulent le système parasympathique.

2.2.1. Les parasymphomimétiques directs

2.2.1.1. *Pilocarpus microphyllus* (Jaborandi)

2.2.1.1.1. Origine et description

Le jaborandi de Maranhão ou pilocarpe est un arbuste grêle d'Amérique du Sud appartenant à la famille des Rutacées. Ses feuilles imparipennées comptent le plus souvent 7 folioles, dont le limbe est asymétrique et échancré au sommet, et la nervure est saillante sur la face supérieure.

2.2.1.1.2. Composition chimique

Ses feuilles contiennent de l'huile essentielle (0.5%) et un peu moins de 1% d'alcaloïdes totaux, dont le principal représentant d'intérêt pharmacologique est la (3S, 4R)-(+)-pilocarpine (figure 31), qui dérive de l'histidine. La pilocarpine est fragile : en milieu aqueux alcalin elle s'isomérisé en isopilocarpine et perd son activité.

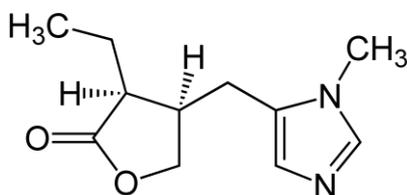


Figure 31. Pilocarpine

2.2.1.1.3. Propriétés pharmacologiques

La pilocarpine est un parasymphomimétique direct, agoniste des récepteurs muscariniques. Cependant, ce n'est que pour son effet contracteur du sphincter irien qu'elle est utilisée en thérapeutique, ou contre certaines hyposialies post-radiothérapie. En effet, l'agonisme induit une augmentation de la sécrétion salivaire et une contraction des muscles du sphincter de l'iris entraînant une ouverture de l'angle irido-cornéen, ce qui a pour conséquence de faciliter l'écoulement (d'où son indication dans les glaucomes). Elle pourrait potentiellement avoir son utilité dans la prise en charge des troubles d'hypersymphomatonie. La phytothérapie comprend également des plantes sympatholytiques, comme l'aubépine (*Crataegus oxyacantha*) ou la ballote (*Ballota nigra*) (21), aux effets relaxants et sédatifs.

2.2.2. Les parasymphomimétiques indirects

Les parasymphomimétiques indirects agissent le plus souvent sur les enzymes responsables de la dégradation ou de la recapture d'Ach au niveau de la fente synaptique. Elle peuvent également potentialiser son action.

2.2.2.1. *Galanthus sp*

2.2.2.1.1. Origine et description

Le perce-neige est le nom vernaculaire des plantes du genre *Galanthus*. C'est de *Galanthus nivalis* qu'a été isolée pour la première fois la galanthamine. C'est une plante herbacée de printemps qui ressemble à l'oignon, par ses tiges et ses bulbes sous-terrains. Elle tient son nom de ses fleurs en forme de clochettes blanches recourbées vers le bas qui apparaissent au-dessus de la neige à la fin de l'hiver.

2.2.2.1.2. Composition chimique

L'analyse chimique de plusieurs espèces du genre *Galanthus* a permis d'isoler la galanthamine (figure 32) qui dérive des alcaloïdes isoquinoléïques. Cette molécule tétracyclique possède une analogie de structure avec le noyau morphinane des opiacés (figure 33) mais n'a pourtant ni la même activité ni la même cible.

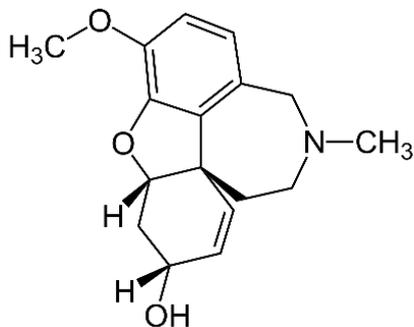


Figure 32. Galantamine

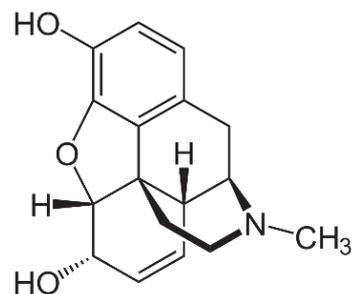


Figure 33. Morphine

2.2.2.1.3. Propriétés

La galantamine est active sur la transmission nerveuse cholinergique, par au minimum deux mécanismes d'action connus à ce jour :

- Antagonisme spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase.
- Agonisme des récepteurs nicotiques pré-synaptiques, modulation positive de la transmission de l'interneurone par potentialisation de l'action de l'Ach sur les récepteurs nicotiques.

2.2.2.1.4. Utilisation et efficacité

La galantamine est utilisée en France dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, dans ses formes légères à modérées. D'efficacité quasi nulle, les études cliniques ont montré un très léger retard dans l'évolution de la maladie et des symptômes de démence, voire une stabilisation du déclin cognitif chez un cinquième des patients traités précocement. La balance bénéfice/risque reste évidemment controversée : la revue *Prescrire* a classé cette molécule et les autres anticholinestérasiques dans leur liste des molécules à écarter des soins. Elle écrit : « Aucun de ces médicaments n'a d'efficacité démontrée et expose à des effets indésirables graves, parfois mortels » (22).

2.2.2.1.5. Effets indésirables

Les effets indésirables de cette molécule sont directement liés à l'effet anticholinestérasique :

- Troubles digestifs : nausées, vomissement, diarrhée.
- Troubles cardiovasculaires : bradycardie, syncope vagale, hypotension.
- Troubles neuropsychiatriques : hallucinations (par modification de la répartition des amines endogènes), agitation, agressivité, crises convulsives.
- Apparition ou amplification de symptômes extrapyramidaux déjà présents à cause de la maladie : fatigue, crampes, insomnies céphalées, vertiges.

Pour les traitements au long cours (supérieurs à deux ans), il a été démontré une augmentation significative des risques cardiovasculaires.

2.2.2.1.6. Commercialisation

En France, la galantamine est commercialisée sous le nom de spécialité Reminyl (gélules LP, comprimé ou solution buvable), et générique en gélule LP.

2.2.2.2. *Huperzia serrata*

2.2.2.2.1. Origine et description

Cette plante, aussi appelée *Lycopodium serrata*, est une fougère de la famille des Huperziacées. Issue de la pharmacopée traditionnelle chinoise, elle était utilisée dans les états de myasthéniques et fiévreux, et dans certains troubles inflammatoires musculaires.

2.2.2.2.2. Composition chimique

Cette petite fougère contient un groupe d'alcaloïdes polycyclique appelés huperzines (figure 34).

- L'huperzine A est tricyclique et contient une amine intracyclique et une amine terminale.
- L'huperzine B est tétracyclique et contient deux amines intracycliques.

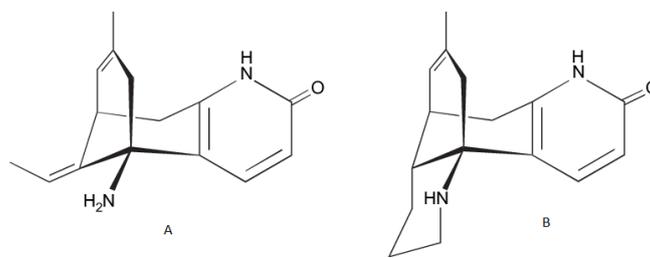


Figure 34. Huperzine A et B

L'huperzine A est la molécule d'intérêt de cette famille de plantes. Elle représente moins de 0,01% des alcaloïdes totaux et la plante nécessite plusieurs années de croissance avant d'arriver à maturité chimique. Pour ne pas épuiser les ressources locales en *Huperzia*, les scientifiques chinois produisent ces composés en bioréacteurs par l'intermédiaire de champignons endophytes (23).

2.2.2.2.3. Propriétés pharmacologiques

L'huperzine est inhibitrice de l'acétylcholinestérase. Elle franchit la BHE, a une demi vie de 6h et est relativement peu toxique. Les essais chez l'homme ont montré une légère amélioration des troubles de la mémoire, elle pourrait donc potentiellement être utilisée dans la prise en charge des troubles mnésiques de la maladie d'Alzheimer ou dans les dégénérescences séniles plus classiques.

Cette molécule est actuellement en phase d'essais cliniques, de même que le mimopézil, un de ses dérivés hémi-synthétique dont le but est d'agir tel une prodrogue en libérant de l'huperzine in situ.

2.2.2.3. *Physostigma venenosum*

2.2.2.3.1. Origine et description

Physostigma venenosum, dont la graine est appelée fève de Calabar, est une liane originaire d'Afrique de la famille des Fabacées se développant spontanément dans les zones marécageuses. Elle était autrefois utilisée dans le cadre de rituels de passage à l'âge adulte (poison d'épreuve). Ses fleurs réniforme (en forme de rein) roses et typiques des Fabacées sont trifoliolées et ses graines s'organisent en gousse de deux ou trois et ont une forme très caractéristique. Ce sont elles qui constituent la drogue.

2.2.2.3.2. Composition chimique

Les graines contiennent des alcaloïdes (environ 0,2 à 0,3%) dérivés du tryptophane. L'ésérine, ou (-)-physostigmine (figure 35) est l'alcaloïde majoritaire, chef de file des stigmines. Cette molécule fragile (sensible à l'air et à la lumière) est facilement hydrolysable en solution.

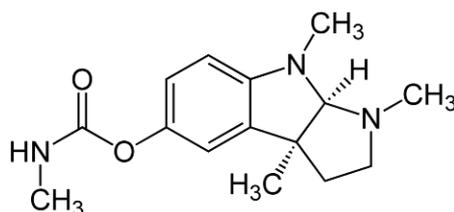


Figure 35. Physostigmine, ou (-)-ésérine

2.2.2.3.3. Propriétés pharmacologiques

La physostigmine est également un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase et conduit donc majoritairement à des effets muscariniques. Elle n'est plus utilisée depuis 2017 du fait de sa balance bénéfique/risque défavorable. Un de ses dérivés, la rivastigmine, dont le groupement carbamate a été conservé, est encore utilisé dans la prise en charge symptomatique d'Alzheimer (formes légères à modérées) ou de la démence parkinsonienne, sous la spécialité Exelon®.

2.2.2.4. Les plantes protectrices cellulaires : une alternative intéressante

Les parasymphicomimétiques d'origine naturelle utilisés dans la maladie d'Alzheimer comportent tous de lourds effets indésirables. La HAS et de nombreux professionnels estiment que leur efficacité est très modeste, voire nulle. La phytothérapie est une alternative pertinente dans ce cas où la balance bénéfique/risque est mauvaise, car elle a l'avantage de présenter moins de toxicité. Le curcuma (*Curcuma longa*) ou le gingko (*Ginkgo biloba*) ont

déjà montré leur intérêt dans la prophylaxie et l'accompagnement du vieillissement cérébral pathologique. La sauge d'Espagne (*Salvia lavandulifolia*) et le corydale (*Corydalis cava*) sont à l'état de recherches prometteuses et seront peut-être un jour un complément intéressant, voire une alternative aux traitements allopathiques dans les formes modérées (21). Le recours à la phytothérapie prophylactique du vieillissement cérébral devrait être envisagée systématiquement pour les sujets qui ont des facteurs de risque (antécédents familiaux), de même qu'en thérapeutique en adjuvant ou non d'un traitement allopathique.

2.2.3. Les parasympatholytiques (20)

2.2.3.1. Alcaloïdes tropaniques

Les drogues végétales parasympatholytiques majeures sont de la famille des Solanacées. La structure chimique de base fait intervenir un noyau tropane, qui est en fait la fusion d'un noyau pyrrolidine et d'un noyau pipéridine (figure 36).

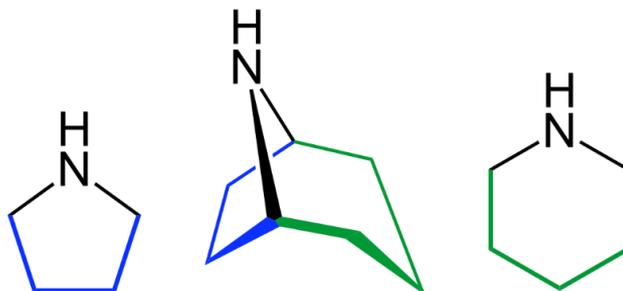


Figure 36. Pyrrolidine, tropane et pipéridine

Il existe un lien chimique étroit entre différentes familles végétales dont les composants possèdent cette structure bicyclique azotée. Par exemple, la cocaïne, constituant majeur de la coca (*Erythroxylum coca*) possède elle-aussi un noyau qui dérive du noyau tropane (noyau pseudotropanol ou tropane-3- β -ol), substitué par un acide carboxylique en position 4. Celle-ci possède plutôt des propriétés stimulantes centrales par effet sympathomimétique et anesthésiques locales, alors que les alcaloïdes tropaniques des Solanacées dérivés du tropanol (ou tropane-3- α -ol) possèdent plutôt des effets anticholinergiques.

Il existe au moins 200 alcaloïdes connus qui dérivent du noyau tropane, répartis en différentes familles.

2.2.3.2. Les Solanacées

Les Solanacées sont une grande famille botanique qui regroupe autant des espèces alimentaires (pomme de terre, tomate) que des espèces extrêmement toxiques comme le tabac (*Nicotiana tabacum*), la belladone (*Atropa belladonna*), le datura (*Datura stramonium*), la jusquiame noire (*Hyosciamus niger*) ou la mandragore (*Mandragora officinarium*).

2.2.3.2.1. Les alcaloïdes des Solanacées

Les alcaloïdes des Solanacées sont constitués d'un noyau tropanol estérifié avec divers acides organiques dont l'acide tropique (figure 37).

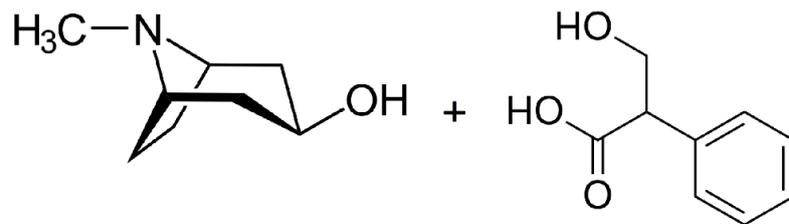


Figure 37. Noyau tropanol + acide tropique

L'atropine (correspondant à la racémisation de l'hyoscyamine qui a lieu lors du séchage et de l'extraction de la drogue végétale) et la scopolamine sont les alcaloïdes majoritaires retrouvés (figure 38).

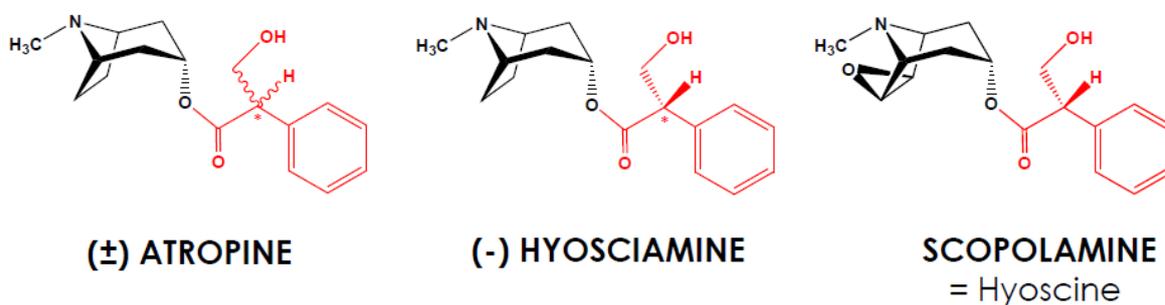


Figure 38. Alcaloïdes tropaniques de la famille des Solanacées

Belladone, Datura et Jusquiame (nommées parasympatholytiques officinales) sont toutes inscrites à la Pharmacopée française sur sa liste A. Elles sont relativement riches en substances minérales (12-20%), et leur teneur en alcaloïde est indiquée dans le tableau 2.

Tableau 2. Teneur en alcaloïdes de 3 Solanacées parasympatholytiques officinales

	Belladone	Datura	Jusquiame
Alcaloïdes totaux	0.3-0.6%	0.5-0.5%	0.04-0.15%
Hyoscyamine	90%	75%	70%
Scopolamine	2%	25%	25%

2.2.3.2.2. Les drogues

2.2.3.2.2.1. La belladone (*Atropa belladonna*)

La belladone (figure 39) est une plante indigène rare en France, mais très cultivée. Elle est vivace et rhizomateuse, se développant préférentiellement sur les sols calcaires. Ses larges feuilles alternes sont régulières et ses baies noires et très toxiques sont subglobuleuse à 2 loges.



Figure 39. Belladone (24)

2.2.3.2.2.2. La datura (*Datura stramonium*)

La stramoine ou datura (figure 40) est une plante relativement abondante en Europe. Elle est annuelle et se développe sur les terrains incultes. Ses feuilles sont ovales, pointues et profondément découpées ; son fruit est une capsule incomplètement tétraloculaire à déhiscence multiple et à épines, qui peut ressembler à celui du marronnier d'Inde.



Figure 40. Datura (25)

2.2.3.2.2.3. La jusquiame (*Hyoscyamus niger*)

La jusquiame (figure 41) est originaire d'Asie, mais existe désormais partout en Europe et en Amérique du Nord. Elle est annuelle ou bisannuelle selon les variétés et se développe préférentiellement sur sols sablonneux. Ses feuilles velues vert pâle sont à lobe triangulaire ; ses fleurs jaunes-grisâtres sont veinées de violet ou de pourpre et grappées. Ses fruits sont des capsules biloculaires à couvercle (pyxide).



Figure 41. Jusquiame noire (26)

2.2.3.2.3. Propriétés pharmacologiques

De manière générale, tous ces alcaloïdes tropaniques des Solanacées sont des inhibiteurs réversibles et compétitifs des récepteurs muscariniques de l'Ach. Sur le cœur, l'effet est tachycardisant par inhibition du contrôle. Sur les organes contrôlés par des muscles lisses comme les bronches ou le tube digestif, ces alcaloïdes sont respectivement dilatateurs et spasmolytiques (antispasmodiques).

L'hyoscyamine est plus active que l'atropine mais reste moins utilisée. Sur le SNC, la scopolamine présente une activité sédative, tranquillisante, hypnotique et amnésiante, et potentialise les effets des neuroleptiques. Des spécialités homéopathiques sous forme de sirop existent dans les troubles du sommeil avec irritabilité.

La scopolamine est utilisée pour ses effets bronchodilatateurs dans la prise en charge de l'asthme. Sous forme de dispositif transdermique (libération prolongée), la scopolamine possède une AMM dans la prise en charge des râles agoniques (soins palliatifs) en diminuant les sécrétions bronchiques et salivaires ; et en prophylaxie du mal des transports. A noter

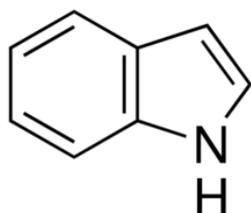
que le rhizome de gingembre (*Zingiber officinalis*) en poudre ou jus et la menthe poivrée (*Mentha piperita*) en HE se sont également montrés efficaces en prophylaxie des nausées liées au mal des transports (27).

L'atropine est quant à elle majoritairement utilisée en réanimation en IV bolus pour relancer un cœur bradycardisant dans les cas d'infarctus du myocarde par bloc auriculo-ventriculaire, en prémédication de l'anesthésie, ou en antidote de l'intoxication aux organophosphorés.. Cette molécule est également utilisée sous forme de collyre en ophtalmologie pour réaliser un examen du fond de l'œil.

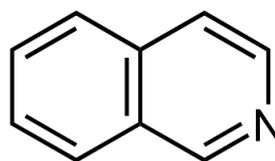
2.2.3.3. Les curares

2.2.3.3.1. Généralités

Les curares sont le nom général donné à une famille d'alcaloïdes et aux plantes qui les contiennent. S'ils dérivent du tryptophane, ce sont des alcaloïdes indoliques ; s'ils dérivent de la phénylalanine/tyrosine, des alcaloïdes isoquinoléiques (figure 42).



Noyau indole



Noyau isoquinoléine

Figure 42. Noyaux de base des curares

Les curares naturels sont une famille hétérogène d'environ 400 molécules provenant d'au moins 10 familles botaniques différentes dont les plus importantes sont les Loganiacées et les Menispermacées. Dans *Strychnos toxifera*, les alcaloïdes bis-indoliques à ammonium quaternaire (comme la toxiférine) représentent 8 à 10% de la masse de la drogue végétale. Dans le lédon des marais (*Chondrodendron tomentosum*), ils représentent 2 à 10%, dont la (+)-tubocurarine.

2.2.3.3.2. Propriétés pharmacologiques

Les curares naturels sont appelés curares non dépolarisants, ou pachycurares. Ils sont ganglioplégiques, c'est-à-dire antagonistes compétitifs des récepteurs nicotiques de l'Ach. Leurs effets principaux consécutifs au blocage de la conduction de l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice sont de type hypotonique, voire paralysant musculaire. En thérapeutique, ils sont peu utilisés pour leurs effets sur le SNC, mais en adjuvant de l'anesthésie lors d'interventions chirurgicales pour faciliter l'intubation trachéale et favoriser la relaxation musculaire. Seuls les anesthésistes sont habilités à les prescrire et à les utiliser.

3. Composés actifs sur le système adrénergique

3.1. Les catécholamines

3.1.1. généralités

Les neuromédiateurs de la famille des catécholamines (figure 43) sont les chefs de file de la stimulation sympathique. Les trois catécholamines majeures sont l'adrénaline (AD ou épinéphrine), la noradrénaline (NAD ou norépinéphrine) et la dopamine (DA), et sont caractérisées par leur noyau *ortho*-dihydroxybenzyl (noyau catéchol) et leur chaîne latérale éthylamine. L'AD et la NAD sont des agonistes des mêmes récepteurs alpha et bêta, couplés aux protéines G trimériques. Elles sont impliquées dans de nombreuses fonctions physiologiques centrales et périphériques, comme le cycle veille-sommeil, les situations d'alerte et de stress, la vigilance, les émotions et la mémorisation ; les molécules modulant l'activité des catécholamines sont largement utilisées. De son côté, la DA est active sur la voie nigrostriée (80% des neurones dopaminergiques centraux) : cette voie contrôle la motricité et sa dégénérescence progressive est la cause de la maladie de Parkinson ; et la voie méso-corticolimbique : sa composante méso-corticale est impliquée dans les réactions comportementales liée aux émotions, à l'anxiété et dans certaines fonctions cognitives et son dysfonctionnement est souvent en cause dans les états psychotiques ; alors que sa composante méso- limbique est impliquée dans les phénomènes de motivation, de récompense et de plaisir. Un dysfonctionnement de cette voie est impliqué dans les troubles addictifs.

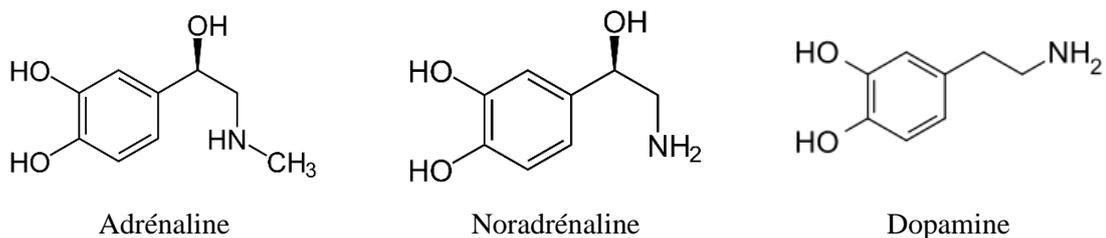


Figure 43. Catécholamines

3.1.2. Localisation

L'AD est un neuromédiateur du SNC et une hormone, la NAD étant son précurseur métabolique, actif. Les neurones adrénergiques et noradrénergiques se situent au niveau du SNC et du SNP. La DA est le précurseur de la NAD au niveau central et périphérique.

3.1.3. Métabolisme

3.1.3.1. Biogénèse

L'AD, la NAD et la DA sont synthétisées à partir de la tyrosine dans les neurones du SNC. L'AD et la NAD le sont aussi par les cellules chromaffines des médullosurrénales, d'où elles sont relarguées dans la circulation pour agir en tant qu'hormone. Ce sont donc autant des hormones que des neuromédiateurs.

3.1.3.2. Catabolisme et recapture

L'AD, la NAD et la DA sont dégradées successivement par l'action de 2 enzymes : la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). Les métabolites produits sont excrétés vers le foie et éliminés dans les urines.

3.1.3.3. Récepteurs et effets adrénergiques

Il existe 2 grandes familles de récepteurs adrénergiques : α (α_1 et α_2) et β (β_1 et β_2). Ils sont codés par 9 gènes distincts et sont tous des récepteurs métabotropiques, les seconds messagers étant différents selon le type de récepteurs. Les effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques sont détaillés dans le tableau 3.

3.1.3.4. Récepteurs et effets dopaminergiques

Il existe 5 sous-types de récepteurs dopaminergiques connus à ce jour, codés par 5 gènes différents. D1 et D5 sont dits D1-like et sont couplés à la protéine Gs alors que D2, D3 et D4 sont dits « D2-like » sont couplés à la protéine Gi. La DA administrée par voie orale n'exerce que des effets périphériques, car elle ne traverse pas la BHE. Son précurseur la L-DOPA (qui passe la BHE) est utilisée en association d'inhibiteurs périphériques de la dopa décarboxylase dans l'accompagnement de la maladie de Parkinson, tant qu'il subsiste des neurones dopaminergiques. Des inhibiteurs centraux du catabolisme (MAO-B) ou de la recapture (DAT) sont également utilisés.

L'antagonisme central des récepteurs D2-like est le mécanisme à la base de la famille chimique des neuroleptiques dont le chef de file historique est la chlorpromazine. D'autres

familles d'antipsychotiques ont depuis été synthétisées. Ces médicaments modulant la dopamine présentent tous de forts effets indésirables.

La majorité des neurones dopaminergiques étant déjà détruits au moment du diagnostic, on ne peut guérir de la maladie de Parkinson. La phytothérapie comporte dans son arsenal des composés intéressants dans l'accompagnement de la maladie. Le pois mascate (*Mucuna pruriens*) contient notamment de la L-Dopa en quantité non négligeable dans ses gousses. La consommation régulière de plantes anti-inflammatoires comme le curcuma, d'acides gras oméga-3, une supplémentation en vitamines A, C et E et des stimulants et antioxydants comme le ginseng et le gingko pourraient présenter une synergie d'effets bénéfique dans la prise en charge des troubles parkinsoniens.

Tableau 3. Principaux effets adrénergiques

	$\alpha 1$ Activation phospholipase C	$\alpha 2$ Inhibition adénylate cyclase	$\beta 1$ Activation adc	$\beta 2$ Activation adc
Cœur			Inotrope + Chronotrope +	
Vaisseaux	Contraction	<i>Présynaptique</i> Inhibition de la libération de NA		Dilatation
Bronches				Dilatation
Tube digestif	Diminution du péristaltisme et des sécrétions	Diminution du péristaltisme et des sécrétions		
Utérus	Contraction			Relâchement
Œil	Mydriase			
Vessie	Contraction du sphincter (rétention)			Relâchement du sphincter
Peau	Contraction des pilo-érecteurs Sécrétion des glandes sudoripares			
Rein			Sécrétion rénine	
Testicules	Contraction des vésicules séminales (éjaculation)			
Métabolisme	Glycolyse		Lipolyse	Glycogénolyse

3.2. Drogues végétales actives sur les systèmes adrénergique et noradrénergique (20)

3.2.1. Sympathicomimétiques

3.2.1.1. *Catha edulis*

3.2.1.1.1. Origine et description

Le khat est une plante de la famille des Celastracées qui ressemble à du thé. Ses feuilles sont consommées traditionnellement en Afrique et au Yémen depuis des millénaires. Le khat est une drogue masticatoire, avec ou sans tabac, et l'effet est de type amphétaminique. Dans la culture des peuples qui la consomment, c'est avant tout une pratique conviviale en fin de journée de se retrouver et mastiquer du khat.

3.2.1.1.2. Composition chimique

La composition chimique du khat n'est pas la même selon si la plante est fraîche ou sèche. De manière générale, elle est riche en alcaloïdes.

Dans la drogue fraîche, la principale molécule active retrouvée est la cathinone (figure 44), ou *S*- α -aminopropiophénone. Sa structure est très semblable à celle de l'amphétamine (figure 45), elle est cependant plus apolaire par sa fonction cétone.

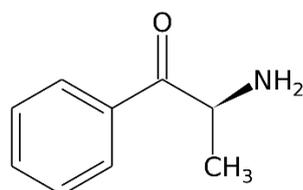


Figure 44. Cathinone

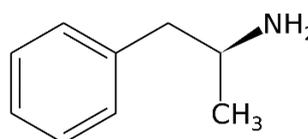


Figure 45. L-amphétamine

Dans la drogue sèche, la cathinone est dégradée en cathine, la fonction cétone étant réduite en alcool. Les deux dérivés les plus actifs sont deux énantiomères : la nor-pseudoéphédrine (configuration *S,S*) (figure 46) et la noréphédrine (configuration *R,S*) (figure 47), en proportion 80/20.

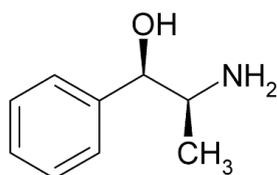


Figure 46. Noréphédrine

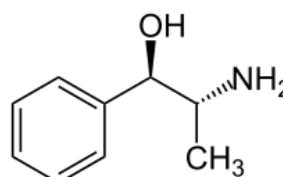


Figure 47. Norpseudoéphédrine

Ces composés étant moins actifs que la cathinone, la plante est consommée la plus fraîche possible. Pour se faire, elle est transportée et stockée enveloppée dans des feuilles de bananiers de manière à conserver son humidité. C'est également pour cette raison qu'elle est peu trouvée à l'exportation, même si elle est de plus en plus détectée par les douanes, et en particulier dans la vallée du Rhône. A l'aéroport de Genève, les douaniers ont intercepté 168 kg de khat en 2011, 623 kg en 2012 et 1,2 tonnes en 2013. En 2019, c'est 25,3 tonnes qui ont été interceptées sur le territoire national (28).

3.2.1.1.3. Propriétés pharmacologiques

Les effets centraux principaux sont de type amphétaminique. La cathinone et ses dérivés modulent positivement la libération de noradrénaline et de dopamine, tout en inhibant leur recapture ou leur dégradation. Il existe aussi un rôle pas encore tout à fait établi sur la sérotonine.

A doses moyennes et élevées, elle stimule la vigilance et l'activité psychomotrice, diminue la sensation de fatigue, inhibe l'appétit (effet anorexigène) et provoque des sensations d'euphorie et de bien-être.

En cas d'utilisation répétée, les amphétaminiques sont susceptibles d'entraîner des états psychotiques délirants, d'hallucinations ou d'agressivité, accentués par le manque de sommeil.

3.2.1.2. *Erythroxylum coca*

3.2.1.2.1. Origine et description

La coca est le nom vernaculaire d'un arbuste de la famille des Erythroxylacées cultivé en champs, *Erythroxylum coca*. Il existe de nombreux cultivars, dont chaque région possède ses chémotypes. La coca était vénérée et utilisée des ethnies sud-américaines depuis au moins 10 000 ans (cultures pré-incas), pour ses propriétés coupe-faim et énergisante.

C'est un petit arbuste de forme ronde et aux feuilles entières et ovales, pétiolées et stipulées, avec des rainures parallèles et anastomosées caractéristiques de l'espèce. Ses fruits sont des petites drupes rouges et ses fleurs sont blanchâtres à cinq pétales.

3.2.1.2.2. Composition chimique

Les feuilles de coca contiennent une grande diversité de métabolites secondaires. La plante contient 0.5 à 2% d'alcaloïdes, dont 80% sont de la cocaïne. Ces alcaloïdes sont soit de la famille des alcaloïdes tropaniques dérivés du pseudo-tropanol (figure 48) comme la cocaïne

(figure 49), soit des alcaloïdes volatiles dérivés de la N-méthyl-pyrrolidine. Ces derniers, l'hygrine et ses dérivés, sont des petites molécules de type pyrrole sans intérêt pharmacologique. Le chlorhydrate de cocaïne est inscrit à la Pharmacopée européenne comme stupéfiant.



Figure 48. Noyau pseudo-tropanol

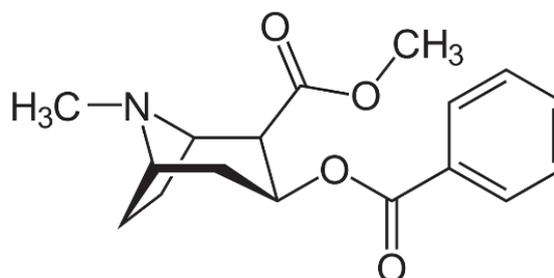


Figure 49. Cocaïne

La cocaïne possède le noyau pseudo-tropanol estérifié par un acide benzoïque et un groupement méthanol, indispensables à l'activité pharmacologique.

3.2.1.2.3. Propriétés pharmacologiques

La cocaïne est un sympathicomimétique indirect qui agit par inhibition non sélective des transporteurs membranaires de la recapture de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine par le neurone pré-synaptique. Elle a donc un effet euphorisant de courte durée suivie d'un état dysphorique, une désinhibition, une hyperactivité avec diminution de la sensation de sommeil.

Elle possède également à plus forte dose une action anesthésique locale par blocage des échanges ioniques (canaux sodiques) à travers la membrane neuronale et donc interrompt la propagation des potentiels d'actions sensitifs. (29)

La cocaïne a des effets toxiques immédiats de type arythmies, hypertension, douleurs thoraciques ou hyperthermie. La dépendance psychique est très importante chez l'homme comme chez l'animal.

3.2.1.3. *Ephedra sp*

3.2.1.3.1. Origine et description

L'Ephedra est une plante utilisée dans la médecine chinoise depuis au moins 5 000 ans comme stimulant et pour traiter les troubles respiratoires de type asthme.

C'est un genre d'arbrisseau dioïque qui forme des rameaux feuillés grêles et verts striés de la famille des Ephedracées. Ses fruits sont des akènes entourés de bractées charnues semblables à des baies rouges (30).

3.2.1.3.2. Composition chimique

Les végétaux du genre Ephedra contiennent des proto-alcaloïdes dérivés de la phényléthylamine, l'éphédrine et la pseudo-éphédrine qui sont deux énantiomères (Figure 50). Ce sont des produits de la décarboxylation des acides aminés aromatiques tels la tyrosine ou la phénylalanine.

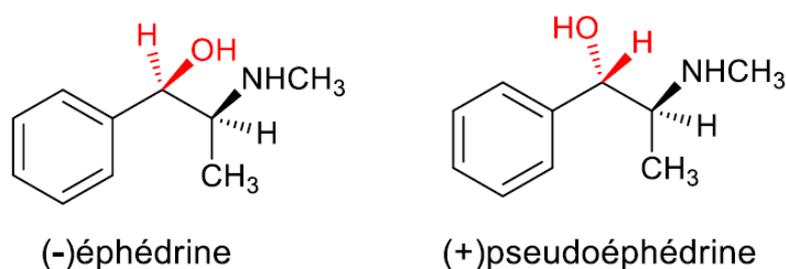


Figure 50. Enantiomères dérivés de la phényléthylamine

3.2.1.3.3. Propriétés pharmacologiques

L'éphédrine a une structure proche de l'adrénaline et des amphétamines car elles dérivent toutes de la phényléthylamine. Ses effets sont donc sympathomimétiques indirects par modulation positive de la libération de catécholamines endogènes et inhibition de la recapture.

L'éphédrine était utilisée comme bronchodilatateur dans les crises d'asthme au début des années 90 mais a été abandonnée du fait des nombreux effets indésirables. La pseudoéphédrine est aujourd'hui utilisée comme décongestionnant dans de nombreuses spécialités.

3.2.2. Drogues végétales sympathicolytiques

3.2.2.1. *Pausinystalia yohimbe*

3.2.2.1.1. Origine et description

Le yohimbe est un grand arbre d'Afrique subsaharienne de la famille des Rubiacées. Son écorce était autrefois consommée par les tribus indigènes pour ses vertus aphrodisiaques. Les molécules d'intérêt pharmacologique se trouvent dans l'écorce du tronc. On y trouve une concentration de 1 à 6% d'alcaloïdes terpéniques, les yohimbanes.

3.2.2.1.2. Composition chimique

Les yohimbanes incluent la yohimbine (figure 51) et ses isomères. Ce sont des alcaloïdes indolo-monoterpénique (cycle indole et bicyclic monoterpénique).

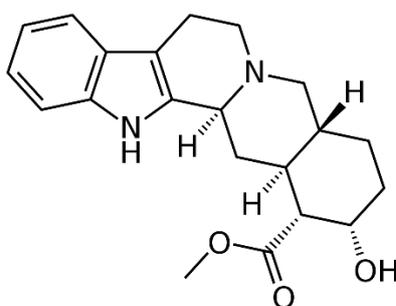


Figure 51. Yohimbine

3.2.2.1.3. Propriétés pharmacologiques

La yohimbine est un sympathicolytique de type antagoniste sélectif α_2 . Une fois dans la circulation, elle atteint facilement le cerveau où elle entraîne une augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque. Sa sélectivité vis-à-vis de son récepteur lui confère un grand intérêt expérimental. Elle est utilisée aujourd'hui dans la prise en charge de certaines hypotensions orthostatiques et en traitement d'appoint de l'insuffisance érectile (29).

3.2.2.2. *Rauwolfia serpentina*

3.2.2.2.1. Origine et description

Le serpentaire est une plante ligneuse des régions tropicales asiatiques. Ses effets ont été décrits avec précision dès le Ier siècle en médecine ayurvédique en Inde en utilisant la racine broyée en poudre dans son action tranquillisante chez les malades mentaux. Une monographie lui est consacrée dans la pharmacopée française IXème édition.

3.2.2.2.2. Composition chimique

Rauwolfia contient dans ses racines 1 à 2% d'alcaloïdes terpéniques. Parmi ceux d'intérêt pharmacologique, on peut citer un de ses dérivés de type yohimbane, la réserpine.

3.2.2.2.3. Propriétés pharmacologiques

Elle a des effets antihypertenseurs notables mais les chercheurs ont également noté que la réserpine soulageait de manière très efficace les symptômes de la schizophrénie. On sait aujourd'hui que la réserpine inhibe le stockage vésiculaire de la NAD et de l'AD, en se liant avec une grande affinité aux récepteurs VMAT. Elle présente de forts effets indésirables consécutifs à la baisse de dopamine, noradrénaline et de sérotonine dans le cerveau, notamment un syndrome parkinsonien. Pour ces raisons, elle a été progressivement abandonnée en thérapeutique, même si son utilisation persiste en France en tant qu'antihypertenseur en association avec un diurétique.

5. Drogues végétales opiacées

5.1 *Papaver somniferum*

5.1.1. Origine et description

Le pavot somnifère est une plante cultivée par les Hommes depuis plusieurs milliers d'années. Les Sumériens l'utilisaient au moins depuis 6 000 ans. Discoride, au premier siècle de notre ère fut le premier à décrire la manière de l'obtenir, et des statuettes datant du mycénien (1650 à 1100 av. J.C) représentent des capsules de pavot scarifiées.

Cette plante de 1,50m environ est annuelle à feuilles alternes amplexicaule (feuille dont la base entoure entièrement la tige), plutôt pennatiséquées à la base et dentées au sommet.

Ses fleurs solitaires à corolle blanche ou tirant sur le violacée évoluent en une capsule sphérique (figure 52). En incisant la capsule, la plante laisse s'écouler un latex blanc qui brunit au séchage. C'est cet exsudat qu'on récupère en le raclant qui contient les alcaloïdes majeurs du pavot : morphine, codéine et thébaine. On retrouve également d'autres substances azotées. Selon la Pharmacopée européenne, ce latex doit contenir au moins 10% de morphine et 2% de codéine.



Figure 52. Capsule de pavot et son latex (31)

Le pavot est cultivé dans les pays où les températures sont favorables, comme l'Inde et l'Afghanistan ; la production est légale et contrôlée. Les pains d'opium de 5kg environ sont exportés partout dans le monde. Le Croissant d'Or est le nom donné à la zone géographique qui chevauche l'Afghanistan, l'Iran et le Pakistan, la principale zone de production illicite

d'opium. Francopia, une filiale de Sanofi, produit des médicaments opiacés pour plus de 80 pays en s'approvisionnant auprès d'un millier d'agriculteurs. Ces derniers exploitent en France 12 000 hectares de pavot à œillette, aboutissant à la production et l'expédition annuelle de 120 tonnes de principes actifs opiacés (32).

5.1.2. Composition chimique

L'opium est composé d'environ 20% de sucres, 10 à 20% d'alcaloïdes, dont 10-12% de morphine, 3-5% de codéine, moins de 1% de thébaine, de la noscapine, de la papavérine et bien d'autres. La codéine diffère de la morphine (figure 53) seulement par son groupement méthyl, et la thébaine de la codéine (figure 54) par un autre groupement méthyl.

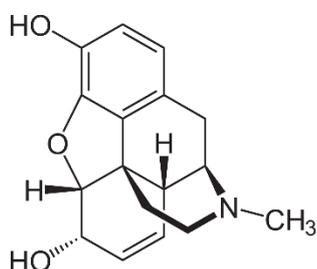


Figure 53. Morphine

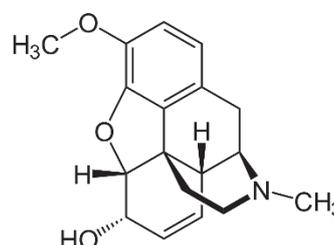


Figure 54. Codéine

5.1.3. Propriétés pharmacologiques

La morphine et la codéine sont analgésiques (de palier III et II respectivement), par inhibition de la libération de la substance P (neuropeptide de la douleur), et agonisme des récepteurs OP3 (anciennement récepteurs μ), OP2 (κ), et OP1 (δ). A savoir que les agonistes naturels de ces récepteurs sont les enképhalines et les endorphines, qui sont de structure proche (la β -endorphine est une version allongée de la met-enképhaline : elle comprend la même structure peptidique en début de chaîne à laquelle s'ajoutent 26 autres acides aminés ; les néoendorphines et les dynorphines sont des versions allongées de la leu-enképhaline).

Les récepteurs opioïdes sont tous couplés aux protéines Gi/Go. Leur activation entraîne une baisse de la concentration d'AMPc, une augmentation de la conductance potassique et donc une hyperpolarisation, mais aussi une baisse de l'exocytose de neuromédiateurs impliqués dans les messages douloureux transmis par les fibres sensibles nociceptives.

La stimulation de ces récepteurs est également responsable de la diminution de la fréquence et de l'amplitude respiratoire par diminution de la sensibilité au CO₂ (effet indésirable cause de la grande majorité des décès dans les surdosages d'héroïne), d'une diminution de la

motilité intestinale et des sécrétions hydriques du tube digestif (effet antidiarrhéique mis à profit en thérapeutique), d'un myosis et d'une relative euphorie. La dépendance et la dépression respiratoire sont ses inconvénients majeurs.

L'héroïne est un produit d'hémisynthèse obtenu à partir d'opium ou de morphine de façon aisée : la morphine a deux fonctions alcools libres, qui par double réactions d'acétylation (à l'aide d'un acide acétique et d'une base) vont donner de l'héroïne (figure 55).

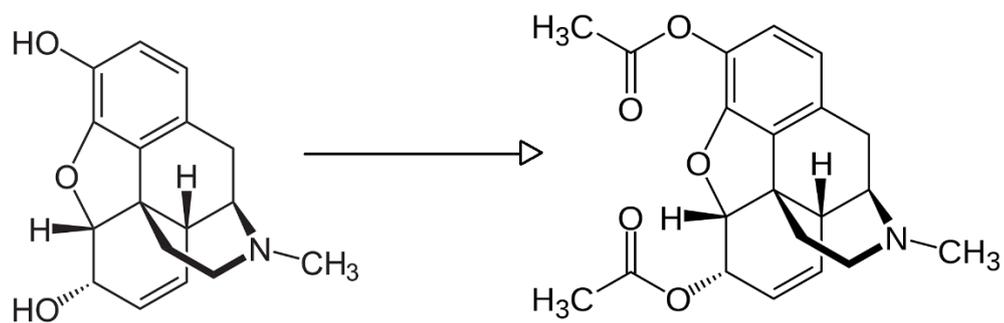


Figure 55. De la morphine à l'héroïne

6. Focus sur deux plantes de phytothérapie efficaces sur le SNC

Dans cette partie seront mentionnées deux plantes au potentiel particulièrement intéressant dans la prise en charge des troubles neuropsychiatriques comme la dépression ou l'anxiété. Leur efficacité et relative sécurité d'emploi en font une alternative pertinente aux traitements chimiques actuels, au moins en première intention dans les formes légères.

6.1 Le millepertuis (*Hypericum perforatum*)

6.1.1. Origine et description

Il était impossible de répertorier les plantes efficaces sur le SNC sans parler du millepertuis. Au XIX^{ème} siècle, les sommités fleuries de cette plante étaient utilisées en macération dans de l'huile d'olive pour ses vertus cicatrisantes des brûlures. C'est à la fin du XX^{ème} siècle que la teinture a connu ses premières indications antidépressives par voie orale en Allemagne. Il est aujourd'hui un des médicaments de phytothérapie le plus vendu aux USA et en Allemagne.

Le millepertuis est une plante herbacée vivace pouvant atteindre 80 cm de haut, à tige raide et légèrement ailée. Les feuilles sont sessiles (apétiolées), ovales et ponctuées de noir sur les bords. Elles présentent sur leur surface de nombreuses petites poches sécrétrices (contenant des huiles essentielles), translucides, pouvant faire penser à des microperforations si on les regarde par transparence (d'où son surnom d'herbe aux mille trous, millepertuis). Elle est reconnaissable par ses étamines soudées en trois faisceaux et trois styles et stigmates rouges. Les fleurs sont jaune vif et le fruit est une capsule de forme ovoïde. Le millepertuis est commun dans presque toute l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Asie (figure 56).



Figure 56. *Hypericum perforatum* (33)

6.1.2. Composition chimique

La plante contient des pigments rouges de la famille des naphthodianthrones dont l'hypéricine (et ses dérivés) qui est l'un des principes traceurs, des composés phénoliques type hyperforine, des flavonoïdes et des biflavonoïdes, des xanthones, des tannins, une huile essentielle à alcanes et monoterpènes et de la mélatonine.

6.1.3. Propriétés pharmacologiques

Le millepertuis est désormais bien connu pour ses propriétés antidépressives liées à l'inhibition de la recapture de certains neuromédiateurs de l'humeur (sérotonine surtout, mais aussi dopamine et noradrénaline) et à l'affinité de l'hyperforine avec les récepteurs au GABA. C'est surtout les composants polaires de la plante (flavonoïdes, xanthones) qui possèderaient l'activité IMAO, bien que certaines études montrent que ces composés sont trop peu nombreux pour avoir un véritable effet. L'amentoflavone aurait également une affinité pour les récepteurs aux benzodiazépines, permettant une modulation allostérique positive de la transmission GABAergique et donc un effet anxiolytique et sédatif (amplifié par la mélatonine). Le millepertuis est donc indiqué dans les états dépressifs (légers à modérés) survenant de manière saisonnière où lors d'états physiologiques de fatigue nerveuse passagère. Une métaanalyse (34) n'incluant que des études randomisées en double aveugle et comparant les effets d'*Hypericum* contre placebo et antidépresseurs standards a suggéré une efficacité supérieure de la plante face au placebo et au moins égale face aux ATD tricycliques à dose faible. D'autres études ont montré qu'un extrait alcoolique à 0.2% d'hypéricine a montré la même efficacité que 100 mg quotidien d'imipramine (en 2 prises), mais avec une bien meilleure tolérance (35). Il est toutefois à noter l'effet inducteur enzymatique du CYP3A4 du millepertuis (augmentation de la métabolisation des xénobiotiques), à prendre en compte quand il est utilisé en même temps que d'autres médicaments.

Face aux abus de la surconsommation d'antidépresseurs, le millepertuis est une plante qui gagnerait à être utilisée en première intention. Elle est aujourd'hui sur liste A de la Pharmacopée française.

6.2. Le kawa-kawa (*Piper methysticum*)

6.2.1. Origine et description

Le kawa est une boisson enivrante très populaire dans de multiples régions insulaires du Pacifique. Elle provient de la décoction des racines juteuses d'un poivrier, *Piper methysticum* (figure 57). Il est massivement consommé pendant des cérémonies sociales pour ses capacités à améliorer les relations sociales. Il est de coutume de le consommer avant un évènement important, lors de réceptions ou tout simplement pour le plaisir le soir en se retrouvant. Aux îles Fidji, les rugbymen le consomment avant chaque match. Ce breuvage laisse en bouche un goût acre d'eau boueuse et provoque un certain engourdissement à petite dose, de même qu'une sensation d'apaisement, de mollesse planante. Contrairement à l'ivresse alcoolique, il ne crée pas d'état violent.



Figure 57. Kawa-kawa (36)

6.2.2. Composition chimique

Le kawa est riche en kawapyrones (minimum 3.5%) comme la kawaïne et ses dérivés, la méthisticine, la yangonine, de même que des flavonoïdes et des chalcones, et des huiles essentielles (en faible quantité néanmoins).

6.2.3. Propriétés pharmacologiques

Ce psychotrope naturel a des effets qui rappellent ceux des neuroleptiques et des benzodiazépines par modulation des récepteurs au GABA. Les kawapyrones sont également suspectées d'activer les neurones dopaminergiques et sérotoninergiques responsables de la sensation de plénitude euphorique. A faible dose, il est myorelaxant, anxiolytique et analgésique non antagonisé par la naloxone (c'est-à-dire que l'analgésie ne met pas en jeu les récepteurs aux opiacés). Il procurerait également des rêves érotiques agréables et en cas de forte dose entraîne une somnolence reposante suivie d'un réveil en forme et sans phénomène dépressifs ou anxieux, contrairement à certains sédatifs ou antidépresseurs (21).

6.2.4. Réglementation

En France, l'AFSAPPS a décidé d'interdire le kawa sous toutes ses formes en 2003 (à l'exception sous sa forme homéopathique supérieure à 5CH). D'après Légifrance, il aurait été rapporté 68 cas d'atteinte hépatiques rapportés au niveau international, dont 2 à l'issue fatale et 6 ayant nécessité une transplantation hépatique. Cependant, il reste massivement utilisé dans les îles du Pacifique où il ne semble pas provoquer d'intoxications. Le docteur Jean-Michel Morel milite pour sa réhabilitation, car il obtenait avant son interdiction des résultats extrêmement intéressants et constants sur ses patients. La forme galénique ou des associations hasardeuses pourraient être à l'origine des troubles hépatiques rencontrés. Jean-Michel Groult écrit dans son livre *Plantes interdites* : « le kawa et l'alcool certes enivrent tous les deux, mais seul l'alcool ruine ! ».

II. Phytothérapie et allopathie

Introduction

La médecine par les plantes peut se revendiquer de plus ancienne médecine du monde. En effet, les plantes et la nature en général constituaient l'unique source de médicaments des Hommes jusqu'au début du 20^{ème} siècle. Pourtant, la phytothérapie n'est qu'une infime fraction de l'offre de soin directement disponible actuellement. Il existe une grande différence entre l'offre alimentaire et thérapeutique, et les besoins de la population en terme de qualité des produits mis à disposition. Selon le docteur Jean-Michel Morel, phytothérapie, aromathérapie et allopathie ont chacune leurs caractéristiques propres, et il serait déraisonnable de privilégier l'une sur les autres. En les associant intelligemment et de manière complémentaire, elles offrent un réel arsenal thérapeutique complet et une médecine unique et personnalisée. A l'heure où le système de santé s'essouffle et où la population ne cesse de croître, il est important de repenser la manière de se soigner. Alors qu'il est tout naturel de penser à l'usage alimentaire des végétaux, c'est moins évident pour l'usage sanitaire, alors même que leur usage en prophylaxie pourrait être garant d'une bonne santé. Les vitamines, les minéraux, les fibres, les acides gras, les antioxydants sont des composés vitaux. Intégrer la phytothérapie dans l'arsenal thérapeutique quotidien, associé à une hygiène de vie correcte contribuerait à maintenir la population dans un niveau sanitaire satisfaisant et à réduire les dépenses de santé.

Dans cette première partie, nous verrons pourquoi il est nécessaire de réintroduire les médecines naturelles dans l'offre de soin en complément de la médecine allopathique majoritaire en nous focalisant sur l'exemple de la phytothérapie. Ensuite, nous verrons les raisons qui font que la consommation mondiale massive des traitements chimiques monomoléculaires arrive probablement à ses limites.

A. Réintégrer la phytothérapie dans l'offre de soin

1. Biodiversité et variété thérapeutique

Dans de nombreuses affections de la vie de tous les jours, l'usage des médecines douces pourrait constituer le traitement de première intention. Le réservoir végétal mondial est impressionnant. Sur les 390 000 espèces végétales identifiées (dont 250 000 plantes à fleurs), on a déjà identifié 170 000 molécules végétales différentes (21). Cette richesse de l'arsenal végétal laisse imaginer l'immensité du potentiel thérapeutique des plantes. Il est cependant estimé qu'un sixième des plantes à fleur aura disparu dans les trente prochaines années. La conservation de cette biodiversité est un enjeu majeur de société. Les végétaux ont toujours fait partie de l'environnement des hommes et ils les ont toujours accompagnés dans leur quête d'alimentation et de bien-être.

2. S'inspirer du modèle de l'équilibre des biotopes

Le monde végétal est en perpétuelle interaction avec son écosystème en formant des symbioses, des synergies, des complémentarités et des compétitions. Aucun système, qu'il soit végétal, animal ou bactérien, n'est isolé. Tous sont liés dans des interrelations complexes, et on sait qu'il en est de même dans notre organisme et dans la place que nous occupons dans notre environnement. C'est en s'inspirant de l'écophysiologie des êtres vivants qui nous entourent et en retournant à un mode de vie plus sain et simple que nous pourrions nous prémunir des pandémies futures et gérer les enjeux de société de demain. En faisant cela, nous limiterons également les conséquences liées à la cohabitation de plus de 7 milliards d'êtres humains ; et de la quantité de déchets que ce mode de vie moderne et technologique génère.

3. Raisons économiques

« Comme nul ne l'ignore, la santé n'a pas de prix, mais elle a un budget » (37). Le système de soin et de remboursement par l'Assurance Maladie interpelle. A titre d'exemple, le gouvernement a décidé de dérembourser à 100% l'homéopathie au 1^{er} janvier 2021, alors même qu'elle n'a représenté que 0,30% des remboursements de l'Assurance Maladie en 2016 (38). Même si l'efficacité clinique de l'homéopathie reste à débattre, cette décision va

à l'encontre du principe de la thérapeutique qui dit qu'à défaut de soigner, elle se doit au moins de ne pas nuire. En effet, selon un sondage Ipsos, 20 000 médecins prescrivent quotidiennement de l'homéopathie et 74% des consommateurs français d'homéopathie la jugent efficace et sont opposés à son déremboursement (39). Dès lors, compliquer l'accès à cette médication interroge.

De manière générale, les dépenses de santé s'envolent du fait des traitements de plus en plus performants donc chers et des dépenses de R&D des laboratoires. Repenser un meilleur emploi des ressources de Santé s'avère donc un enjeu crucial.

L'Insee indique que la part des dépenses de santé représentait 11% du PIB en 2006 en France, ce qui représente presque le double de la part de 1970 (21). On sait également qu'en 2000, les 5% des plus gros consommateurs représentaient 60% des dépenses de l'Assurance Maladie (40). En conséquence, les industriels ciblent et privilégient cette partie de la population dans leur R&D et leur marketing.

Ouvrir la voie à une consommation de première intention et à un remboursement des médecines naturelles permettrait de réduire les dépenses de santé. En effet, le remboursement du Doliprane® seulement représentait 202 millions d'euros des dépenses de l'AM en 2017 (sans compter les génériques) (41) alors même qu'il est utilisé dans la grande majorité contre les céphalées banales. Par exemple, si on utilisait pour ces mêmes maux les parties aériennes de la grande camomille (*Tanacetum parthenium*), qui contient des lactones sesquiterpéniques et des flavonoïdes actives contre la libérations de certaines enzymes impliquées dans des phénomènes inflammatoires (21), on obtiendrait le même résultat à bas coût, sans les risques liés à l'hépatotoxicité du paracétamol.

4. Raisons de santé publique

4.1. Limiter les effets indésirables

L'OMS définit en 1972 un effet indésirable comme « une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ». En 2000, elle complète cette définition en incluant toute réaction résultant d'un mésusage (usage abusif, erreur médicamenteuse, inefficacité).

Les médications chimiques modernes, si elles sont de manière générale assez efficaces, comportent toutes des effets secondaires parfois graves. Une fraction de ceux-ci nécessite une hospitalisation, ce qui n'est pas négligeable en termes de santé, de qualité de vie et de dépenses de soin. Les listes d'effets indésirables des médicaments courants sur les notices sont impressionnantes. D'après l'AFP, 20 à 30% des fractures du col du fémur seraient la conséquence de la prise de médicaments psychotropes, par perte de vigilance (21). Les médicaments hormonaux sont la cause fréquente de cancers hormonodépendants, et beaucoup de médicaments nécessitent l'usage d'un autre pour contrer les EI du premier (AINS et IPP par exemple) : c'est la cascade médicamenteuse.

Les statistiques concernant les effets indésirables sont difficiles à évaluer, car ils ne sont pas tous rapportés. En France, le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dans son étude transversale de la survenue d'EI dans un échantillon de patients représentatif de la population et hospitalisés en France a calculé une prévalence d'EI de 10.3%, ce qui correspond par extrapolation à plus de 1.3 million de patients concernés par un EI pendant leur séjour en hôpital public. Cette même étude de 1998 révèle que les hospitalisations consécutives à des EI médicamenteux représentaient 3.19% soit 134 159 hospitalisations, pour un total de 1 285 256 jours (42). Plusieurs études postérieures ont montré des prévalences équivalentes (43). En outre, une étude de 2009 de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) a estimé que chaque année au niveau national, entre 160 000 et 290 000 hospitalisations, et entre 95 000 et 180 000 effets indésirables graves survenus pendant l'hospitalisation peuvent être considérés comme évitables (44).

Dans les chimiothérapies lourdes, les EI sont inévitables. Elles devraient pouvoir bénéficier d'un accompagnement par supplémentation en phytothérapie dans le but de modérer ces effets. Les végétaux en adjuvant de certaines pathologies cancéreuses sont un appoint non négligeable, surtout lorsqu'ils sont associés à des conseils nutritionnels pertinents ; l'objectif étant de soutenir l'organisme sans perturber l'action des cytotoxiques et en favorisant la régénération des cellules saines. Des EPS de feuilles d'ortie (*Urtica dioïca*) et de desmodium (*Desmodium adscendens*) en association avec des oligo-éléments antioxydants comme le sélénium pourraient par exemple être utilisés en accompagnement de chimiothérapies lourdes. Aussi, le gui (*Viscum album*) a fait l'objet de nombreuses d'études ; des propriétés antitumorales et immunomodulatrices par l'action de ses lectines, (qui pourraient même différencier les cellules tumorales des cellules saines) ont pu être mises en évidence (21).

4.2. Proposer une alternative aux traitements coûteux et risqués

Les laboratoires pharmaceutiques orientent leur recherche vers les domaines où le profit sera maximal. Pour prendre l'exemple du diabète, 3.6 millions de français étaient sous antidiabétique en 2016, dont 79% sous antidiabétiques oraux (ADO) (45). Cette proportion est impressionnante, alors même que la balance bénéfice risque de certains ADO est discutée. En 2011, l'Afssaps a fait parvenir aux professionnels de santé une lettre d'information relative à la pioglitazone, dans laquelle elle fait état de signalements récents qui les ont conduits à « envisager un lien entre exposition prolongée à cet ADO et une augmentation du risque de cancer de la vessie, ce qui pourrait remettre en question la balance bénéfice/risque » (46). Les ADO sont connus en outre pour leurs effets indésirables nombreux et fréquents.

On sait pourtant que porter un effort sur l'activité physique et la diététique, en association avec des phytostérols et des plantes médicinales à polyphénols protecteurs et hypolipémiants suffit souvent dans les formes légères à modérées à ramener les chiffres des lipides circulants dans les limites raisonnables.

Trop souvent une médication chimique et iatrogène est préférée à un traitement peu coûteux et sans risque, associé à une alimentation et un mode de vie plus sains (21).

4.3. Limiter la polymédication, la pérennisation des traitements et les dépendances médicamenteuses

En France en 2017, 10.7 millions de personnes assurées au régime général de l'AM avaient au moins une affection longue durée (ALD), soit 17% des assurés (47), dont 25% pour un diabète et beaucoup pour plusieurs ALD. D'après les données de l'AM, 30 à 40% des personnes de plus de 75 ans prennent au moins 10 médicaments différents par jour et 45% des français prennent au moins un médicament par jour. Une exposition chronique à la médication chimique comporte de nombreux risques. Les interactions médicaments-médicaments ne sont pas toutes connues, et il est admis qu'elles deviennent permanentes et imprévisibles au-delà d'une polymédication à 5 médicaments. On sait qu'il existe une corrélation significative entre polymédication et augmentation des EI et de la mortalité : chaque nouvelle molécule augmenterait de 12 à 18% le risque d'effets indésirables (48).

La consommation de médicaments sur le long terme est un gouffre financier et un grave souci de santé publique car elle est la cause de nombreux troubles de santé secondaires. La

toxicité de certaines médications prises au long cours est démontrée. Ils peuvent être la cause d'insuffisances, en particulier des organes pour lesquels ces molécules ont un tropisme, et pour le foie et les reins qui par leurs fonctions de métabolisation et d'élimination des xénobiotiques y sont perpétuellement exposés. La pérennisation des traitements est une option parfois indispensable, mais elle engendre un cercle vicieux vers une « béquille thérapeutique » permanente, et est une porte d'entrée aux cascades médicamenteuses.

Lors de l'arrêt brutal de certains traitements comme les inhibiteurs (les « bloquants »), cela peut entraîner une levée de l'inhibition et une reprise des symptômes, de même pour certains traitements symptomatiques. Il existe aussi parfois un syndrome de sevrage et cela peut inciter à la reprise du traitement, qui devait pourtant être limité dans le temps. En France en 2015, 117 millions de boîtes de benzodiazépines ont été vendues et 13.4% de la population française (soit presque 9 millions de personnes) en a consommé au moins une fois. Dans au moins 25% des cas, la durée des traitements aux benzodiazépines était supérieure à 4 semaines, ce qui est pourtant la durée de prescription maximale autorisée (49).

Un complément intéressant à la surconsommation de benzodiazépines pourrait prendre en compte l'utilisation de plantes médicinales à action sédatives et anxiolytiques, dans le cas d'états anxieux légers ou débutants, pour optimiser l'action apaisante sur le SNC. L'arsenal végétal anxiolytique et sédatif est d'ailleurs abondant. Par exemple, une association de passiflore officinale (*Passiflora incarnata*), d'aubépine (*Crataegus oxyacantha*) et de mélisse (*Melissa officinalis*) présente une synergie d'action pertinente en première intention dans les états d'anxiété avec nervosité et agitation, d'hyperémotivité et de troubles du sommeil avec éréthisme cardiaque (21). Pour aider à surmonter des périodes de stress passagères, la consommation de plantes adaptogènes comme le ginseng (*Panax ginseng*) et la rhodiola (*Rhodiola rosea*) sont particulièrement efficaces, en association par exemple avec de la spiruline (*Spirulina platensis*) et des extraits de graines de griffonia (*Griffonia simplicifolia*), sources respectivement d'énergie métabolique et de sérotonine.

B. Conséquences de la consommation mondiale de médicaments allopathiques

Dans le monde, le marché mondial du médicament a atteint 977 milliards d'euros de chiffre d'affaire en 2019, en croissance de plus de 5% par rapport à 2018 (50). Cette prodigieuse consommation planétaire et perpétuelle de médicaments n'est pas sans conséquence, et un grave problème commence à se manifester : l'accumulation dans l'environnement de substances chimiques pharmacologiquement actives. Cette partie sera consacrée à faire le bilan de cette consommation massive et globale dont les effets sur les écosystèmes sont déjà observables, et comment cela constitue une véritable bombe à retardement. Nous verrons les raisons éthiques qui sont responsables de la crise de confiance sans précédent que subit l'industrie pharmaceutique, du fait entre autres de leur lobbying puissant, des prix des médicaments et de la non équité vis-à-vis de l'offre thérapeutique qui s'ensuit.

1. Raisons écologiques

Bien que difficilement quantifiables précisément, des quantités astronomiques de médicaments sont rejetées annuellement dans l'environnement. Ces rejets massifs de substances actives, qui s'ajoutent aux biocides de l'agriculture et aux polluants classiques diffusent dans les cours d'eau et les sols et s'intègrent à la biosphère, en exerçant leur activité pharmacologique. Différents indices ont déjà commencé à alerter les scientifiques de l'environnement il y a plusieurs dizaines d'années sur les effets de ces rejets sur la faune, comme l'altération de comportements physiologiques chez certaines espèces de poissons des grands estuaires, notamment la reproduction (51). On peut déjà retrouver des substances médicamenteuses dans les sols, les nappes phréatiques et les eaux de surface à des concentrations actives chez l'Homme, notamment des neuroleptiques et des antibiotiques (52). Ces derniers influent d'autant plus qu'ils agissent sur l'équilibre des microorganismes, en favorisant les phénomènes de résistances et les mécanismes d'adaptation. Ces mêmes mécanismes ont déjà été décrits pour la flore endogène humaine. Santé Publique France a évalué la consommation nationale d'antibiotiques à 22.2 Doses Définies Journalière (DDJ) soit 1.5 millions de doses ingurgitées quotidiennement en ville, sans prendre en compte les hôpitaux (53). Dans son rapport « médicaments et environnement » de 2019, l'Académie nationale de Pharmacie fait l'état des lieux du problème des résidus médicamenteux dans l'environnement (54). Elle a notamment organisé en septembre 2016 la première conférence internationale sur l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés aux résidus

médicamenteux. Il ne faut également pas oublier les plus de 65 milliards d'animaux d'élevage (sans compter les poissons) qui sont abattus chaque année (55), et que leur consommation forcée d'antibiotiques et d'hormones s'ajoute à celles des humains.

Une multitude d'études documentent depuis une vingtaine d'années des concentrations importantes de molécules médicamenteuses et leurs métabolites (actifs ou inactifs) retrouvées dans les eaux de surface et dans des organismes marins qui sont à la base des chaînes alimentaires marine et humaine. Des concentrations particulièrement importantes (de l'ordre de grandeur d'autre micropolluants comme les phytosanitaires) sont relevées au niveau des estuaires. Dans une étude de 2017 qui visait à étudier l'accumulation de 11 substances psychoactives médicamenteuses dans une rivière de République Tchèque, 6 ont été retrouvées dans les eaux, et les 11 l'ont été dans différents organes des truites vivant dans ce cours d'eau (56). Leurs prédateurs aviaires aussi sont victimes de cette pollution. Des cas de modifications de comportements sexuels ont été reportés chez des oiseaux consommant des poissons et des invertébrés dans une eau polluée à la fluoxétine (57). En effet, les antidépresseurs font partie des drogues humaines les plus souvent retrouvées dans les environnements aquatiques (surtout les ISRS et les IRSNA, (52)); ils affectent et modifient les comportements. Les hormones sont également particulièrement dangereuses, de par les concentrations nano molaires à laquelle elles sont actives. L'exposition chronique à ces substances psychoactives a montré des modifications importantes dans les comportements et les caractères des prédateurs sur leurs proies, comme un manque de ténacité et d'agressivité pouvant mettre en danger leur capacité à s'alimenter (58). Les proies aussi, par inhibition de leur système de vigilance, sont plus promptes à se mettre en danger, en utilisant moins fréquemment et moins rapidement leurs systèmes de défense et d'évitement en présence de prédateurs ou de signes de leur présence (phéromones) (59) (60). Dans une étude réalisée en 2017-2018 (61) visant à évaluer les conséquences d'une exposition chronique à cinq molécules courantes (paracétamol, irbésartan, naproxène, diclofénac et carbamazépine), des chercheurs ont recréé un environnement aquatique artificiel afin d'évaluer les effets de ces composés sur la moule zébrée (*Dreissena polymorpha*), un mollusque d'intérêt en écotoxicologie. Dans les tissus mous de ces invertébrés, 4 des 5 composés ont été retrouvés à partir de 8 semaines d'exposition et jusqu'à la fin de l'étude (le paracétamol n'a pas été détecté). Dans le groupe exposé aux plus fortes concentrations ont été signalés des retards importants dans les cycles de reproduction, dont beaucoup n'ont même jamais émis leurs gamètes ; dans tous les groupes, les chercheurs ont remarqué une

augmentation de l'activité de certaines enzymes comme la lipase, émettant l'hypothèse que cette induction adaptative des capacités digestives aurait pour but une optimisation de l'assimilation de nutriments dans le cas d'une exposition à un stress alimentaire (rareté de la disponibilité en aliments ou diminution de la qualité de ceux-ci). Enfin, il a été signalé une baisse des capacités immunitaires de ces mollusques, évaluée à travers leur aptitude à phagocyter des éléments étrangers. Les résultats de cette étude soulignent les capacités de ces contaminants à s'intégrer dans les organismes aquatiques et à interagir avec les fonctions physiologiques de base, et permettent d'appréhender les conséquences d'une exposition chroniques aux polluants pharmacologiques, représentatives de certaines régions dont les cours d'eau sont soumis à forte activité humaine. En outre, cela ne concerne que les effets directement observables.

A long terme, l'accumulation de ces composés pharmacologiquement actifs dans les écosystèmes sera responsable d'une pollution environnementale et sanitaire dont on peine à imaginer encore toutes les conséquences. Le recours à la phytothérapie en première intention de certaines affections, en adjuvant de traitements médicamenteux classiques, ou même en seconde intention de troubles récidivants ou résistants devrait être envisagé au maximum. Limiter notre impact chimique et pharmacologique sera une des campagnes primordiales des prochaines années.

2. Raisons éthiques

L'industrie pharmaceutique est sujette à une perte de confiance croissante consécutive à certaines démarches qui sont propres aux multinationales, mais qui ne devraient pas exister sur le marché de la santé. On peut citer le puissant lobbying exercé sur les gouvernements, un marketing agressif, une communication grand public visant à promouvoir les produits de santé comme des banals produits de consommation courante, les conflits d'intérêts entre médecins et laboratoires régulièrement épinglés et la recherche de profit maximal au détriment parfois de la santé publique (21). Ce forcing marketing et abusif, malvenu pour le commerce de produits de santé qui devrait rester parfaitement encadré, ont participé à décrédibiliser l'industrie du médicament. En outre, les fusions-acquisitions de petites start-up innovantes par les « Big Pharma » ont tendance à accentuer la concurrence et les dérives qu'elle entraîne. Le modèle des médicaments blockbusters s'essouffle. Celui-ci consiste à privilégier un nombre limité de médicaments très fortement utilisés par la population (antidiabétiques, antihypertenseurs, hypolipémiants, diurétiques...) et soutenus par des dépenses marketing considérables (20 à 40% du CA contre 8 à 20% en R&D en moyenne).

Les autorités sanitaires des pays « riches », pour limiter leurs dépenses, exercent une pression timide sur les industriels pour réduire leur marge (62). La recherche médicale quand elle est privée entraîne obligatoirement des dérives.

3. Breveter la Nature ?

Au début du XXI^{ème} siècle, entre 70 et 80% de la population n'avait pas accès directement aux molécules allopathiques de la médecine occidentale. L'OMS a toujours encouragé les pays « pauvres » à inclure les remèdes traditionnels sûrs et efficaces dans leurs systèmes de santé, jugés pertinents dans la grande majorité des cas. Il arrive même que des pays en voie de développement importent des médicaments allopathiques occidentaux, alors même que ceux-là proviennent directement de leur flore locale ! C'est le cas de certains laxatifs de l'est provenant de plantes riches en mucilages (63). Cependant, certains grands laboratoires occidentaux (Roche, Novartis, GSK, Lilly...) ont créé des centres de recherches en Asie. Même si cela leur est évidemment bénéfique financièrement et pour leur image, ce mouvement est un pas pour répondre à la problématique des coûts et des besoins locaux (62).

La différence entre les axes thérapeutiques des pays riches et ceux des pays « pauvres » entraîne d'autres types de dérives, sur le sujet de la brevetabilité des ressources locales notamment. L'exemple du safran (*Crocus sativus*) en onguent est frappant : en 1995, l'Office américain des brevets accordait la propriété exclusive de la méthode de guérison des blessures par le safran à deux chercheurs de l'université du Missouri, alors même que les Indiens d'Amérique utilisent cette méthode depuis des millénaires. Même situation pour une levure rouge cultivée sur du riz (*Monascus purpureus*) et utilisée depuis plus de 2 500 ans par les Chinois : elle possède des effets hypolipémiants intéressants, mais a été interdite de vente aux USA car elle contient la lovastatine, brevetée en 1979 (21).

4. S'inspirer des modèles anciens

La pharmacologie moderne, si elle est très efficace dans les situations courantes et d'urgence, ne répond pas toujours aux besoins primaires de santé publique. Une association de diverses sources et formes thérapeutiques pourrait constituer une meilleure stratégie. Selon Henry Joseph, spécialiste de la Pharmacopée guadeloupéenne et tropicale, « le savoir populaire est un savoir scientifique formulé différemment », façonné de manière empirique par des centaines d'années d'expérience. L'OMS soutient et promeut d'ailleurs des initiatives ethnopharmacologiques (21).

Enfin, la médecine traditionnelle ne repose pas sur la même conception de la thérapeutique qu'en Occident. En effet, la médecine occidentale sépare l'organisme en un ensemble d'appareils, chacun pris en charge par une spécialité à part entière. Les thérapeutiques traditionnelles s'appuient beaucoup sur des traitements personnalisés, la prise en compte du bien-être général et du corps dans son ensemble. De plus en plus de patients et de soignants se rapprochent de cette méthode plus holistique.

5. Personnalisation des traitements

La personnalisation des remèdes sera probablement la grande avancée médicale du XXI^{ème} siècle. Recourir aux plantes est parfaitement compatible avec une médecine personnalisée, tant la diversité des remèdes est grande et complémentaires. Pour les troubles du sommeil et de l'anxiété par exemple, il existe de nombreuses plantes efficaces dont les associations sont judicieuses : l'aubépine et la passiflore en cas d'hyperfonctionnement du sympathique (éréthisme cardiaque, nervosité, hyperactivité émotionnelle...), l'eschscholtzia (*Eschscholtzia californica*) pour des délais d'endormissement trop long, la valériane pour des exaspérations émotionnelles, le lotier (*Lotus corniculatus*) pour les réveils nocturne (21) ; faire des associations personnalisées présente une efficacité thérapeutique précieuse.

III. Potentiel thérapeutique des drogues végétales psychodysleptiques

Les drogues végétales psychodysleptiques font partie des pharmacopées traditionnelles depuis des millénaires, pour leur capacité à dissocier l'égo et à accroître les perceptions. Elles étaient utilisées comme tranquillisant, pour combattre la faim, la fatigue ou l'anxiété, mais le plus souvent dans des rituels chamaniques ou de passage. Le chamanisme est autant une pratique médicale traditionnelle qu'une pratique divinatoire. Dans son versant médicale, elle vise à soigner en harmonisant le corps et l'esprit. Dans sa pratique divinatoire, elle permet d'accéder à des états psychiques supérieurs, à communiquer avec l'au-delà et à accompagner les rites de passages à l'âge adulte. L'idée d'un potentiel thérapeutique des substances psychédéliques a débuté au moment de la découverte du LSD et de la mescaline, dans la deuxième moitié du XXème siècle. A l'origine, ces substances avaient pour indication le traitement de certaines addictions, la prise en charge des troubles anxieux, dépressifs ou post traumatiques, les pathologies obsessionnelles et l'accompagnement des fins de vie.

Après avoir été classées comme stupéfiants par les conventions internationales dans les années 1960, l'utilisation les recherches médicales sur ces substances furent abandonnées. Après que les USA ont repris les recherches sur les amphétamines dans les troubles post-traumatiques ou les TDAH en 1994, on a assisté à un regain d'intérêt des pays occidentaux (sauf la France) pour les psychodysleptiques. Avec la mondialisation, les pharmacopées ont traversé les frontières. L'ethnopharmacologie et le chamanisme suscitent également une attention particulière, à travers le potentiel médical des substances traditionnelles qu'elles contiennent (64), et les remèdes tribaux de l'autre bout du monde sont devenus les dernières thérapies à la mode des sociétés « modernes ». Cette nouvelle médiatisation des effets bénéfiques des substances psychédéliques, après 50 ans de propagande négative, commence à susciter un intérêt grandissant pour la recherche sur ces substances, et ouvre la voie à l'ère de la prise en charge thérapeutique par les psychédéliques.

Dans cette partie, nous allons voir quelles sont les substances psychodysleptiques qui sont utilisées dans le folklore, et nous allons faire l'état des lieux des recherches médicales en se focalisant sur 6 substances psychédéliques particulièrement en vogue à ce jour, sur les 97 plantes psychodysleptiques répertoriées dans le livre d'Albert Hoffman, *Plants of the Gods : Their sacred, healing and hallucinogenic powers* (65).

A. Iboga (*Tabernanthe iboga*)

1. Origine, description et rite

L'iboga est une des rares plantes chamaniques psychodysléptiques originaire d'Afrique. Cet arbrisseau des forêts ombrophiles d'Afrique équatoriale, souvent cultivé aux abords des cours d'eau, fait partie du patrimoine national du Gabon (66). Une ethnie gabonaise, les Mitsogho, l'utilisent encore massivement lors d'un rite chamanique de passage appelé « bwiti ». Lors de cette cérémonie secrète (un « poison d'épreuve ») à l'âge adulte censée lui permettre de retrouver symboliquement son état prénatal, le néophyte est invité à consommer une quantité massive d'iboga réduit en poudre. Il sera dans un premier temps pris de vomissements. Après cette première étape qui le « vide » symboliquement et littéralement vient la phase hallucinogène qui souvent se manifeste sous forme d'images se succédant rapidement. L'ultime étape consiste à ressentir un état de mort initiatique qui lui permet d'entrer en contact avec les fondateurs de la cosmogonie Mitsogho. Ce n'est qu'après toutes ces étapes, s'il les passe avec succès, qu'il sera considéré comme ayant l'instruction suffisante pour devenir un initié, un « nganga ». En réalité, ces étapes successives correspondent à une intoxication graduelle mais contrôlée (un antidote existe) à l'iboga (67).

2. Pharmacologie

2.1. Composition chimique

Les racines et l'écorce de cette plante équatoriale sont riches en alcaloïde indoliques de type monoterpéniques, dont le principal représentant est l'ibogaïne (figure 58). Une trentaine d'autres alcaloïdes ont été isolés (dont la tabernanthine, l'ibogaline et l'ibogamine). Cette tryptamine possède un noyau dérivé de l'harmine (une des molécules actives de l'ayahuasca), et ressemble également beaucoup à d'autres tryptamines hallucinogènes détaillées plus loin, comme la psilocybine et la DMT. La noribogaïne est le métabolite psychoactif principal.

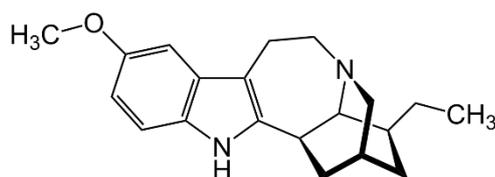


Figure 58. Ibogaïne

2.2. Propriétés pharmacologiques

Comme pour la majorité des effets psychodysléptiques dus aux tryptamines, c'est la complémentarité des affinités avec les différents récepteurs (opiacés, glutamatergiques ou sérotoninergiques) ou de la modulation de ces neuromédiateurs qui provoque les effets. Elle est amphétaminique ou hallucinogène selon la dose, et possède également des propriétés cardiotoniques et aphrodisiaques (66). L'ibogaïne peut cependant parfois provoquer des syndromes épileptiques. Le ministère de la santé a classé cet arbuste ainsi que sa substance principale comme stupéfiant en 2007.

3. Potentiel thérapeutique

L'Iboga est une substance végétale qui possède un potentiel thérapeutique particulièrement prometteur de par son indication et du quasi *vide thérapeutique* de celle-ci. On sait depuis plus de 50 ans que l'iboga a des effets d'interrupteur de la dépendance chimique, remarquablement efficaces dans la prise en charge du sevrage aux opiacés. C'est un jeune américain, Howard Lotsof qui expérimente l'Iboga en 1962 et découvre cette propriété intéressante : dans certaines conditions, elle supprime son addiction à l'héroïne et à la cocaïne, de même que pour 6 de ses amis. Devenu chercheur, il déposa vingt ans plus tard 2 brevets relatifs à « la procédure Lotsof ». Un autre chercheur américain, Stanley Glick a prouvé en 1991 sur des rats rendus dépendants à l'héroïne et à la cocaïne que l'administration d'ibogaïne a diminué significativement l'auto administration de ces substances. Le plus intéressant est que les effets du sevrage sont souvent durables, voire définitifs. Selon le professeur Dorit Ron en Israël, « l'ibogaïne stimule la synthèse et la libération de neurotrophine, qui aide les voies nerveuses à se régénérer et le cerveau à se réorganiser » (68). Des expériences de terrain ont montré que chez les patients hautement dépendants aux opiacés, une thérapie par une dose élevée et unique d'ibogaïne réduit les symptômes de manque, et provoque en même temps un « trip » qui révélerait au sujet les causes profondes et primaires de son addiction ; expérience bénéfique pour arriver à la guérison (65). Beaucoup d'études sont aujourd'hui en cours pour essayer de démontrer l'efficacité de cette substance, avant qu'elle puisse être utilisée massivement. Deborah Mash, professeure en neurologie et en pharmacologie moléculaire et cellulaire à l'université de médecine de Miami et pionnière dans les recherches sur le potentiel médical de l'iboga dit : « cette drogue est efficace dans le sevrage aux opiacés pratiquement la plupart du temps. Certains patients ont des effets persistants après. Mais il n'y a jamais eu d'étude en double aveugle, ce qui est nécessaire pour définir les taux de réussite réels » (68).

B. Cannabis (*Cannabis sativa*)

1. Origine et description

De toutes les plantes interdites, le cannabis est la plus célèbre aujourd'hui. Le chanvre est une plante dioïque originaire d'Asie de la famille des Cannabacées, comme le houblon. L'usage du cannabis remonte au moins au néolithique (-5 000 av. J.C). Cette plante sacrée en Inde est aujourd'hui présente partout sur la planète. Elle était utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise comme antalgique et antirhumatismal, mais aussi par ses longues fibres riches en cellulose pour fabriquer cordages ou vêtements. Les graines, qui ne contiennent pas de substance psychoactive sont également pressées pour leur huile.

Les chémotypes varient selon le sexe, les espèces et l'environnement. Dans les zones tempérées, le chanvre est plutôt utilisé pour la qualité de ses fibres textiles, alors que dans les zones bien ensoleillées, il est naturellement plus riche en résine psychoactive (69).

Les feuilles palmatilobées sont de forme très connue et caractéristique. La plante possède des glandes résineuses appelées trichomes qui sécrètent les cannabinoïdes surtout sur les bractées femelles, peu sur les bractées mâles (figure 59).

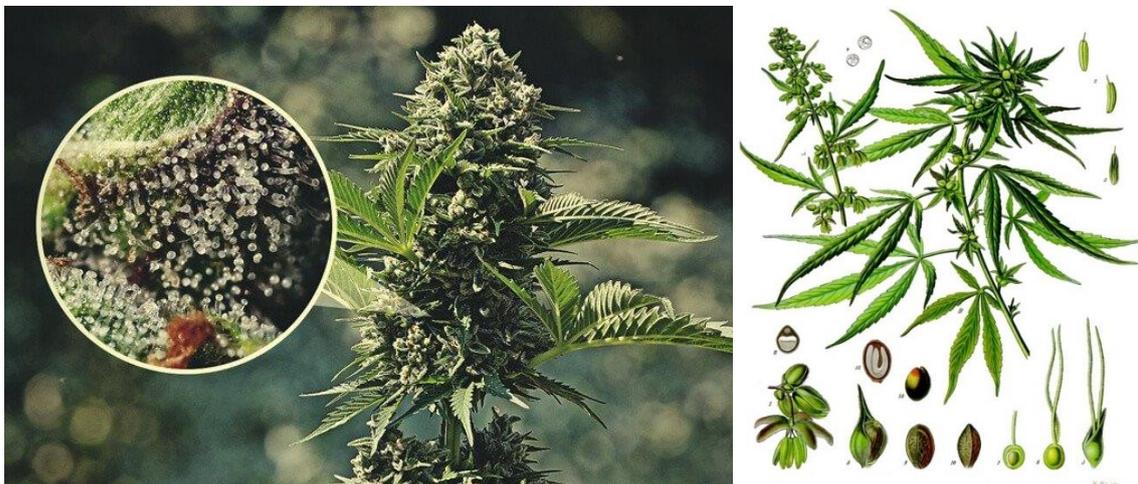


Figure 59. *Cannabis sativa* femelle et ses trichomes (70)

2. Pharmacologie

2.1. Composition chimique

L'analyse chimique de cette plante largement étudiée a permis de dénombrer 483 composés, dont au moins 80 cannabinoïdes différentes, même si deux sont sécrétés en quantité majoritaires : le tétrahydrocannabinol (THC), la substance psychoactive, et le cannabidiol (CBD), sans effet marqué sur le SN (figure 60). Les taux diffèrent selon les espèces. Ce sont des composés de type terpène-phénols dérivés du mévalonate et des polyacétates, ils ne contiennent donc pas d'azote, ce qui en fait une exception dans les composés phytochimiques psychoactifs. Leur forte lipophilie leur confère une biodisponibilité importante avec un pic plasmatique atteint au bout de 7 à 8 minutes. La molécule de THC est stéréospécifique : c'est sa forme Δ^9 -6R,10R qui est active. Les récepteurs CB1 et CB2 de ces cannabinoïdes exogènes sont répartis de façon diverse dans les tissus, d'où les effets.

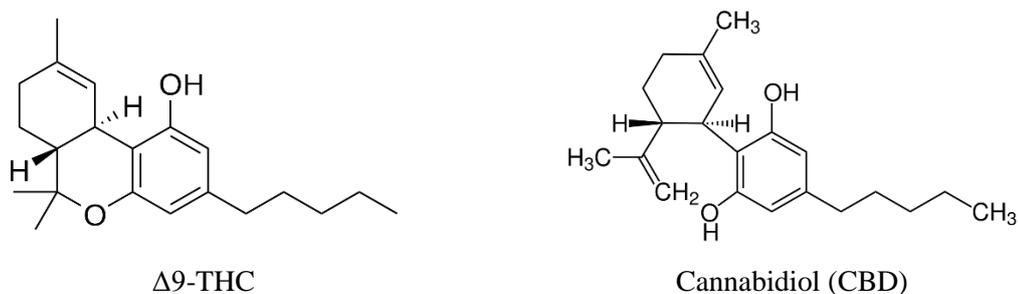


Figure 60. Les 2 cannabinoïdes majoritaires

2.2. Propriétés pharmacologiques

Les effets sont variés. Les récepteurs CB1 et CB2 endogènes (couplés aux protéines G) sont situés majoritairement sur les cellules du SNC et du SNP, et sur les cellules et organes immunitaires (la rate) respectivement. En plus de l'effet psychoactif planant et heureux et l'effet antalgique (par l'intermédiaire des récepteurs TRPV et CB), on peut noter une sécheresse buccale et oculaire, une augmentation de l'appétit, une hypotension et une tachycardie, voire des palpitations ou des attaques de panique en cas d'intoxication.

Le rôle exact des endocannabinoïdes n'est pas clair, ils pourraient avoir une action sur la fécondation en activant les spermatozoïdes dans les trompes de Fallope, après leur phase statique (71).

3. Potentiel thérapeutique

3.1. Effets avérés

Le cannabis fait partie des drogues végétales psychoactives à fort potentiel thérapeutique. De par son effet antiémétique per os, le THC est utilisé en particulier chez les patients cancéreux en adjuvant de la chimiothérapie. Dans certains cas comme le SIDA, les douleurs neuropathiques, des maladies auto-immunes inflammatoires comme la sclérose en plaques ou les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), il est utilisé comme antalgique.

En France, il a été retiré de la pharmacopée nationale en 1953. Son utilisation est néanmoins autorisée dans certains cas en autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Il est commercialisé sous forme de mélange THC/CBD en proportions égales sous la spécialité Sativex®, ainsi que sous une forme synthétique et racémique, la nabilone (figure 61), utilisée seulement à l'hôpital en ATU et de manière encadrée.

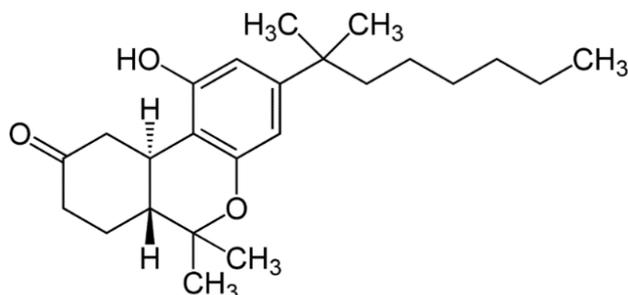


Figure 61. Nabilone, analogue synthétique du THC

3.2. Effets suspectés

Le cannabis, en particulier par l'intermédiaire du CBD, présente un sérieux potentiel thérapeutique antiépileptique, alors qu'environ un tiers des patients épileptiques ne répond pas aux anticonvulsivants classiques. Dans une méta-analyse de 2018 portant sur les études cliniques randomisées et contrôlées publiées entre 1978 et 2017 (72), une diminution significative de la fréquence des crises a été observée dans deux tiers des études analysées après absorption quotidienne de CBD. D'autres études sur le CBD ont montré une efficacité relative sur la diminution de la fréquence des crises convulsives dans des échantillons de

patients épileptiques (73) et dans les services pédiatriques (74), sans que cela puisse être démontré formellement.

Une raison possible pour expliquer cette différence entre les effets avérés dans les utilisations traditionnelles et l'impossibilité de les démontrer dans les études *in vivo* pourrait venir de la forme. Dans les études médicales modernes, les patients recevaient du CBD purifié (allopathique), alors que dans la tradition le cannabis était consommé entier ou fumé. Or on sait depuis longtemps que l'effet d'une plante totale est supérieur à l'effet de ses molécules actives seules, de par les synergies d'actions qu'exerce son pool moléculaire.

Consommer cette plante dans son totum comme le suggère l'ethnopharmacologie, plutôt qu'un médicament monomoléculaire d'origine naturelle purifié pourrait être un axe de recherche intéressant dans l'étude du potentiel antiépileptique du cannabis. Ses principes actifs étant des terpènes (apolaires), il est possible de le consommer en infusion en utilisant un solvant polaire enrichi en molécules lipidiques (lait entier par exemple) ou une émulsion H/E, qui permettrait à la plante de relarguer ses composés.

C. Ayahuasca (*Psychotria viridis* et *Banisteriopsis caapi*)

1. Origine et description

L'ayahuasca est le nom quechua (langue de l'empire Inca) donné à une décoction botanique sud-américaine enthéogène mais aussi à la plante principale qui la compose. Le premier ingrédient est une liane amazonienne de la famille des Malpighiacées, *Banisteriopsis caapi* (parfois remplacée par *Banisteriopsis inebrians*). Elle présente des renflements aux nœuds, et ses jeunes feuilles présentent des poils sur les deux faces, ce qui leur donne un aspect duveteux (elles sont glabres à l'état adulte). D'autres plantes sont ajoutées à la décoction, dont la nature peut varier selon la diversité ethnique, mais les additifs végétaux les plus souvent retrouvés sont les feuilles de chacruna (*Psychotria viridis*). Chacruna est un arbuste vivace qui peut atteindre 5 mètres de haut. Ses feuilles sont simples et opposées de forme elliptique, avec des fleurs blanches disposées en grappes et des baies sphériques et rouges à maturité (75).



Banisteriopsis caapi



Psychotria viridis

Figure 62. Les 2 plantes de l'ayahuasca (76)

La liane séchée et broyée étant particulièrement dure, la préparation se fait par décoction pendant plusieurs heures. Le processus de fabrication requiert une dizaine d'heures et permet de passer de 50 litres à 2 litres de boisson après réduction.

2. Pharmacologie

2.1. Composition chimique

2.1.1. *Banisteriopsis caapi*

Les premiers alcaloïdes isolés de *Banisteriopsis* ont été nommés telepathine et banisterine, avant que les chercheurs se rendent compte qu'ils étaient identiques à l'harmine et l'harmaline (figure 63), déjà isolés de la rue de Syrie, *Peganum harmala* (65). On retrouve également l'harmane et la tétrahydroharmine en quantité moindre. Ces alcaloïdes indoliques ou β -carbolines sont retrouvés dans d'autres plantes hallucinogènes. En outre, cette liane contient d'autres alcaloïdes (les banisténosides) et des proanthocyanidines (épicatechine et procyanidine B2).

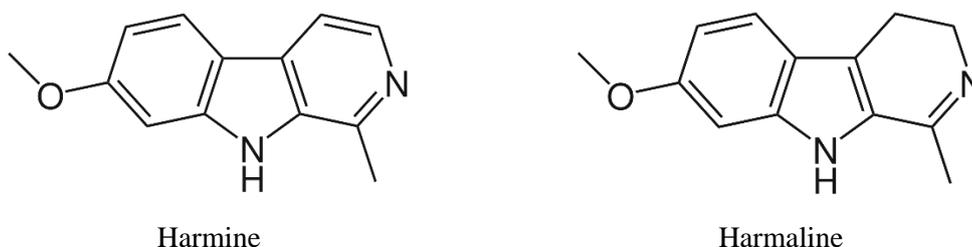


Figure 63. Alcaloïdes principaux de *Banisteriopsis caapi*

2.1.2. *Psychotria viridis*

La plante séchée contient entre 0.1 et 0.66% d'alcaloïdes, dont 99% de diméthyltryptamine (DMT), de structure proche de celle de la sérotonine (figure 64). Les autres alcaloïdes d'intérêt présents sont de la famille des β -carbolines, ainsi que la *N*-methyltryptamine (NMT), également psychoactive (77).

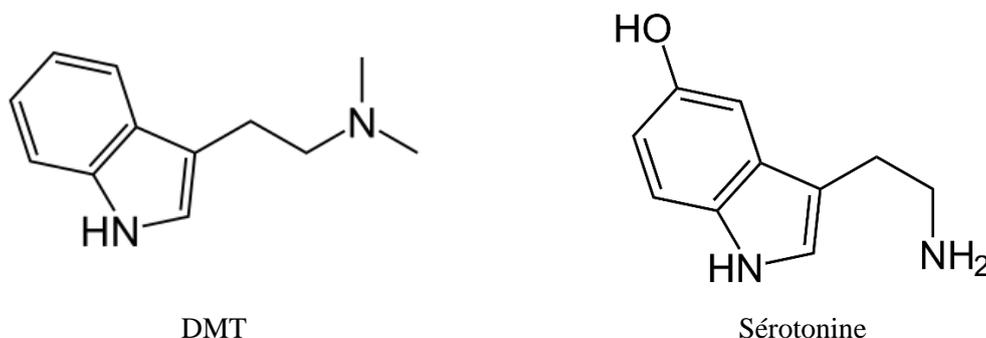


Figure 64. Analogie de structures entre DMT et sérotonine

2.2. Propriétés pharmacologiques

Les propriétés pharmacologiques de l'ayahuasca sont la conséquence de la complémentarité de ces deux plantes : les effets de la DMT sont potentialisés par les effets de l'harmine et l'harmaline permettant une action intense de longue durée.

2.2.1. Les β -carbolines

Les β -carbolines ont des propriétés sédatives, hypnotiques, anti-dépressives, hallucinogènes et surtout inhibitrices réversible des monoamines-oxydases (MAO) (78). Les MAO sont un groupe d'enzymes mitochondriales oxydoréductrices intervenant dans le catabolisme des monoamines ; elles ont pour but de protéger le SNC et le SNA de l'action toxique des amines exogènes, et de réguler celle des amines endogènes (AD, NAD, 5HT et DA). En inhibant les MAO, les β -carbolines comme l'harmine potentialisent l'effet et la durée d'action de ces monoamines.

Les amines consommées oralement sont considérées comme inactives, car les MAO les dégradent avant qu'elles puissent traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et y exercer leur effet central (65).

2.2.2. La DMT

La DMT est une monoamine psychotrope puissante, dérivée de la tryptamine. Elle est inactive si on la consomme seule oralement, car elle est dégradée par les MAO périphériques. Fumée, elle procure un effet psychodysléptique et enthéogène puissant quasi-immédiat et de courte durée. Des sensations de mort imminente ont également été rapportées. D'un point de vue moléculaire, la DMT possède plusieurs récepteurs cibles. Elle interagit avec la transmission sérotoninergique par ses similitudes structurales avec ce neurotransmetteur, par agonisme des récepteurs 5HT-_{2A} des neurones de certaines aires, dont les aires corticales liées entre autre aux processus émotionnels. Même si les mécanismes exacts ne sont pas encore parfaitement compris, on pense qu'ils sont la conséquence d'une cascade d'évènements incluant l'augmentation de la transmission glutamatergique et des modifications de la plasticité cérébrale, comme une neurogénèse rapide des dendrites et synapses (79).

En prise orale associée aux IMAO de *Banisteriopsis*, elle procure un long et intense effet psychotrope sensoriel est visuel (altération des images et des couleurs), mais aussi sonore et tactile. Les effets cognitifs sont de type dissociatif (décorporation), lucides, voire extatique

ou psychodynamiques (rencontre ou dialogue avec des entités non physiques). Parfois, les consommateurs peuvent accéder à une « illumination », un sentiment d'auto-transformation fondamentale et positive. Ce type d'expérience est rare. Les effets physiques peuvent inclure hypertension artérielle, tachycardie et mydriase (80).

Il est à noter qu'une autre préparation aux effets similaire est consommée sous forme de poudre à priser dans ces régions tropicales sud-américaines : le yopo. Ce sont essentiellement les graines de la plante éponyme (*Anadenanthera peregrina* ou *A. colubrina*), réduites en poudre et travaillées avec de la chaux pour leur donner un caractère basique. Cette graine est riche en un alcaloïde proche de la DMT : la bufoténine (figure 65), ou 5-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine (5-OH-DMT). De la poudre de *Banisteriopsis* y est souvent ajoutée, toujours pour l'action de ses composés IMAO. La bufoténine est également sécrétée par les glandes exocrines d'un crapéau d'Amérique latine, *Bufo alvarius* (figure 66) ou *Incilius alvarius* (67).

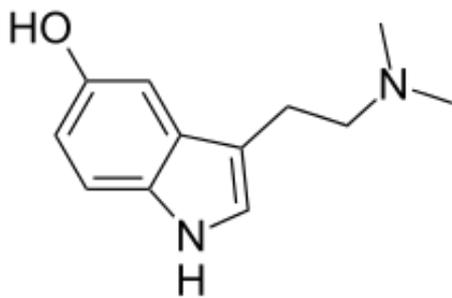


Figure 65. Bufoténine



Figure 66. *Bufo alvarius* (81)

3. Potentiel thérapeutique

Un corpus d'études de plus en plus fourni suggère que l'ayahuasca pourrait être utile dans la prise en charge de certains troubles neuropsychiatriques comme la dépression, l'anxiété, les troubles de l'humeur et les addictions. En outre, cette décoction (ou ses principes actifs) est de plus en plus utilisée par les neuroscientifiques comme outil pour étudier les processus en jeu derrière ces troubles neurologiques, ainsi que dans d'autres processus cérébraux complexes comme la conscience, les émotions et la mobilisation des souvenirs. Une étude de 2017 portant sur 17 patients dépressifs résistants aux traitements classiques a montré qu'une simple dose d'ayahuasca était associée à une réduction rapide (quelques heures après la prise et jusqu'à 21 jours après) de l'anxiété et des symptômes dépressifs. De même, une tomographie à émission photonique chez ces mêmes patients 8h après la prise a mis en évidence une augmentation de la perfusion sanguine dans le noyau accumbens gauche, le cortex insulaire droit et dans d'autres zones cérébrales impliquées dans la gestion des émotions et de l'humeur (79). Beaucoup d'autres études ont montré des bénéfices similaires, ainsi qu'une amélioration de l'attention, de la responsabilisation et de l'estime de soi, du bien-être, et de l'appréhension à l'égard des perspectives d'avenir (82).

Il est évident que la nature-même de la substance a limité la multiplication des études, et qu'il est dur de se prononcer de manière certaine sur les effets à partir de ces recherches récentes qui ont souvent été menées sur un nombre faible de sujets (< 30). Cependant, en nous basant sur les résultats existants, l'observation et les résultats de l'utilisation millénaire de ces plantes, nous pouvons fortement supposer que l'ayahuasca est une drogue prometteuse en tant qu'outil de recherche en neuropsychiatrie mais aussi en tant qu'outil thérapeutique dans la prise en charge de troubles de l'humeur, de la personnalité, des troubles addictifs et dans la gestion des traumatismes.

D. Ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) (83)

1. Origine et description

L'ergot de seigle, *Claviceps purpurea* est un champignon de développant sur certaines céréales qui est longtemps passé inaperçu. Il doit son nom à un pigment violacé caractéristique qu'il produit. Il forme des cornes noires et incurvées qui se développent à partir des grains (figure 67). La contamination des céréales par cet ascomycète est à l'origine d'un certain nombre de troubles et de symptômes graves. Au Moyen-Age il était courant de consommer des farines infectées, car le rôle du champignon dans la maladie n'était pas connu et la contamination était favorisée par simple contact entre céréales.

Il existe deux formes de la maladie : le mal des Ardents ou Feu de Saint Antoine (figure 68) correspond à une violente phase convulsive et hallucinogène délirante ; la forme principale dite gangréneuse était consécutive à une forte vasoconstriction périphérique allant jusqu'à la nécrose.



Figure 67. *Claviceps purpurea* sur du seigle (84)

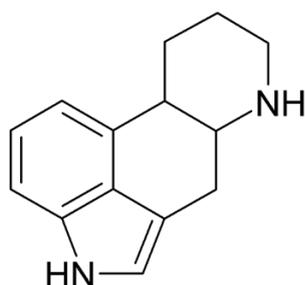


Figure 68. *La Tentation de Saint-Antoine*, par Matthias Grünewald (85)

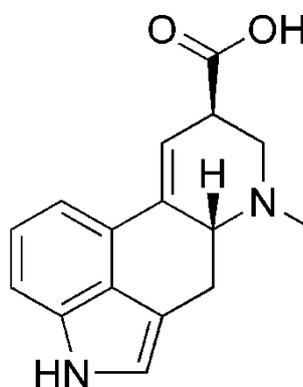
2. Pharmacologie

2.1. Composition chimique

Dans l'ergot de seigle, on trouve en plus des métabolites primaires et des ergostérols retrouvés dans tous les champignons, un pigment noir-violacé (1-2%) dérivé des anthraquinones, et des alcaloïdes. Les alcaloïdes d'intérêt ici sont les alcaloïdes indoliques à noyau ergoline (un quadricycle à noyau indole et quinoléine). La teneur en alcaloïdes indoliques représente entre 0.5 et 1% dans les ergots. Le noyau de base dont dérive l'ergoline est l'acide lysergique (figure 69), qui dérive lui-même du tryptophane (lié au diméthylallyle pyrophosphate).



Noyau ergoline



Acide lysergique

Figure 69. Noyau de base des alcaloïdes indoliques de *Claviceps*

Dans la drogue sèche, on retrouve plutôt l'acide isolysergique (avec l'acide carboxylique en 8α), qui est dextrogyre et à faible activité pharmacologique ; dans la drogue fraîche, l'acide carboxylique est en 8β , ce qui rend la molécule lévogyre et à forte activité pharmacologique. Sa tendance à s'isomériser la rend fragile. Pour la production industrielle pharmaceutique, les étapes de conservation doivent être contrôlées afin de garantir la stabilité de l'acide lysergique.

Les principaux alcaloïdes dérivés de l'acide lysergique présents dans l'ergot vont essentiellement varier selon la nature du substituant placé en 8 à la place de l'acide carboxylique (figure 70). Ils sont représentés par :

- Les monoamides de l'acide lysergique ($\approx 20\%$ des alcaloïdes totaux), avec l'ergine et l'ergométrine. L'ergométrine agit sur l'endomètre en favorisant les contractions de l'utérus (une des premières indications thérapeutiques de cette drogue, pour avorter ou déclencher l'accouchement).
- Les alcaloïdes peptidiques ou ergopeptides ($\approx 80\%$ des alcaloïdes totaux). Les substituants en 8 de cette classe sont des peptides cycliques liés par une fonction amide, ce qui va apporter une grande diversité chimique. Toutes les molécules utilisées en thérapeutique (sauf l'ergométrine) vont dériver de ces ergopeptides. Selon les acides aminés qui substituent l'acide carboxylique de l'acide lysergique, on va avoir plusieurs familles : les ergotamines, ergoxines et ergotoxines (figure 70).

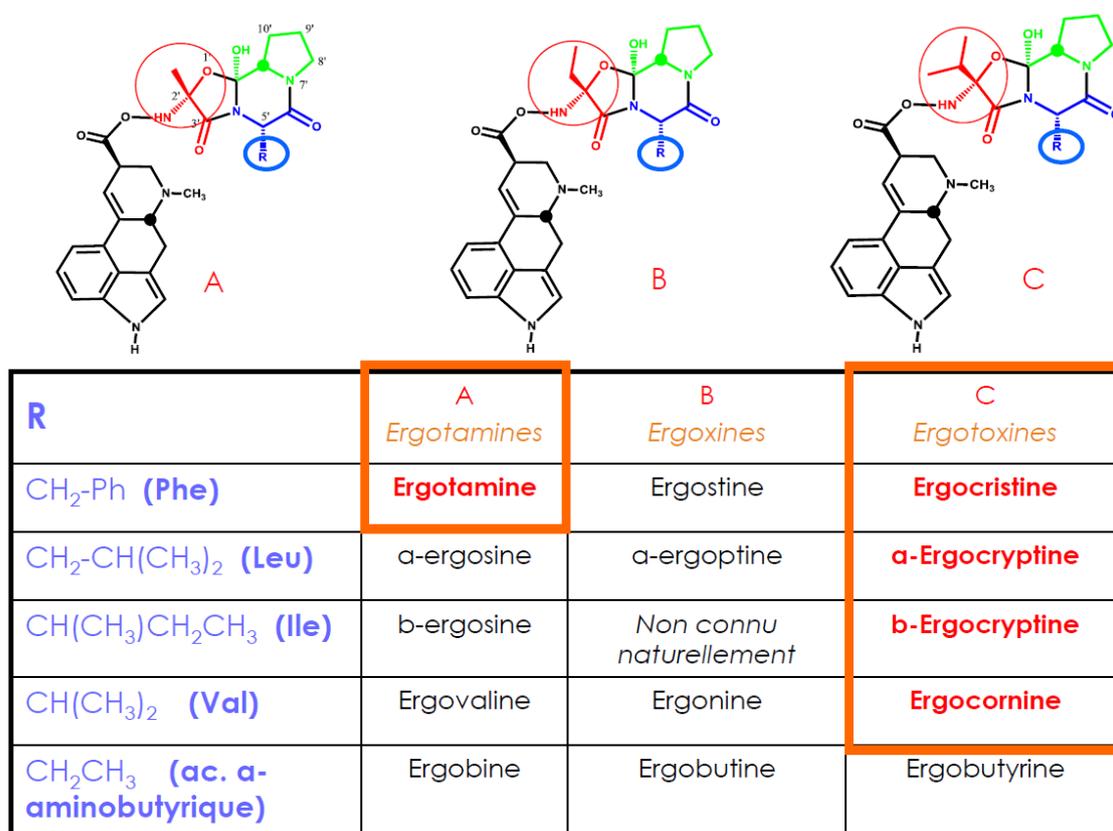


Figure 70. Les différentes classes d'ergopeptides et leur structure

2.2. Propriétés pharmacologiques

2.2.1. Analogie de structure avec les amines endogènes

Du fait de l'analogie de structure de l'acide lysergique avec les amines endogènes comme la NAD, la DA ou la 5HT, les ergopeptides vont présenter des effets pharmacologiques

complexes et variés en interagissant avec les neuromédiateurs impliqués. On peut noter des effets agonistes ou antagonistes dopaminergiques, adrénergiques et sérotoninergiques selon les composés, les doses ou les organes.

2.2.2. Indications thérapeutiques

L'analogie de structure avec ces neuromédiateurs va induire une grande complexité à cause des combinaisons d'effets pharmacologiques qu'elle provoque, parfois contradictoires. Les effets obtenus sont souvent différents de l'action thérapeutique recherchée. La diversité des effets et donc des effets indésirables a conduit un grand nombre de retrait d'AMM et la balance bénéfices/risques est souvent défavorable. Les associations médicamenteuses sont à surveiller à cause de la potentialisation des effets. Des cas d'ergotisme médicamenteux (accidents ischémiques périphériques) liés au non-respect des posologies ou à des personnes hypersensibles ont été recensés.

2.2.2.1. Obstétrique

L'ergométrine possède un effet agoniste α -adrénergique post-synaptique (essentiellement au niveau du myomètre), ce qui va avoir pour conséquence une action stimulante des fibres des muscles lisses de l'utérus (action uréotonique) et une vasoconstriction, d'où son utilisation en obstétrique au moment de l'accouchement et dans le traitement des hémorragies post-partum. La méthylelrgométrine (la forme hémi-synthétique méthylée de l'ergométrine) est commercialisée sous le nom Methergin® comme antihémorragique post-partum.

2.2.2.2. Antimigraineux

L'effet vasoconstricteur est exploité dans la prise en charge de la migraine, en traitement de fond ou de crise. En traitement de crise, l'ergotamine sous sa forme tartrate est commercialisée en association avec la caféine sous le nom Gynergène®. Dans le traitement de fond, deux molécules existent : le méthysergide (action anti-5HT) qui possède une balance bénéfice/risque défavorable, et la dihydroergotamine dont l'AMM a été suspendue par l'ANSM en 2013.

2.2.2.3. Antiparkinsonien

L'effet agoniste dopaminergique est exploité pour ses propriétés antiparkinsoniennes. Si on introduit un Brome en position 2, on obtient la bromocriptine (Parlodel®) qui est utilisée entre autre dans cette indication.

3. Découverte et potentiel thérapeutique

Dans cette partie, nous nous intéresserons seulement au dérivé d'hémisynthèse de l'acide lysergique, le diéthylamide de l'acide lysergique, le LSD (figure 71).

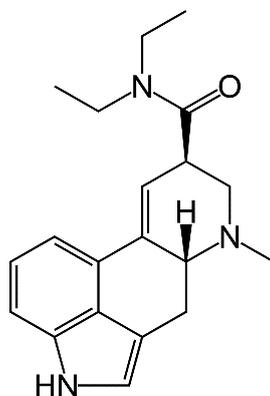


Figure 71. LSD (diéthylamide de l'acide lysergique)

Le LSD-25 (le 25^{ème} dérivé de l'acide lysergique) a été synthétisé pour la première fois par Albert Hofmann en 1938 alors qu'il faisait des recherches sur les propriétés thérapeutiques de l'ergot de seigle, notamment sur les effets stimulants ou analeptiques des dérivés de l'acide lysergique (86). Dans son livre *LSD, my problem child*, Albert Hofmann raconte que sa première expérience avec le LSD était involontaire. Alors qu'il travaillait sur ses dérivés de l'acide lysergique, il a été contaminé par la substance, probablement de manière transcutanée (86). Après avoir cru s'être fait empoisonner, il comprend que la substance sur laquelle il travaillait est en cause. Il dit dans son carnet de laboratoire qu'il ingéra volontairement le 16 avril 1943 (le lendemain) cette fois 250 µg de LSD-25 pour en tester les effets. Quarante minutes plus tard, il senti alors « des vertiges, un sentiment d'anxiété, des distorsions visuelles, des symptômes de paralysie et une envie de rire ». Il eut des effets psychédéliques si intenses en arrivant chez lui après un trajet retour en vélo qu'il dû s'allonger et appeler son médecin, et bu du lait comme antidote (86). Il dépose le brevet pour sa molécule en mars 1948 aux Etats-Unis et en avril en Suisse. Sandoz, le laboratoire pour lequel il travaillait à l'époque des faits considère cette molécule comme prometteuse.

Le LSD, toujours par son analogie de structure avec les amines endogènes, interagit avec le système dopaminergique et sérotoninergique, ainsi que sur le système glutamatergique. Les symptômes psychiques les plus souvent rapportés sont variés : une vision très colorée avec altération des formes, des couleurs et des sons, une déformation de la perception du temps

et de l'espace, une potentielle modification durable de la personnalité, et parfois des syndromes anxieux voire l'apparition d'un état psychotique.

Le potentiel thérapeutique du LSD est suspecté depuis longtemps dans certains troubles neuropsychiatriques. Dans son livre *État des lieux de la recherche sur les capacités thérapeutiques des « substances hallucinogènes » au 21^e siècle*, Christian Sueur commente les résultats de 3 études sur les effets à long terme des thérapies au LSD menées aux Pays-Bas (par le président de l'association des psychanalystes néerlandais Juan Bastiaans, par Timothy Leary et par Oscar Janiger) sur des rescapés des camps de concentration. Il dit que « ces études montrent l'intérêt indéniable à long terme de ces traitements pour une fraction significative des sujets traités, et l'absence quasi-totale d'effets secondaires indésirables [...] » (64). D'après Robin Carhart-Harris, un chercheur en neuro-imagerie fonctionnelle et fervent défenseur de la recherche sur les substances psychédéliques, avec le LSD, les « systèmes cérébraux deviennent moins ségrégués, et les différents réseaux commencent à se fondre les uns dans les autres. Globalement, le cerveau devient plus connecté, et il opère de manière plus flexible. Ce phénomène étant souvent accompagné d'intuitions nouvelles à propos de nous-même, de notre parcours, de nos relations avec les autres et avec le monde en général » (64).

Le LSD permettrait également, à travers les expériences psychiques que la substance peut induire, une meilleure appréhension de la mort. Cette propriété pourrait être mise à profit en soins palliatifs pour soulager certains patients anxieux en fin de vie.

Dans une étude en double aveugle visant à évaluer l'efficacité du LSD dans la dépression et l'anxiété liés à la fin de vie (Gasser et al, 2014), 12 patients ont reçu une dose de 200 µg de LSD contre placebo (le placebo était en réalité une microdose de 20 µg de LSD). Dans les conclusions, un nombre significatif de patients a annoncé une diminution de leur stress et de leur anxiété sur l'échelle de mesure spécialisée STAI (State-Trait Anxiety Inventory) (87).

De manière générale, la majorité des études existantes tendent vers les mêmes conclusions d'un potentiel thérapeutique du LSD dans la prise en charge de certains troubles neuropsychiatriques (anxiété, dépression, addictions...), mais le chemin vers une utilisation globale et maîtrisée du LSD thérapeutique est encore long. Étudier les changements du fonctionnement cérébral induit par les psychodysléptiques est une méthode qui fait déjà ses preuves dans les recherches sur le lien entre le cerveau et l'esprit, en analysant les phénomènes psychiques et leurs manifestations neurobiologiques.

E. Psilocybes

1. Origine et description

« Au royaume des champignons psychoactifs, il existe bien plus actif et bien plus sérieux que l'amanite (*Amanita muscaria*) : les psilocybes » (67). Ainsi commence la partie du livre *Plantes interdites* consacrée au dieu-champignon. L'utilisation de ces champignons remonte au moins à trois millénaires, les Aztèques associaient en effet ces organismes divinatoires au dieu Teonanacatl (67), parfois représenté sous forme mi-homme, mi-champignon. Les psilocybes sont un genre de petits champignons (figure 72) généralement isolés à chapeau brun en forme de cloche et surmonté d'un mamelon. Ils possèdent des fines lamelles étroites et brunes sur la face inférieure de leur cloche et leur chair est brune-rougeâtre avec des teintes bleutées, souvent caractéristique des espèces actives (88). Il a fallu attendre les années cinquante pour que ce champignon se fasse connaître en Occident (les Mazatèques, une tribu amérindienne les utilisait alors encore pour leur culte divinatoire). D'abord étudiés par Gordon Wasson et Roger Heim en 1953, c'est Albert Hofmann qui isole et décrit pour la première fois sa substance active principale, la psilocybine, à partir de *Psilocybe mexicana*. Quelques individus suffisent pour obtenir des effets pharmacologiques. A partir d'une quinzaine, on observe des effets psychédéliques avec sensation ébriété. Au-delà de 50, la toxicité est sévère et parfois mortelle.



Psilocybe semilanceata



Psilocybe tampanensis

Figure 72. Deux espèces de psilocybes (88)

2. Pharmacologie

2.1. Composition chimique

L'étude chimique du champignon a permis de mettre en évidence deux alcaloïdes psychoactifs majeurs (figure 73), également dérivés de la tryptamine : la psilocybine et la psilocine. D'autres alcaloïdes comme la baeocystine et la norbaeocystine sont également présents sous forme de trace.

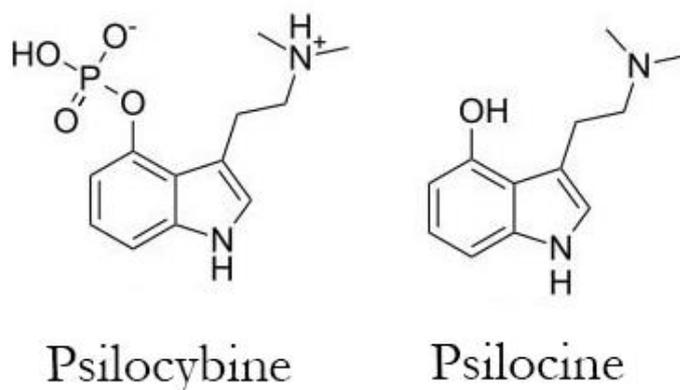


Figure 73. Les alcaloïdes des psilocybes

La psilocybine, ou 4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine (4-PO-DMT) est un alcaloïde indolique, sur lequel est substitué un radical acide phosphorique en 4. La psilocine est métabolisée à partir de la prodrogue psilocybine par ségrégation du groupe phosphoryloxy par les phosphatases alcalines du sclérote. Elle serait 1.4 fois plus efficace que la psilocybine (89). Ces substances proches de la DMT font partie des tryptamines hallucinogènes. D'autres genre de champignons comme les panéoles ou les conocybes contiennent aussi de la psilocybine.

2.2. Propriétés pharmacologiques

Les effets psychoactifs sont de la même nature que ceux des dérivés tryptaminiques mentionnés précédemment. C'est une fois de plus l'interaction agoniste avec les différents sous-types des récepteurs sérotoninergiques qui est responsable de l'activité psychodysléptique. La psilocybine peut provoquer des mélanges dans les perceptions sensorielles appelés synesthésies. Les hallucinations visuelles sont souvent extraordinairement colorées, de type fractales ou kaléidoscopiques (ce type de motif est d'ailleurs fréquemment retrouvé dans l'art mexicain, une manifestation de la consommation

de psilocybes). Des effets euphoriques et extatiques sont également souvent rapportés, ainsi que la faculté à accéder à une réflexion mentale accrue, introspective. Ces tryptamines auraient des effets inhibiteurs sur les processus cognitifs et affectifs des émotions négatives, probablement une conséquence de son effet sur l'amygdale, propriété intéressante en thérapeutique (90).

3. Potentiel thérapeutique

Psilocybine et LSD sont souvent étudiés ensemble au moment de caractériser le potentiel thérapeutiques de ces substances, car leurs propriétés sont très semblables. En plus des effets bénéfiques dans la dépression et l'anxiété (particulièrement efficaces dans le cas de pathologies graves ou invalidantes) (91) et la tendance à l'amélioration des attitudes et comportements prosociaux (92) qui sont aujourd'hui largement documentés, la psilocybine s'est révélée être une molécule spécialement efficace dans l'amélioration de la symptomatologie des troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Dans une étude (93), 9 patients souffrant de TOC sévères ont été recrutés. Après ingestion de psilocybine (à quatre posologies différentes), tous ont observés une diminution de leurs symptômes obsessionnels, quantifiée à une baisse de 50% du score symptomatique de départ (sur une échelle spécialisée, *la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*) chez 7 des 9 patients (et une baisse de 25% chez l'un des 2 autres), quelle que soit la dose administrée. L'amélioration de la symptomatologie s'est même maintenue plus de 24h pour la plupart, et pendant 6 mois pour un, après les 4 administrations. Pour tous, l'amélioration s'est manifestée après une courte période hallucinogène. Même si cette étude n'est qu'un essai de phase I, les résultats préliminaires sont particulièrement encourageants. Beaucoup d'espoir repose également sur les résultats de ces recherches, notamment du fait du quasi-vider thérapeutique qui demeure dans la prise en charge de ces symptômes (94).

F. Peyotl (*Lophophora williamsii*)

1. Origine et description

Lophophora williamsii, aussi appelé peyotl, est un cactus globuleux et mamelonné ne présentant pas d'épines mais des touffes poilues à fleurs rosées ou blanches (figure 74). Comme tous les Cactacées, c'est une plante riche en mucilages, qui en se gorgeant d'eau donnent cette forme boursouflée caractéristique de l'espèce. Ce cactus est souvent semi-enfoui, ne dépassant rarement de plus de quelques centimètres du sol, et sa croissance est lente (30 ans en moyenne pour arriver à taille adulte). Du fait de sa croissance lente et de la cueillette sauvage dont il est victime, le statut de ce cactus est « vulnérable » selon les critères de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN). Le peyotl serait consommé depuis plus de 7 000 ans en Amérique centrale (65). Considéré comme une plante divine par les Aztèques, il est encore utilisé chez plusieurs populations amérindiennes.

Chez les peuples qui l'ont adopté, une religion du peyotl s'est progressivement installée, reprenant la liturgie romaine mais remplaçant l'hostie par le peyotl. Cette mouvance religieuse a pris la forme d'une église, Nativa Americana (figure 75). Elle obtint d'ailleurs par dérogation le droit d'exercer son culte aux Etats-Unis par une loi de 1978, à l'instar d'autres mouvements religieux amérindiens. Le site officiel de cette église indique que l'usage religieux du peyotl ne sert pas à obtenir des visions, mais à « ouvrir les portes de la réalité, à montrer le chemin de la vérité authentique ». Ce mouvement regrouperait 250 000 fidèles.



Figure 74. *Lophophora williamsii* (95)

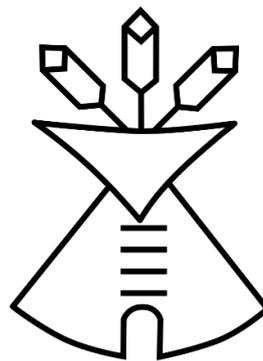


Figure 75. Symbole de la Native American Church (96)

2. Pharmacologie

2.1. Composition chimique

Le peyotl contient une vingtaine d'alcaloïdes de la famille des phényléthylamines (comme les catécholamines) et dont le plus abondant est la mescaline (figure 76), qui représente environ 30% des alcaloïdes totaux, et 0.4% (m/m) de la plante fraîche. Les autres alcaloïdes pharmacologiquement actifs sont la lophophorine (vasodilateur), l'anhalamine, l'anhalonidine, la peyotline et la peyotine qui ont des propriétés sédatives. Sa composition complexe peut expliquer la différence entre les effets ressentis après consommation de peyotl et ceux de la mescaline seule.

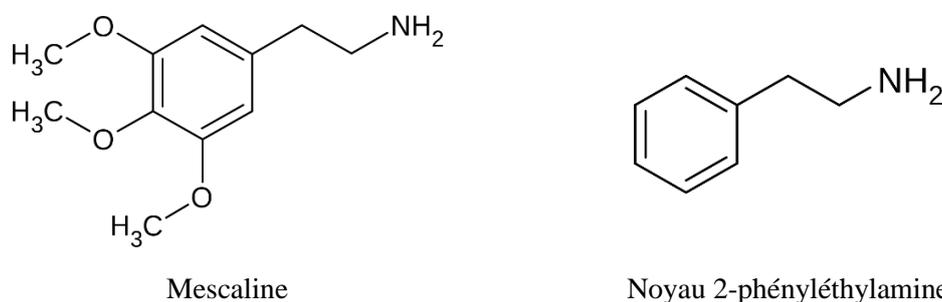


Figure 76. Mescaline et analogie de structure avec le noyau phényléthylamine

2.2. Propriétés pharmacologiques

Les effets psychiques du peyotl incluent euphorie, phosphènes (flashes de lumière) et autres hallucinations sensorielles type synesthésie, une vivacité psychosensorielle et psychomotrice. Le plus souvent, cette première phase de plénitude euphorique est suivie d'une phase de sédation pendant laquelle s'observent les symptômes hallucinogènes. Comme les autres hallucinogènes, c'est l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de la mescaline qui serait responsable de l'effet psychodysléptique, même si les raisons exactes pour laquelle l'activation de ces récepteurs résulte en un effet psychédélique reste méconnue. L'induction d'une libération en cascade de sérotonine plutôt que l'agonisme pourrait être une cause.

3. Potentiel thérapeutique

Le potentiel thérapeutique de la mescaline est moins évident et moins documenté que celui des drogues végétales précédentes. Une augmentation significative de l'activité cérébrale (en particulier de la zone frontale) a déjà été mise en évidence sur des sujets sous mescaline (97). Des études sont tout de même en cours.

IV. Dérives : les plantes en addictologie (83)

Les plantes psychotropes sont utilisées depuis très longtemps par les civilisations primaires, comme les Incas ou les Aztèques. A travers les couleurs, les formes et les structures kaléidoscopiques de leur artisanat et de leurs représentations artistiques, on retrouve la trace laissée par l'usage de ces plantes psychédéliques. Ces dernières étaient majoritairement consommées dans des buts rituels, religieux ou spirituels ; les psychostimulants eux, l'étaient pour se surpasser dans les tâches harassantes, échapper aux quotidiens difficiles. Le plus souvent, l'objectif est la recherche de sensations de bien être, de surassement intellectuel ou physique. Les composés actifs sur le psychisme sont des composés d'action intense et brève avec un retour à la réalité brutal. Ils créent l'accoutumance, car le sujet veut retrouver ces sensations de bien-être : c'est l'addiction. Dès lors, ces substances sont des drogues, dans le sens « stupéfiants ». La dépendance peut être physique, psychique, ou les deux. Les plantes sont à la base de l'alimentation et de la santé, mais elles sont également détournées de leur usage primaire, dans la majeure partie pour leurs propriétés récréatives, avec parfois de lourdes conséquences sur les individus mais également sociétale.

Cette ultime et brève partie sera consacrée à rappeler les dangers liés à la consommation de plantes psychotropes. Nous aborderons d'une part les risques toxicologiques liés à une consommation abusive, détournée et même culturelle, et d'autre part les conséquences sur la santé publique que cela engendre.

1. Risques toxicologiques

En France, les chiffres de la consommation de drogues naturelles ou d'origine naturelle interpellent. L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies réalise des statistiques de la consommation de drogues et des conséquences que cela entraîne (98).

On apprend notamment que 45% des adultes français ont expérimenté le cannabis, 11% sont des usagers actuels et 3% présentent une consommation problématique (dépendance), soit plus d'un million de personnes. Le cannabis ne présente pas de risques mortels en soi pour un individu car sa DL- 50, estimée à partir de la DL-50 du THC par voie orale obtenue chez des singes, se situerait aux alentours de 9 000 mg/kg, soit l'équivalent de la consommation inhalée de 12 600 joints contenant 50 mg de THC chacun. Cependant, conduire sous l'effet du cannabis multiplie par 1.7 le risque d'être responsable d'un accident de la route mortel, et par 29 en cas de consommation conjointe d'alcool et de cannabis ; et la consommation

régulière peut également être un frein non négligeable à la productivité, et peut amener à la consommation d'autres drogues. Les cannabinoïdes de synthèse, en outre, ont des effets beaucoup plus aléatoires et les complications sont plus fréquentes. Des cas de décès ont été recensés en Europe et dans le Monde (99).

Pour la cocaïne, la prévalence des adolescents expérimentateurs est passée de 0.9% en 2000 à 3.2% en 2014 (100). Les risques liés à l'usage sont multiples, autant lors de l'intoxication aiguë que lorsqu'elle est chronique : en plus de la possibilité de dépendance élevée et de mort par surdose, on note entre autres des complications cardiovasculaires (arythmies, syndrome coronarien) et psychiatriques (état maniaque, agressivité, risque suicidaire).

L'héroïne, composé d'hémisynthèse dérivé de la morphine, est consommée régulièrement par 0.2% de la population adulte, soit près de 150 000 personnes. Elle est responsable directement de 750 décès par an en moyenne. Aux Etats-Unis en 2006, 12% des 9-18 ans auraient déjà fait un mésusage d'opiacés dans l'année précédente (101); et en France, 10 millions d'individus ont bénéficié d'un remboursement de l'AM pour un médicament opioïde en 2015 (98). Les risques liés à l'addiction sont graves : les surdosages sont parfois mortels et les complications psychosociales sont majeures.

Ces 10 dernières années, les observatoires rapportent l'apparition de nouvelles substances psychoactives (NPS). Parmi ces NPS, les plus souvent mises en causes sont des dérivés synthétiques de la cathinone, comme la méphédrone. Ces amphétaminiques de synthèse sont particulièrement consommés dans le milieu festif gay échangiste. Les effets seraient de type amphétaminique (euphorisants, stimulants, entactogènes) proches de la MDMA, mais de plus courte durée. Dans son rapport sur les drogues de 2015, l'EMA indique que 9% des hospitalisations consécutives à un usage de drogue étaient liées à ces NPS (102).

Dans la pratique culturelle, les complications existent aussi. La consommation traditionnelle et masticatoire de khat (2 à 8 millions de consommateurs réguliers, notamment en Ethiopie et au Yemen) peut parfois représenter plus de la moitié du salaire mensuel (83), avec de lourdes conséquences pour les familles. De plus, les effets d'accoutumance tendent à une augmentation des quantités. L'usage chronique en Asie de la chique de Betel (200 millions de consommateurs), qui est riche en tannins et en N-nitrosamine corrode les gencives et déchausse les dents, et peut être à la base de cancers des voies digestives supérieures (fibroses submuqueuses).

Les psychédéliques sont, eux, peu mis en cause dans les accidents liés à un mésusage ou un usage récréatif. Des cas de psychose ont été rapportés néanmoins.

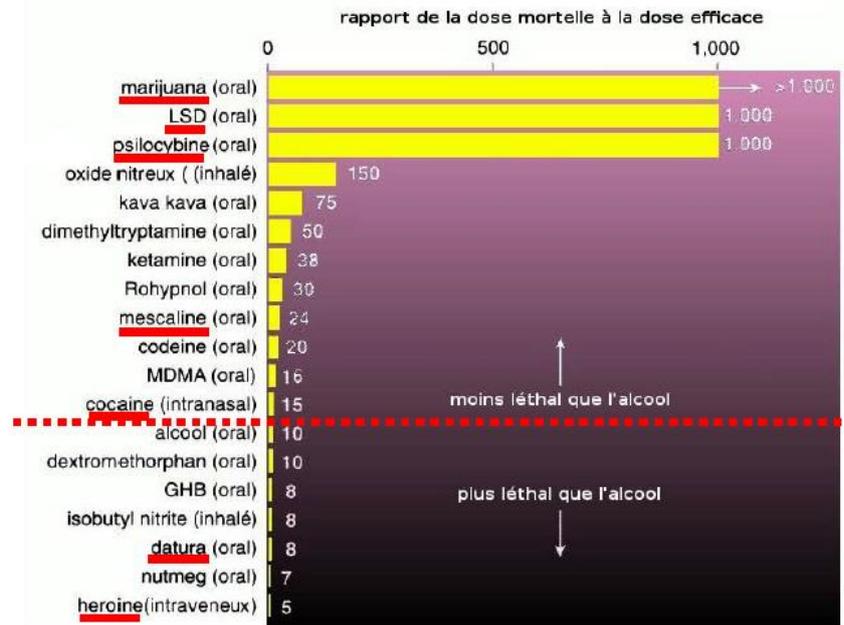


Figure 77. Classement des substances psychoactives (83)

Dans la figure précédente ont été classées les substances psychoactives par le rapport de la dose mortelle à la dose efficace. On voit que chacune peut conduire à une réaction fatale selon la susceptibilité individuelle. On voit également que beaucoup de drogues illicites sont en fait plus sûres que l'alcool.

2. Risques sur la santé publique : l'exemple du tabac

Les conséquences sur la santé publique concernent notamment les coûts sociaux, la perte de qualité de vie des usagers et de leur entourage, les dépenses de santé publique.

D'après un rapport de l'OFDT en 2015 (103), le coût social du tabac à lui seul serait de 120 milliards d'euros en France. Le nombre de décès attribuables au tabac était de 78 000 cette même année, soit 1 décès sur 7. On y apprend également que 85% des cancers du poumon, 73% des cancers des voies digestives supérieures, 33% des cancers du foie et 18% des AVC étaient directement attribuables au tabagisme actif en 2010. Cela représente une part considérable des dépenses de santé et contribue à diminuer le niveau sanitaire moyen. Selon l'OMS (104), le tabac tue jusqu'à la moitié de ceux qui en consomment, soit 8 millions chaque année, et 80% du 1.3 milliard de fumeurs du Monde vivent dans un pays à revenus faibles.

L'interdiction de la publicité en faveur du tabac, les taxes et l'augmentation du prix du paquet sont néanmoins efficaces dans la prévention de la consommation. Il a été calculé qu'une augmentation du prix de 10% faisait reculer la consommation d'environ 4% dans les pays à revenus élevés et 5% dans les pays à faibles revenus. Pour la marque la plus vendue en France, les ventes de cigarettes sont passées de 82 milliards d'unités en 2000, contre 35 milliards en 2020 (105).

La consommation de tabac reste très importante, mais la tendance à la baisse est encourageante. Pour les autres drogues, leurs score de préjudice personnel et sociétal est résumé sur la figure suivante (figure 78).

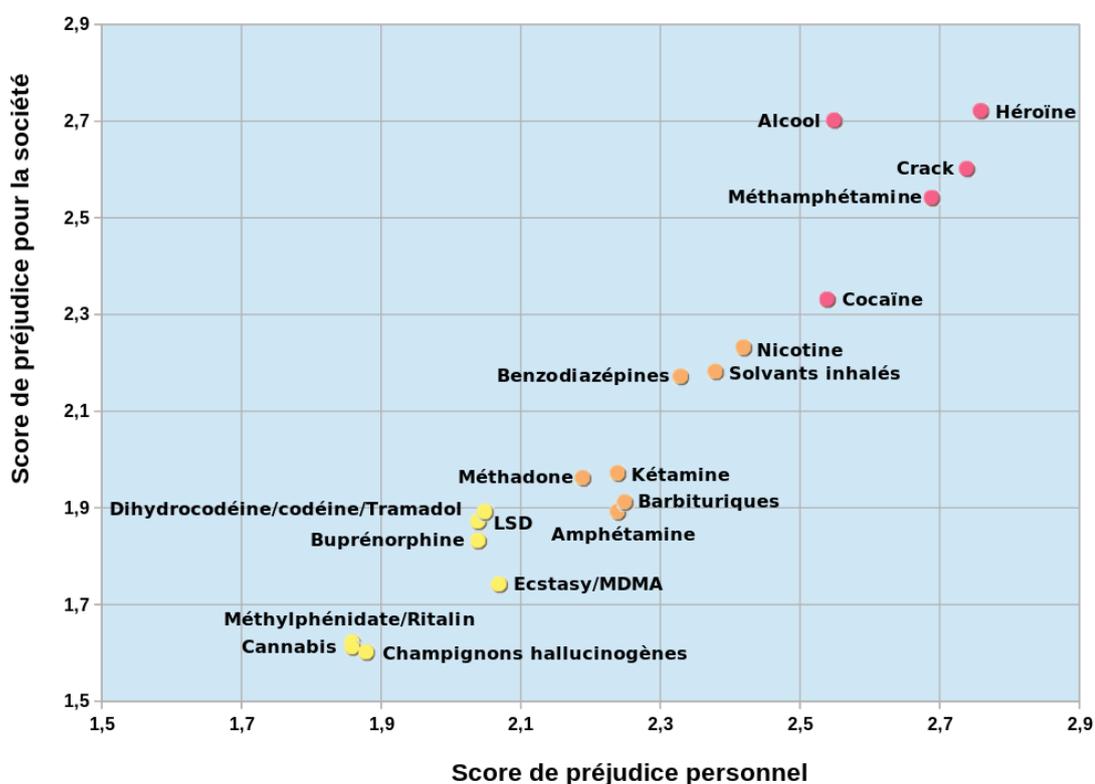


Figure 78. Préjudices liés à l'usage des drogues (106)

Sur la figure 79, on remarque que le cannabis et les champignons hallucinogènes sont les 2 drogues au score de préjudice sociétal le plus faible, et 2 des 3 au score de préjudice personnel le plus faible. L'alcool représente un préjudice sociétal semblable à celui de l'héroïne et un préjudice personnel du même ordre que la cocaïne, le crack ou la méthamphétamine. Repenser la législation sur le cannabis notamment pourrait apporter des solutions non seulement économiques, mais aussi de Santé Publique (en proposant un produit dont la qualité serait encadrée).

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR Mr **SOITEL Alexandre**

Face aux enjeux éthiques et écologiques décisifs auxquels nous faisons face, repenser sa manière de consommer et de se soigner représente un enjeu sociétal et sanitaire majeur. L'objectif de ce travail est de mettre en lumière certaines limites du système de soin actuel, notamment dans le domaine des troubles neuropsychiatriques, et d'essayer de proposer des solutions afin d'apporter une nouvelle manière d'appréhender sa santé, pour répondre aux problématiques de notre époque.

Dans un premier temps, nous avons fait un état des lieux de la diversité végétale et de la diversité de molécules phytochimiques associées. Puis nous avons fait l'inventaire des plantes et des molécules d'origine naturelle plus particulièrement actives sur le système nerveux, expliqué pourquoi elles sont efficaces et comment elles sont utilisées en thérapeutique actuellement.

Dans un second temps, nous avons mis en évidence les conséquences sanitaires et écologiques que représente la consommation mondiale de molécules chimiques : les rejets importants dans l'environnement de composés pharmacologiquement actifs s'intègrent à la biosphère et y exercent leur action, altérant ainsi les biotopes, ce qui est le cas des molécules utilisées en neuropsychiatrie, étant particulièrement lipophiles. Dans ce contexte, l'usage des plantes médicinales, en première intention de certaines affections courantes et légères, ou en adjuvant de traitements lourds ou de longue durée, voire en alternative dans les cas d'échecs thérapeutiques, permettrait de limiter en partie notre impact chimique environnemental.

Nous avons ensuite réalisé une synthèse bibliographique sur le potentiel thérapeutique de six drogues végétales psychodysléptiques de consommation ancestrale, et montré en quoi elles se révèlent prometteuses dans la prise en charge de certains troubles neuropsychiatriques. Par exemple, l'iboga, une plante chamanique d'Afrique utilisée dans les rites de passage s'est révélée intéressante dans l'accompagnement des comportements addictifs ; l'ayahuasca, un mélange de plantes enthéogènes sud-américaines a montré des effets bénéfiques sur la réduction des symptômes chez des individus dépressifs résistants aux traitements classiques, de même qu'une amélioration de l'estime de soi et du bien-être. Le LSD, un dérivé d'alcaloïdes de l'ergot de seigle, s'est montré prometteur dans la prise en

charge de l'anxiété chronique ou des syndromes de stress post traumatiques ; la psilocybine, un alcaloïde extrait d'un champignon, a montré une efficacité dans la réduction des symptômes des troubles obsessionnels compulsifs.

Ces molécules psychodysleptiques stimulent la plasticité cérébrale et la neurogénèse : associées à l'imagerie cérébrale fonctionnelle, elles représentent des outils pour mieux comprendre les processus cérébraux complexes comme la conscience, les émotions ou la mobilisation des souvenirs.

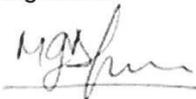
Enfin, nous avons expliqué pourquoi les plantes sont mises en cause en addictologie, comment lutter contre la banalisation de la consommation des plantes psychotropes et pourquoi il est primordial que leur usage reste encadré.

La prise en charge médicamenteuse des troubles neuropsychiatriques, n'a pas connu d'innovations majeures ces dernières décennies et peine à répondre complètement aux besoins des patients à l'heure actuelle. Le potentiel des drogues végétales psychodysleptiques dans la prise en charge neuropsychiatrique est connu depuis longtemps mais il bénéficie aujourd'hui d'intérêts et de fonds pour des études plus poussées à vocation thérapeutique. Les recherches et les expérimentations se démocratisent et l'intérêt que suscitent ces substances semble justifié. L'avancée de la connaissance sur les neurosciences dans l'exploration du psychique et la manière dont les psychodysleptiques stimulent la plasticité et la perfusion cérébrale y sont probablement pour beaucoup. La mondialisation aussi, car elle a permis aux pharmacopées traditionnelles de se diffuser, en devenant les nouveaux usages à la mode. La médecine d'aujourd'hui ne peut plus se permettre de dissocier le corps de l'esprit ; la psychiatrie, en première ligne dans l'étude de l'esprit, aurait besoin d'un renouveau de son arsenal thérapeutique ; le potentiel pharmacologique de ces substances et l'intérêt grandissant qu'elles suscitent nous laisse à penser qu'elles pourraient être à l'origine des futurs médicaments utilisés pour la prise en charge des troubles neuropsychiatriques.

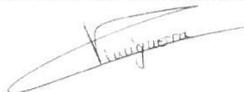
Le Président de la thèse,
Nom : DIJOUX-FRANCA M-G

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 04/03/2021
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

Bibliographie

1. Scott AC, Glasspool IJ. The diversification of Paleozoic fire systems and fluctuations in atmospheric oxygen concentration. *Proc Natl Acad Sci*. 18 juill 2006;103(29):10861-5.
2. Evolution plantes.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: http://smbcn.free.fr/articles/articles_pdf_07/Evolution%20plantes.pdf
3. Jaume Pellicer et al, Genome Size Diversity and Its Impact on the Evolution of Land Plants, *Genes* 2018, 9(2), 88.
4. State of the World's Plants and Fungi 2020. Kew Royal Botanic Gardens; p. 100.
5. 20 chiffres stupéfiants sur les plantes [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/nature-environnement/plantes-et-vegetaux/20-chiffres-stupefiants-sur-les-plantes_102646
6. Comités Français de la Pharmacopée - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Appel-a-candidatures-Comites-Francais-de-la-Pharmacopee/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Appel-a-candidatures-Comites-Francais-de-la-Pharmacopee/(offset)/0)
7. Les plantes médicinales de la Pharmacopée française [Internet]. Société Française d'Ethnopharmacologie. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ethnopharmacologia.org/definition/les-pharmacopees-du-monde/les-plantes-pharmacopee-francaise/>
8. Les pharmacopées du monde [Internet]. Société Française d'Ethnopharmacologie. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ethnopharmacologia.org/definition/les-pharmacopees-du-monde/>
9. OMS | Médecine traditionnelle: définitions [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/
10. Chlorophylle et hémoglobine [Internet]. L'Herbier d'Habren. 2018 [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://lherbierdhabren.jimdofree.com/2018/04/11/chlorophylle-et-h%C3%A9moglobine/>
11. Plante carnivore. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Plante_carnivore&oldid=176235849
12. Mancuso S, Viola A. L'intelligence des plantes. Albin-Michel. 240 p.
13. Michalet S. Le métabolisme secondaire, cours de Pharmacognosie, FGSP2 (ISPB).
14. Juglone — WikiPhyto [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Juglone>
15. Wink M. Functions and biotechnology of plant secondary metabolites. 2010. (Annual plant review; vol. 39).
16. Dijoux-Franca M-G. Les alcaloïdes, cours de Pharmacognosie, FGSP2 (ISPB).
17. Velentzis LS, Cantwell MM, Cardwell C, Keshtgar MR, Leathem AJ, Woodside JV. Lignans and breast cancer risk in pre- and post-menopausal women: meta-analyses of observational studies. *Br J Cancer*. 5 mai 2009;100(9):1492-8.
18. Acétylcholine – Métabolisme – Pharmacorama [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-cholinergique/acetylcholine-metabolisme/>
19. acetylcholine.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://sites.uclouvain.be/facm2/dessy/acetylcholine.pdf>

20. Dijoux-Franca, M-G. Drogues végétales actives sur le SNA. Cours de Pharmacognosie, FGSP2 (ISPB).
21. MOREL J-M. Traité pratique de phytothérapie. Grancher. 619 p.
22. Galantamine (Reminyl^o ou autre) - un médicament à écarter des soins [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/202/1841/56000/0/PositionDetails.aspx>
23. Wen-Xia H, Zhong-Wen H, Min J, Han Z, Wei-Ze L, Li-Bin Y, et al. Five novel and highly efficient endophytic fungi isolated from *Huperzia serrata* expressing huperzine A for the treatment of Alzheimer's disease. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1 nov 2020;104(21):9159-77.
24. Belladone — WikiPhyto [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Belladone>
25. Stramoine — WikiPhyto [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Stramoine>
26. Jusquiame noire — WikiPhyto [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: http://www.wikiphyto.org/wiki/Jusquiame_noire
27. Comment prévenir et traiter le mal des transports ? [Internet]. VIDAL. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/douane-resultats-2019.pdf> [Internet]. [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.douane.gouv.fr/sites/default/files/uploads/files/douane/resultats/douane-resultats-2019.pdf>
28. Landry Y, Gies J-P, Sick E, Niederhoffer N. Pharmacologie, des cibles à la thérapeutique. 4ème. DUNOD; 2019.
29. Ephedras — WikiPhyto [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Ephedras>
30. <https://seronet.info/breve/de-la-morphine-sans-pavot-une-avancee-medicale-uniquement-71769> [Internet]. Seronet. 2015 [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://seronet.info/breve/de-la-morphine-sans-pavot-une-avancee-medicale-uniquement-71769>
31. En France, 12 000 hectares de pavot cultivés. *Le Monde.fr* [Internet]. 9 sept 2013 [cité 30 nov 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/09/09/en-france-12-000-hectares-de-pavot-cultives_3473574_1650684.html
32. Millepertuis — WikiPhyto [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Millepertuis>
33. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2005;(2):CD000448.
34. Vorbach EU, Arnoldt KH, Hübner WD. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry*. sept 1997;30 Suppl 2:81-5.
35. Kava. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Kava&oldid=180341801>
36. docThom. Ticket modérateur / Tiers payant - Encyclopédie médicale [Internet]. Vocabulaire médical. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/091-ticket-moderateur-tiers-payant>
37. Que pèse l'homéopathie dans le marché du médicament en France ? *Le Monde.fr* [Internet]. 22 mai 2018 [cité 1 déc 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2018/05/22/que-pese-l-homeopathie-dans-le-marche-du-medicament-en-france_5302760_4355770.html
38. Les chiffres clés de l'homéopathie en France [Internet]. Boiron. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/soigner-sans-nuire/les-chiffres-cles-de-lhomeopathie-en-france>
39. Sarlat G. Dépenses et recettes de l'assurance maladie, mythes et réalités. *Trib Sante*. 2004;no 4(3):51-69.

41. Le Doliprane parmi les médicaments les plus coûteux pour la Sécu [Internet]. LExpress.fr. 2017 [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/le-doliprane-parmi-les-medicaments-les-plus-couteux-pour-la-secu_1964518.html
42. BATINE (B.), BATINE (B.), KESSLER (V.), PATRIS (S.), DESCAMPS (V.), CASALINO (E.), et al. Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital : Enquête un jour donné. Iatrogénie Médicamenteuse À Hôp Enq Un Jour Donné. 2003;
43. Chittaro C. Effets indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisations : étude descriptive dans une unité de soins de néphrologie au CHU de Grenoble. :68.
44. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 - Rapport final. :206.
45. French retail market of antidiabetic drugs in 2016 - data.gouv.fr [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: [/fr/reuses/french-retail-market-of-antidiabetic-drugs-in-2016/](https://data.gouv.fr/fr/reuses/french-retail-market-of-antidiabetic-drugs-in-2016/)
46. Mise en garde sur l'utilisation de la pioglitazone en traitement chronique chez les patients diabétiques (Actos®, Competact®) - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Mise-en-garde-sur-l-utilisation-de-la-pioglitazone-en-traitement-chronique-chez-les-patients-diabetiques-Actos-R-Competact-R-Communiqué>
47. ameli.fr - Prévalence [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>
48. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. *Quest Déconomie Santé*. 2014;(204):8.
49. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
50. Marché mondial [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
51. Masemola DP, Nxumalo EN, Nyoni H, Nkambule T, Mamba BB, Msagati TAM. The occurrence and exposure risk assessment of psychoactive drug residues and metabolites in aquatic environment. *J Pharm Biomed Anal*. janv 2020;178:112944.
52. Grabicova K, Grabic R, Fedorova G, Fick J, Cerveny D, Kolarova J, et al. Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream. *Water Res*. nov 2017;124:654-62.
53. SPF. La consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2009-2019. Synthèse préliminaire des indicateurs disponibles sous Géodes [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: [/import/la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2009-2019-synthese-preliminaire-des-indicateurs-disponibles-sous-geodes](https://www.spsf.fr/import/la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2009-2019-synthese-preliminaire-des-indicateurs-disponibles-sous-geodes)
54. Médicaments et environnement : Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie - Médiaterre [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.mediaterre.org/scientifiques/actu,20081113105112.html>
55. L'atlas de la viande [Internet]. ALIMENTERRE. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.alimenterre.org/l-atlas-de-la-viande>
56. Grabicova K, Grabic R, Fedorova G, Fick J, Cerveny D, Kolarova J, et al. Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream. *Water Res*. nov 2017;124:654-62.
57. Whitlock SE, Pereira MG, Shore RF, Lane J, Arnold KE. Environmentally relevant exposure to an antidepressant alters courtship behaviours in a songbird. *Chemosphere*. nov 2018;211:17-24.

58. Bláha M, Grabicova K, Shaliutina O, Kubec J, Randák T, Zlabek V, et al. Foraging behaviour of top predators mediated by pollution of psychoactive pharmaceuticals and effects on ecosystem stability. *Sci Total Environ*. 20 avr 2019;662:655-61.
59. Barry MJ. Fluoxetine inhibits predator avoidance behavior in tadpoles. *Toxicol Environ Chem*. 21 avr 2014;96(4):641-9.
60. Martin JM, Saaristo M, Bertram MG, Lewis PJ, Coggan TL, Clarke BO, et al. The psychoactive pollutant fluoxetine compromises antipredator behaviour in fish. *Environ Pollut*. 1 mars 2017;222:592-9.
61. Geffard A. L'impact des médicaments sur l'environnement étudié dans des rivières artificielles [Internet]. *The Conversation*. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <http://theconversation.com/limpact-des-medicaments-sur-lenvironnement-etudie-dans-des-rivieres-artificielles-150976>
62. Boidin B, Lesaffre L. L'accès des pays pauvres aux médicaments et la propriété intellectuelle : quel apport des partenariats multiacteurs ? *Rev Int Droit Econ*. 2010;t.XXIV(3):325-50.
63. Psyllium — WikiPhyto [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Psyllium>
64. Sueur C. État des lieux de la recherche sur les capacités thérapeutiques des « substances hallucinogènes » au 21e siècle. *Psychotropes*. 2017;23(3):125.
65. Schultes RE, Hofmann A, Rätsch C. *Plants of the gods: their sacred, healing, and hallucinogenic powers*. Rev. and expanded ed. Rochester, Vt: Healing Arts Press; 2001. 208 p.
66. Iboga — WikiPhyto [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Iboga>
67. Groult J-M. *Plantes interdites, une histoire des plantes politiquement incorrectes*. ULMER; 2010. 223 p.
68. L'iboga, une racine aux pouvoirs hallucinants. *Le Monde.fr* [Internet]. 29 nov 2012 [cité 7 janv 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2012/11/29/une-racine-aux-pouvoirs-hallucinants_1798071_1650684.html
69. Les pharmacopées traditionnelles - Ép. 1/4 - De la plante au médicament [Internet]. *France Culture*. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.franceculture.fr/emissions/lld-la-serie-documentaire/de-la-plante-au-medicament-14-les-pharmacopees-traditionnelles-0>
70. Chanvre indien — WikiPhyto [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: http://www.wikiphyto.org/wiki/Chanvre_indien
71. Cannabinoïde. In: *Wikipédia* [Internet]. 2020 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabino%C3%AFde&oldid=176920577>
72. Zaheer S, Kumar D, Khan MT, Giyanwani PR, Kiran F. Epilepsy and Cannabis: A Literature Review. *Cureus* [Internet]. 10 sept 2018 [cité 11 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/14699-epilepsy-and-cannabis-a-literature-review>
73. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. juin 2014;55(6):791-802.
74. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. *Seizure*. 1 févr 2020;75:18-22.
75. Potiron J. *Ayahuasca : traditions et dérives d'une boisson psychotrope amazonienne* [These d'exercice Doctorat de Pharmacie]. 2013.
76. Ayahuasca. In: *Wikipédia* [Internet]. 2021 [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ayahuasca&oldid=179746374>

77. N-Méthyltryptamine. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=N-M%C3%A9thyltryptamine&oldid=175441914>
78. Morales-García JA, de la Fuente Revenga M, Alonso-Gil S, Rodríguez-Franco MI, Feilding A, Perez-Castillo A, et al. The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Sci Rep*. déc 2017;7(1):5309.
79. dos Santos RG, Hallak JEC. Ayahuasca, an ancient substance with traditional and contemporary use in neuropsychiatry and neuroscience. *Epilepsy Behav*. juin 2019;106300.
80. Diméthyltryptamine. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dim%C3%A9thyltryptamine&oldid=177502624>
81. Futura. Bufoténine [Internet]. Futura. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-bufotenine-4812/>
82. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, de la Fuente Revenga M, et al. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Res Bull*. sept 2016;126:89-101.
83. Dijoux-Franca, M-G. Drogues végétales actives sur le SNC. Cours de Pharmacognosie, FGSP2 (ISPB).
84. LE MAL DES ARDENTS: L'ERGOTISME, DES MILLIONS DE MORTS - CHAMPIGNONS PASSION [Internet]. 2009 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <http://mycologia34.canalblog.com/archives/2009/07/07/14324216.html>
85. Le Moyen Âge dévoré par le feu de Saint-Antoine [Internet]. Histoire et Civilisations.com. 2020 [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.histoire-et-civilisations.com/thematiques/moyen-age/le-moyen-age-devore-par-le-feu-de-saint-antoine-69545.php>
86. Hofmann A. LSD, my problem child. MAPS; 2005.
87. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(7):513-20.
88. Psilocybe — WikiPhyto [Internet]. [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Psilocybe>
89. Psilocine. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Psilocine&oldid=173326597>
90. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, et al. Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry*. 15 oct 2015;78(8):572-81.
91. Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. févr 2020;284:112749.
92. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, Jesse R, MacLean KA, et al. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol (Oxf)*. janv 2018;32(1):49-69.
93. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 15 nov 2006;67(11):1735-40.
94. Psilocybine et TOC – Dr Alain Bottéro [Internet]. [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.alainbottero.fr/psilocybine-et-toc/>

95. Peyotl. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Peyotl&oldid=177665568>
96. Native American Church. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Native_American_Church&oldid=175539366
97. Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Griffiths RR. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacol Ther.* mai 2019;197:83-102.
98. Michot I. Drogues, chiffres clés. OFDT; 2019 p. 8.
99. Brewer TL, Collins M. A review of clinical manifestations in adolescent and young adults after use of synthetic cannabinoids. *J Spec Pediatr Nurs.* 2014;19(2):119-26.
100. Jeanne G, Purper-Ouakil D, Rigole H, Franc N. Nouveaux styles de consommation de produits psychoactifs chez les adolescents en France. *L'Encéphale.* août 2017;43(4):346-53.
101. Boyd CJ, McCabe SE, Cranford JA, Young A. Adolescents' Motivations to Abuse Prescription Medications. *Pediatrics.* 1 déc 2006;118(6):2472-80.
102. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Rapport européen sur les drogues 2015: tendances et évolutions. [Internet]. LU: Publications Office; 2015 [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/16223>
103. Kopp P. Le coût social des drogues en France. :75.
104. Tabac [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
105. OFDT. Tableau de bord du TABAC. <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/tableau-de-bord-tabac/>.
106. Drogue. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Drogue&oldid=179123635>

SOITEL Alexandre

Drogues végétales et molécules d'origine naturelle dans la prise en charge neuropsychiatrique, actualités et dérives.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2021

RESUME

Face aux enjeux éthiques et écologiques décisifs auxquels nous faisons face, repenser sa manière de consommer et de se soigner représente un enjeu sociétal et sanitaire majeur.

Le fort potentiel prophylactique et thérapeutique de la phytothérapie n'est plus à prouver : par leur diversité chimique, leur efficacité et leur relative sécurité, les plantes médicinales sont un atout majeur de l'offre de soin disponible, malheureusement sous-exploité. Mises à disposition de façon plus systématique et en première intention, au moins dans les troubles mineurs du quotidien, de même qu'en adjuvant des traitements longs ou lourds, elles auraient comme conséquences de réduire considérablement les dépenses de santé, la pollution pharmaceutique et les effets indésirables médicamenteux ; associées à une alimentation et un mode de vie sains, il serait possible de maintenir la population dans un état sanitaire satisfaisant.

Au cours de ce travail, nous avons réalisé une synthèse bibliographique sur le potentiel thérapeutique de 6 drogues végétales psychodysléptiques de consommation ancestrale, et montré pourquoi elles se révèlent aujourd'hui prometteuses dans la prise en charge de certains troubles neuropsychiatriques. Par exemple, l'Iboga, une plante chamanique d'Afrique utilisée dans les rites de passage s'est révélée particulièrement intéressante dans l'accompagnement des comportements addictifs ; l'ayahuasca, un mélange de plantes enthéogènes sud-américaines a montré des effets bénéfiques sur la réduction des symptômes chez des individus dépressifs résistants aux traitements classiques, de même qu'une amélioration de l'estime de soi et du bien-être. Le LSD, dérivé de l'ergot de seigle, s'est montré prometteur dans la prise en charge de l'anxiété chronique ou des syndromes de stress post traumatiques. La psilocybine, un alcaloïde extrait d'un champignon, a montré une efficacité remarquable dans la réduction des symptômes des troubles obsessionnels compulsifs.

Ces molécules psychodysléptiques stimulent la plasticité cérébrale et la neurogénèse, leurs usages encadrés, en association avec des traitements conventionnels, permettraient donc de réduire la consommation médicamenteuse des patients. De plus, couplées à l'imagerie cérébrale fonctionnelle, ces molécules représentent également de bons outils pour mieux comprendre les processus cérébraux complexes comme la conscience, les émotions ou la mobilisation des souvenirs.

MOTS CLES

Drogues végétales
Psychodysléptiques
Neuropsychiatrie

JURY

Mme Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA, Professeure (Pr)
Mr Serge MICHALET, Maître de Conférence Universitaire (MCU)
Mr David CHAFFAUT, Pharmacien industriel

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 10 mars 2021