الجمهورية الجزائرية الديموقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Ferhat Abbas Sétif 1 جامعة فرحات عباس سطيف 1

Université Ferhat Abbas Sétif 1

Département de Biochimie

N°……/SNV/2026

Mémoire

Présenté par

Abboud Salsabil

Pour l'obtention du diplôme de

Master

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

Etude ethnobotanique de certaines plantes toxiques Employées dans la production des médicaments

Soutenue publiquement le 04 / 06 / 2026

Devant le Jury:

Président : Dr. Boudoukha Chahra — **MCA UFA Sétif 1**

Directeur: Dr. Adimi Leila Zade — **MCA UFA Sétif 1**

Examinateur: Dr. Rahmani Imene — **MHU UFA Sétif 1**

Année Universitaire : 2025-2026

ملخص

تستكشف هذه الوثيقة بعمق المفارقة التي تقضي بأن السمية والقدرة العلاجية للنباتات ليسا متضادين بل لا ينفصلان، كوجهين لحقيقة دوائية واحدة، فقط الجرعة والانتقائية هما القادران على تحويل سم قاتل إلى دواء أساسي، ينقسم العمل إلى جزأين متكاملين: الأول ينشئ إطارا نظريا متينا، والثاني يوضح ذلك من خلال دراسات مفصلة لنباتات رمزية واستبيان لدى جمهور متخصص.

السمية النباتية ليست صفة ثابتة أو جوهرية، بل هي نتيجة تفاعلات معقدة بين عوامل خاصة بالنبات (تنوع وراثي، مرحلة تطور، توزع غير متجانس للسموم في الأعضاء)، وعوامل بيئية (تربة، إجهاد مناخي، موسم)، وعوامل مرتبطة بالتحضير (معالجة حرارية، طريق التعرض، مذيب الاستخلاص)، وعوامل خاصة بالعائل (عمر، وزن، تعدد أشكال جيني، حالة فسيولوجية)، تصنف الوثيقة بعد ذلك العائلات الكيميائية الكبرى للمواد السامة (قلويدات، غليكوزيدات، تربينات...) مع شرح مفصل لآليات عملها الجزيئية ومظاهرها السريرية (قلبية، عصبية، كبدية...)، موضحا كيف تتداخل هذه الجزيئات مع العمليات الحيوية الأساسية.

تتبع الوثيقة التطور التاريخي من الاستخدامات التجريبية القديمة وصولا إلى التكنولوجيا الحيوية الحديثة، مرورا باكتشافات كبرى: عزل المورفين (سرتورنر، 1804)، والديجيتالين (ناتيفيل، 1844)، والكورار في التخدير، والخواص المضادة للسرطان في نبات الفينكا (البرونك) من مدغشقر... اليوم تستخدم السموم النباتية شديدة القوة كـ "رؤوس حربية" علاجية ضمن مترافقات الأجسام المضادة، تشمل الفوائد العلاجية علم الأورام (فينكريستين، باكليتاكسيل)، وأمراض القلب (ديجيتاليات)، والأعصاب (غالانتامين، كورارات)، وأمراض الروماتيزم (كولشيسين)، لكن هذه القوة ترافقها فهرس علاجي ضيق جدًا، وتأثيرات جانبية نظامية شديدة، وتحديات كبرى في التقييس ومراقبة الجودة.

يعرض الجزء الثاني الإطار التنظيمي الصارم الذي يشمل منظمة الصحة العالمية، ودساتير الأدوية، وهيئة الأدوية الأوروبية، والوكالة الوطنية للسلامة الدوائية، واتفاقيةCITES . ترتكز معايير الجودة على ثلاث ركائز: التحقق النباتي الدقيق، وتقييس المواد الفعالة بالمعايرة، ومراقبة النقاوة (معادن ثقيلة، مبيدات، ملوثات ميكروبية). تقدم الأساليب التحليلية الحديثةHPLC ، GC-MS، الرنين المغناطيسي النووي... كأدوات لا غنى عنها لضمان السلامة، ويكملها تقييم سمّي قبل سريري شامل ويقظة دوائية نشطة بعد التسويق...

توضح عدة نباتات هذه المفاهيم بشكل ملموس: الديجيتال الأرجواني (قصور القلب بتثبيط مضخة الصوديوم/بوتاسيوم)، البيلادونا (قلويدات تروبان مضادة للمستقبلات المسكارينية)، الطقسوس (باكليتاكسيل ودوسيتاكسيل المضادين للسرطان)، الخشخاش المنوم (مسكنات أفيونية مع خطر الإدمان)، الخروع (ازدواجية قصوى بين سم الريسين وزيت الخروع الملين أو المضاد للفطريات)، القراص اللاسع (مدر للبول، مضاد التهاب، فعال في تضخم البروستاتا الحميد)، الدفلى (كاردينوليدات تدرس لخواصها المضادة للسرطان)، والحنظل (كوكوربيتاسينات سامة للخلايا ومضادة للسكري بهامش أمان ضيق جدا)...

بينما كشف استبيان أُجري على 37 مشاركا (غالبيتهم من النساء الشابات ذوات المستوى الدراسي العالي) عن إجماع شبه كامل (97.3٪) حول إمكانية استخدام النباتات السامة كأدوية، مع اعتراف 81.1٪ من المستجوبين بالجرعة كعامل السمية الرئيسي، ومع ذلك، يظهر ما يقرب من 40٪ جهلا بمفهوم "الهامش العلاجي"، وتقييم سلامة الأدوية المشتقة يظل منقسما (51.3٪ فقط يعتبرونها آمنة جدا أو إلى حد ما)، الطلب بالإجماع (100٪) هو لمزيد من التكوين للمهنيين الصحيين وتعزيز البحث العلمي.

في النهاية يؤكد هذا العمل ليس فقط الدور الذي لا يمكن الاستغناء عنه للنباتات السامة كمصدر للأدوية، بل أيضا الضرورة الملحة لمواصلة الجهود في مجال التنظيم والتثقيف والبحث، الإبحار بين القوة المخيفة لهذه المواد وإمكانها العلاجي الثمين يتطلب مقاربة صارمة ومنظومية ويقظة دائمة.

الكلمات المفتاحية: النباتات السامة / الأدوية / مفارقة السم/الدواء / الجرعة / الهامش العلاجي / القلويدات / دراسة نباتية وصفية (مونوغراف) / اليقظة الدوائية

Résumé (Français):

Ce document explore en profondeur le paradoxe selon lequel la toxicité et l'activité curative des plantes ne sont pas opposées mais indissociables, comme deux faces d'une même réalité pharmacologique. Seuls la dose et la sélectivité permettent de transformer un poison mortel en médicament essentiel. L'ouvrage, divisé en deux parties complémentaires, établit d'abord un cadre théorique scientifique, toxicologique et réglementaire, puis l'illustre par des monographies de plantes emblématiques et une enquête auprès d'un public spécialisé.

La toxicité d'une plante n'est ni fixe ni intrinsèque : elle résulte d'interactions complexes entre des facteurs propres à la plante (variabilité génétique, stade de développement, répartition des toxines), environnementaux (sol, stress climatique, saison), liés à la préparation (traitement thermique, voie d'exposition, solvant) et à l'hôte (âge, poids, génétique, état physiologique). L'ouvrage classe ensuite les grandes familles de substances toxiques (alcaloïdes, hétérosides, terpènes, …) en détaillant leurs mécanismes moléculaires d'action et leurs manifestations cliniques (cardiaques, neurologiques, hépatiques, etc.), montrant comment ces molécules interfèrent avec les processus vitaux fondamentaux.

Le document retrace l'évolution historique depuis les usages empiriques antiques jusqu'aux biotechnologies modernes, jalonnée par l'isolement de la morphine (Sertürner, 1804), de la digitaline (Nativelle, 1844), du curare en anesthésie, ou encore des propriétés anticancéreuses de la pervenche de Madagascar. Aujourd'hui, les toxines végétales trop puissantes sont utilisées comme « ogives » dans des immunoconjugués (anticorps-médicaments). Leurs intérêts thérapeutiques couvrent l'oncologie (vincristine, paclitaxel), la cardiologie (digitaliques), la neurologie (galantamine, curares) et la rhumatologie (colchicine), mais cette puissance s'accompagne d'un index thérapeutique étroit, d'effets indésirables sévères et de défis majeurs de standardisation.

La seconde partie expose le cadre réglementaire strict impliquant l'OMS, les pharmacopées, l'EMA, l'ANSM et la convention CITES. Les normes de qualité reposent sur trois piliers : authentification botanique, standardisation par titrage, et contrôle de pureté (métaux lourds, pesticides, contaminants microbiens). Les méthodes analytiques modernes (HPLC, GC-MS, spectrophotométrie, RMN) garantissent la sécurité, complétées par une évaluation préclinique de la toxicité et une pharmacovigilance active après commercialisation.

Huit plantes illustrent concrètement ces concepts : la Digitale pourpre (insuffisance cardiaque par inhibition de la pompe Na+/K+-ATPase), la Belladone (alcaloïdes tropaniques antimuscariniques), l'If (paclitaxel et docétaxel anticancéreux), le Pavot somnifère (analgésiques opioïdes, risques de dépendance), le Ricin (dualité extrême entre la ricine toxique et l'huile laxative ou antifongique), l'Ortie (diurétique, anti-inflammatoire, actif dans l'hypertrophie bénigne de la prostate), le Laurier-rose (cardénolides étudiés pour leurs propriétés anticancéreuses), et la Coloquinte (cucurbitacines cytotoxiques et antidiabétiques à marge de sécurité très étroite).

Un questionnaire administré à 37 répondants (majoritairement jeunes femmes de haut niveau d'étude) révèle un consensus quasi-unanime (97,3 %) sur l'utilisation possible de plantes toxiques comme médicaments, la dose étant reconnue comme principal facteur de toxicité par 81,1 % des sondés. Cependant, près de 40 % ignorent le concept de « marge thérapeutique », et l'évaluation de la sécurité des médicaments dérivés reste partagée (51,3 % les jugent sûrs). La demande est unanime (100 %) pour davantage de formation des professionnels de santé et pour un renforcement de la recherche.

Ce travail confirme non seulement le rôle irremplaçable des plantes toxiques comme source de médicaments, mais aussi la nécessité impérieuse de poursuivre les efforts en matière de régulation, d'éducation et de recherche. Naviguer entre la redoutable puissance de ces substances et leur précieux potentiel curatif exige une approche rigoureuse, systémique et constamment vigilante.

Mots clés : Plantes toxiques /Médicaments / Paradoxe poison/remède /Dose /Index thérapeutique / Alcaloïdes / Pharmacovigilance / Monographie botanique

Abstract

This document explores in depth the paradox according to which the toxicity and curative activity of plants are not opposed but inseparable, like two sides of the same pharmacological reality. Only dose and selectivity can transform a deadly poison into an essential medicine. The work, divided into two complementary parts, first establishes a scientific, toxicological, and regulatory theoretical framework, then illustrates it through monographs of emblematic plants and a survey of a specialized audience.

Plant toxicity is neither fixed nor intrinsic: it results from complex interactions between factors specific to the plant (genetic variability, developmental stage, distribution of toxins), environmental factors (soil, climatic stress, season), preparation factors (heat treatment, route of exposure, solvent), and host factors (age, weight, genetics, physiological state). The work then classifies the main families of toxic substances (alkaloids, heterosides, terpenes,…) detailing their molecular mechanisms of action and clinical manifestations (cardiac, neurological, hepatic, etc.), showing how these molecules interfere with fundamental vital processes.

The document traces the historical evolution from empirical ancient uses to modern biotechnologies, marked by the isolation of morphine (Sertürner, 1804), digitalin (Nativelle, 1844), curare in anesthesia, or the anticancer properties of the Madagascar periwinkle. Today, overly potent plant toxins are used as "warheads" in immunoconjugates (antibody-drug conjugates). Their therapeutic benefits cover oncology (vincristine, paclitaxel), cardiology (digitalis compounds), neurology (galantamine, curares), and rheumatology (colchicine), but this power comes with a narrow therapeutic index, severe adverse effects, and major standardization challenges.

The second part presents the strict regulatory framework involving the WHO, pharmacopoeias, the EMA, ANSM, and the CITES convention. Quality standards rest on three pillars: botanical authentication, standardization by assay, and purity control (heavy metals, pesticides, microbial contaminants). Modern analytical methods (HPLC, GC-MS, atomic absorption spectrophotometry, NMR) ensure safety, complemented by preclinical toxicity assessment and active pharmacovigilance after marketing.

Eight plants concretely illustrate these concepts: Purple Foxglove (heart failure via Na+/K+-ATPase inhibition), Belladonna (tropane alkaloids, antimuscarinic), Yew (paclitaxel and docetaxel anticancer agents), Opium Poppy (opioid analgesics, dependence risks), Castor Bean (extreme duality between toxic ricin and laxative or antifungal oil), Stinging Nettle (diuretic, anti-inflammatory, active in benign prostatic hyperplasia), Oleander (cardenolides studied for anticancer properties), and Bitter Apple (cytotoxic and antidiabetic cucurbitacins with a very narrow safety margin).

A questionnaire administered to 37 respondents (mostly young, highly educated women) reveals near-unanimous consensus (97.3%) on the potential use of toxic plants as medicines, with dose recognized as the main toxicity factor by 81.1% of respondents. However, nearly 40% are unaware of the concept of "therapeutic margin," and the safety assessment of derived drugs remains divided (51.3% consider them safe). The demand is unanimous (100%) for more training of health professionals and for strengthened research.

In the endv this work not only confirms the irreplaceable role of toxic plants as a source of medicines but also the urgent need to continue efforts in regulation, education, and research. Navigating between the formidable power of these substances and their precious curative potential requires a rigorous, systemic, and constantly vigilant approach.

Key words: Toxic plants /Drugs / Poison/Remedy paradox/ Dose / therapeutic index / Alkaloids / Botanical monograph / Pharmacovigilance

Sommaire:

Remerciement

Dédicace

Résumé (Arabe, Français, Anglais,)

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des images

Introduction……..…….……..1

Partie théorique : Base scientifique.....3

Chapitre1: Concepts fondamentaux…….....3

1. l'étude ethnobotanique…….....3

2. l'enquête……...……..…….……..5

3. la phytothérapie……..……..7

Chapitre 2 : Généralités sur les plantes toxiques…….……...11

1.1 Définition et concepts de toxicité ……....…...11

1.2 Facteurs influençant la toxicité…….....12

1.3 Classification des substances toxiques végétales…….....14

1.4 Mécanismes de toxicité et manifestations cliniques……....17

Chapitre 3 : Rôle des plantes toxiques en pharmacologie moderne……...20

2.1 Historique (de l'Antiquité à l'époque contemporaine)……..…20

2.2 Plantes toxiques comme base pour la découverte de médicaments……..…21

2.3 Intérêts thérapeutiques (oncologie, cardiologie, neurologie, etc.)……....22

2.4 Risques et limites ……...…….…24

Chapitre 4 : Les activités biologiques des plantes……..…26

3.1 Activité anti-inflammatoire……..……26

3.2 Activité antioxydante……...…….……30

3.3 Activité antifongique……...…….…….....36

3.4 Activité anticancéreuse…….……....40

3.5 Activité analgésique……45

3.6 Activité antipaludique……51

3.7 Activité cardiotonique……57

3.8 Activité anticholinestérasique……62

Chapitre 5 : Réglementation et contrôle qualité……69

4.1 Organismes de régulation (OMS, EMA, ANSM, CITES)……69

4.2 Normes de qualité (authentification, standardisation, pureté)……70

4.3 Méthodes analytiques (HPLC, GC-MS, SAA/ICP-MS, RMN, NIR)……71

4.4 Sécurisation et contrôle toxicologique ……72

Chapitre 6 : Plantes toxiques à l'étude pour leurs applications médicales potentielles……74

5.1 Digitale pourpre (*Digitalis purpurea*)……74

5.2 Belladone (*Atropa belladonna*)……80

5.3 If commun (*Taxus baccata*)……85

5.4 Pavot somnifère (*Papaver somniferum*)……92

5.5 Ricin commun (*Ricinus communis*)……99

5.6 Grande ortie (*Urtica dioica*)……106

5.7 Euphorbe de Guyon (*Euphorbia guyoniana*)……113

5.8 Laurier-rose (*Nerium oleander*)……117

5.9 Coloquinte (*Citrullus colocynthis*)……124

Partie pratique : Enquête ……129

Chapitre 1 : Matériels et méthodes …… 129

Chapitre2: résultats et discussion……133

Conclusion……144

Références bibliographiques……146

Annexes……169

Introduction:

Depuis l'aube de l'humanité, les plantes ont constitué à la fois une source de vie et un instrument de mort. Utilisées pour se nourrir, se soigner ou éliminer un ennemi, elles incarnent cette dualité fondamentale que la science moderne tente aujourd'hui de décrypter et de maîtriser. Au cœur de cette ambivalence se niche un paradoxe fascinant : comment une substance capable de tuer peut-elle, dans des conditions différentes, devenir un agent thérapeutique essentiel ? Ce questionnement, bien loin d'être une simple curiosité historique, se révèle être la clé de voûte de la pharmacologie moderne. Il nous invite à dépasser la dichotomie simpliste entre poison et remède pour embrasser une vision plus nuancée, où la dose et la sélectivité deviennent les véritables arbitres de l'effet biologique.

L'importance de cette question est considérable, tant sur le plan scientifique que sociétal (Newman & Cragg, 2020). Aujourd'hui encore, plus de la moitié des médicaments modernes trouvent leur origine dans le monde naturel, et les plantes toxiques, souvent redoutées, représentent un réservoir de molécules d'une puissance et d'une spécificité inégalées. Des alcaloïdes du pavot aux hétérosides de la digitale, en passant par les taxanes de l'if, ces végétaux ont offert à la médecine des outils irremplaçables pour lutter contre la douleur, l'insuffisance cardiaque ou le cancer. Pourtant, cette force thérapeutique a un prix : un index thérapeutique souvent très étroit, une toxicité potentielle redoutable, et des défis majeurs de standardisation et de contrôle. (Bruneton, 2016).

Cette dichotomie apparente entre dangerosité et efficacité est au cœur de notre travail. Si le principe paracelsien « Seule la dose fait le poison » est largement accepté, il occulte une réalité plus complexe. La transformation d'un poison végétal en médicament ne relève pas seulement de la dilution, mais d'un processus rigoureux de domestication moléculaire (Wink, 2015), impliquant l'extraction, la purification, la modification chimique, et un cadre réglementaire des plus stricts. Le défi contemporain est donc de comprendre et de gérer cette frontière mouvante, non seulement dans les laboratoires, mais aussi dans l'esprit des professionnels de santé et du public. (IANOR, 2020).

C'est précisément cette tension entre un potentiel thérapeutique immense et un risque réel, entre une connaissance théorique et une perception empirique, que nous avons choisi d'explorer. Notre étude se donne pour objectif de dépasser l'approche descriptive pour analyser comment ce paradoxe est non seulement un fondement scientifique, mais aussi un enjeu de santé publique et de formation. Pour ce faire, nous avons structuré notre travail autour de trois hypothèses principales : d'abord, que la dose et la sélectivité, et non la nature de la molécule, définissent la valeur thérapeutique ; ensuite, qu'il existe un décalage significatif entre la connaissance académique des risques et la perception ou les pratiques quotidiennes ; enfin, que les plantes toxiques, précisément en raison de leur haute affinité pour des cibles biologiques, constituent un vivier d'une richesse exceptionnelle pour la médecine future.

La première partie de ce mémoire sera consacrée à l'établissement d'un cadre scientifique et toxicologique solide, explorant la définition de la toxicité, les mécanismes d'action des principales familles chimiques, et la frontière parfois ténue entre effet létal et effet curatif. Nous y détaillerons également le cadre réglementaire rigoureux qui encadre l'utilisation de ces substances. La seconde partie, plus concrète, s'appuiera sur l'analyse d'un questionnaire administré à un public spécialisé. Cette enquête de terrain vise à évaluer les connaissances réelles, les perceptions et les attentes de ceux qui sont, ou seront, en première ligne : professionnels de santé et étudiants. (Klaassen, 2018).

Elle nous permettra de confronter la théorie à la pratique, d'identifier les lacunes éventuelles et de formuler des recommandations pour une approche plus éclairée et sécurisée de ces plantes au potentiel redoutable et précieux. Ainsi, loin de s'opposer, le poison et le remède apparaîtront comme les deux

faces d'un même continuum pharmacologique, dont la maîtrise représente l'un des plus beaux succès, et l'un des plus grands défis, de la médecine moderne. (Wink, 2015) (Schilter & al., 2003)

L'utilisation des plantes toxiques en médecine se situe au carrefour de la pharmacologie, de la sécurité et de l'ethnobotanique. Si la science a réussi à isoler des médicaments essentiels à partir de végétaux dangereux (comme la morphine issue de l'opium), un décalage persiste entre leur potentiel thérapeutique réel et la manière dont ils sont perçus par les professionnels de santé.

L'industrie pharmaceutique étudie précisément ces toxines au niveau moléculaire pour traiter des maladies graves, tandis que certaines plantes restent utilisées de façon traditionnelle, souvent sans évaluation rigoureuse de leurs bénéfices et risques.

Cette étude se concentre sur la transformation de substances toxiques en médicaments essentiels. Elle cherche à comprendre comment ce processus s'opère et à évaluer la perception actuelle de ce paradoxe… Plusieurs questions en découlent :

- Quels processus biochimiques transforment un effet mortel en effet curatif ?

- Existe-t-il un écart entre le risque réel des plantes et la confiance excessive du public envers les remèdes dits "naturels" ?

- La réglementation actuelle protège-t-elle suffisamment les patients face à des produits dont la dose thérapeutique est proche de la dose toxique ?

Pour aborder ce problème, nous avons élaboré trois hypothèses clés, que nous allons examiner à travers notre analyse de la littérature et notre étude sur le terrain.

Première n°1: La dose et la sélectivité définissent la valeur thérapeutique. Nous partons du principe que l'intérêt médical d'une plante toxique ne tient pas à la nature de la molécule elle-même. Il dépend surtout de la façon dont on contrôle sa concentration et sa cible biologique. La toxicité serait donc une activité pharmacologique trop forte, que l'on peut maîtriser par des techniques comme l'extraction, la synthèse ou la vectorisation.

Hypothèse n°2 : Une ignorance courante des dangers des plantes toxiques est supposée. En dépit de leur danger réel, ces plantes paraissent souvent bénignes au public en raison de leur origine naturelle. Les étudiants et les professionnels de la santé semblent mieux connaître les risques en théorie, mais cette connaissance influence peu leurs conseils ou leur travail au quotidien.

Hypothèse n°3: les plantes toxiques représentent une source intéressante pour la médicine future. Nous supposons que les molécules issues de ces plantes (alcaloïdes, glycosides, toxalbumines) présentent des structures chimiques plus aptes à créer de nouveaux médicaments. pour traiter les maladies complexes (cancer, Alzheimer, résistances bactériennes) que les plantes médicinales classiques, précisément à cause de leur haute affinité avec les récepteurs cellulaires humains.

La présente étude vise à démontrer que la dose et la sélectivité sont les véritables déterminants de la valeur thérapeutique d'une substance toxique, au-delà de sa nature intrinsèque , et aussi poue evaluer l'écart entre les connaissances théoriques des professionnels de santé et étudiants sur le paradoxe poison/remède et leur perception réelle des risques liés aux plantes toxiques… et en fin , pour confirmer le potentiel des plantes toxiques comme source privilégiée et inexploitée pour le développement de nouveaux médicaments, face aux défis sanitaires actuels (cancer, résistances, maladies neurodégénératives).