



HAL
open science

Le pavot de Californie (*Eschscholtzia californica* cham.): caractéristiques, propriétés et utilisations d'une plante médicinale

Esther Demir

► **To cite this version:**

Esther Demir. Le pavot de Californie (*Eschscholtzia californica* cham.): caractéristiques, propriétés et utilisations d'une plante médicinale. Sciences pharmaceutiques. 2019. <hal-03297912>

HAL Id: hal-03297912

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297912v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 17 juin 2019, sur un sujet dédié à :

**LE PAVOT DE CALIFORNIE (ESCHSCHOLTZIA
CALIFORNICA CHAM.) : CARACTERISTIQUES,
PROPRIETES ET UTILISATIONS D'UNE PLANTE
MEDICINALE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Esther DEMIR

née le 21 novembre 1991 à LAXOU (54)

Membres du Jury

Président : Mme Emmanuelle BENOIT, Maître de conférences en Communication
à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Directeur : Mme Marie-Paule HASENFRATZ-SAUDER, Maître de conférences en Botanique et
Mycologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Pr. Luc FERRARI, Professeur en Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Dr. Jean Claude SONNTAG, Docteur en Pharmacie à Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référent dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain MARSURA
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section
 CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale

Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

<i>ENSEIGNANTS (suite)</i>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

****Disciplines du Conseil National des Universités :***

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma présidente du jury,

Madame Emmanuelle BENOIT, Maître de conférences en Communication à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse.

Je suis reconnaissante des enseignements en communication que vous m'avez dispensé et qui m'aident dans mon métier de tous les jours.

A ma directrice de thèse,

Madame Marie-Paule HASENFRATZ-SAUDER, Maître de conférences en Botanique et Mycologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse.

Je vous suis reconnaissante pour vos conseils, votre disponibilité et votre patience.

Je vous remercie également pour vos enseignements qui m'ont fait découvrir la botanique et la mycologie pour lesquelles j'ai aujourd'hui beaucoup d'intérêt.

A mes juges,

Monsieur Jean-Claude SONNTAG, Docteur en Pharmacie à Nancy.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury.

Je vous suis reconnaissante pour le partage de vos précieuses connaissances et expériences en phytothérapie ainsi que vos conseils lors du DU phytothérapie aromathérapie de la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Je souhaite également vous remercier de votre accueil au sein de votre pharmacie lors de mes stages de 3ème et de 4ème année.

Monsieur Luc FERRARI, Professeur en Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je suis reconnaissante des enseignements en toxicologie que vous avez partagé tout au long de mes études ainsi que lors du DU phytothérapie aromathérapie de la Faculté de Pharmacie de Nancy.

A mes parents,

Merci pour tout ce que vous m'avez donné et tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour votre amour, votre confiance et votre soutien absolus.

Merci maman pour m'avoir transmis ta force, ta patience et ta détermination. Merci d'avoir toujours été là et de m'avoir tout donné.

Merci papa pour la confiance que tu as en moi quoi que j'entreprenne, pour ta bienveillance et ton grand cœur.

A ma sœur Selen,

Merci d'avoir été mon rayon de soleil pendant toutes ces années et d'avoir eut la chance de partager tant de choses ensemble.

A mon frère Sami,

Merci pour ton éternel soutien, pour avoir veillé sur moi et pour tout ces moments de rigolade.

A mes grands-parents,

Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné. Je pense fort à vous et je sais que vous veillerez toujours sur moi.

A Nico,

Merci d'être à mes côtés à chaque instant, de me faire rire et de me redonner confiance en moi quand j'en ai besoin. Merci pour ton soutien sans faille et pour ton sourire.

A mes amies : Amélie, Audrey, Claire, Djemila, Floriane, Lucie, Madeline et Virginie.

Merci pour tous ces moments inoubliables passés à vos côtés. J'ai passé de très belles années de fac de pharma grâce à nos magnifiques rencontres. Vous êtes toutes formidables ne changez rien.

SOMMAIRE

Introduction	7
Partie I : Caractéristiques	9
I. Découverte.....	11
II. Classification	13
1. La classification APG	13
2. Classification d' <i>Eschscholtzia californica</i>	15
III. Description botanique	17
1. Description générale des <i>Papaveraceae</i>	17
2. Description botanique d' <i>Eschscholtzia californica</i>	22
IV. Composition chimique.....	27
1. Les alcaloïdes	27
2. Les hétérosides cyanogénétiques	39
3. Les hétérosides flavoniques	41
4. Les acides organiques	43
5. Les caroténoïdes.....	44
Partie II : Propriétés	45
I. Propriétés pharmacologiques.....	47
1. Propriétés pharmacologiques des alcaloïdes présents chez <i>E.californica</i>	47
2. Propriétés pharmacologiques du pavot de Californie.....	48
II. Mécanismes d'action	51
1. Le système gabaergique	51
2. Action sur le site de liaison aux benzodiazépines.....	58
3. Intervention de la (S)-Réticuline dans les propriétés neurosédatives d' <i>Eschscholtzia californica</i>	62
III. Toxicité	67
Partie III : Utilisations	69
I. Utilisations et indications	71
1. Utilisations traditionnelles	71

2. Indications actuelles	71
3. Conseils associés	72
II. Formes pharmaceutiques, Posologies et Associations thérapeutiques.....	73
1. Formes pharmaceutiques.....	73
2. Posologies	74
3. Associations thérapeutiques.....	76
Conclusion.....	79
Bibliographie	81
Annexes	87

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Extrait de la classification APG IV.....	14
Figure 2 : Feuille simple	17
Figure 3 : Feuilles alternes	17
Figure 4 : Schéma d'une fleur.....	18
Figure 5 : Formation des fleurs dans une cyme	18
Figure 6 : Formation des fleurs dans une grappe	18
Figure 7 : Ovaire supère.....	19
Figure 8 : Symétrie radiale chez une fleur actinomorphe	20
Figure 9 : Diagramme floral des Papavéracées	20
Figure 10 : Capsule et Silique.....	21
Figure 11 : Composition d'une graine de dicotylédone	21
Figure 12 : Coupe de tige cannelée.....	22
Figure 13 : Feuilles de <i>E.californica</i>	22
Figure 14 : Floraison de <i>E.californica</i>	23
Figure 15 : Etamines de <i>E.californica</i>	23
Figure 16 : Schémas d'un ovaire supère et d'un ovaire semi-infère.....	24
Figure 17 : Capsules de <i>E.californica</i>	24
Figure 18 : Diagramme floral du genre <i>Eschscholzia</i>	25
Figure 19 : Diagramme floral de <i>E.californica</i>	25
Figure 20 : Capsules et graines d' <i>Eschscholtzia californica</i>	25
Figure 21 : Planche de <i>Eschscholtzia californica</i>	26
Figure 22 : Exemples d'hétérocycles de base des alcaloïdes	28
Figure 23 : Unité isoprène	28
Figure 24 : Molécules de colchicine et de caféine.....	28
Figure 25 : Acides aminés et origine des principaux hétérocycles des alcaloïdes.....	30
Figure 26 : Groupement phénoxy	32
Figure 27 : Molécule de californidine	32
Figure 28 : Molécule d'eschscholtzidine	32
Figure 29 : Origine des benzophénanthridines	33
Figure 30 : Structure de la glaucine	34
Figure 31 : Chromatogrammes de <i>Eschscholtzia californica</i>	35
Figure 32 : Principales structures dérivées de la benzyltétrahydroisoquinoléine.....	36
Figure 33 : Principales structures dérivées de la benzyltétrahydroisoquinoléine (suite)	37

Figure 34 : Biosynthèse des hétérosides cyanogènes	39
Figure 35 : Molécule de triglochinine	40
Figure 36 : Structure de base des hétérosides flavoniques : 2-phénylchromane	41
Figure 37 : Le cycle de Krebs	43
Figure 38 : Acide gamma-aminobutyrique	51
Figure 39 : Métabolisme du GABA	53
Figure 40 : Participation des cellules gliales au métabolisme du GABA.....	54
Figure 41 : Cycle d'activation des protéines G	56
Figure 42 : Benzodiazépines 1-4 et 1-5	58
Figure 43 : Mécanisme d'action des benzodiazépines	59
Figure 44 : Molécule de morphine	62
Figure 45 : Biosynthèse de la morphine à partir de la (S)-réticuline	65

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification d' <i>Eschscholzia californica</i> Cham.	15
Tableau 2 : Posologies selon la forme galénique d' <i>Eschscholtzia californica</i>	74
Tableau 3 : Associations thérapeutiques possibles avec <i>E.californica</i>	76
Tableau 4 : Classification structurale des alcaloïdes	87
Tableau 5 : Classification biosynthétique des alcaloïdes vrais.....	88
Tableau 6 : Classification biosynthétiques des proto- et des pseudo-alcaloïdes	89
Tableau 7 : Classification des hétérosides flavoniques.....	90
Tableau 8 : Les benzodiazépines	91

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Adénylate Cyclase

ACTH : *AdrenoCorticoTrophic Hormone* ou adrenocorticotrophine

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

APG : *Angiosperm Phylogeny Group*

ATP : Adénosine TriPhosphate

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CYP450 : Cytochrome P 450

FSH : Hormone FolliculoStimulante

GABA : Acide Gamma-AminoButyrique

GABA-T: Acide Gamma-AminoButyrique Transférèse

GAD : Glutamate-Décarboxylase

GDP : Guanosine DiPhosphate

GTP : Guanosine TriPhosphate

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance

LH : Hormone Lutéinisante

NMT : N-MéthyllauroTétanine

PKA : Protéine Kinase AMPc dépendante

SNC : Système Nerveux Central

INTRODUCTION

Il existe dans le règne végétal de nombreuses grandes familles de plantes. La famille des Papavéracées est une famille botanique regroupant 24 genres et 250 espèces. Le nom de la famille des Papavéracées vient du genre *Papaver* qui regroupe les pavots. Ce nom de pavot a pour origine le mot "papa" qui signifie bouillie en celtique : le suc de la plante était mélangé à la bouillie des enfants pour les faire dormir (1). Certains de ses représentants, tels que le coquelicot et le pavot à opium, sont largement connus et utilisés, que ce soit au niveau thérapeutique ou en tant que plante d'ornement.

Les Papavéracées, ou *Papaveraceae* en latin, sont en grande majorité des plantes herbacées vivaces dont le fruit est une capsule produisant du "lait" ou latex. Parmi ses représentants, le pavot de Californie (*Eschscholzia* ou *Eschscholtzia californica*), présente un intérêt tout particulier en phytothérapie. Il fait d'ailleurs partie de la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement inscrites à la Pharmacopée française.

Le travail présenté traite le sujet suivant : "Le pavot de Californie (*Eschscholtzia californica* Cham.) : caractéristiques, propriétés et utilisations d'une plante médicinale".

Nous allons aborder dans une première partie les caractéristiques d'*Eschscholtzia californica* avec l'histoire de sa découverte, sa classification phylogénétique, sa description botanique pour finir par sa composition en substances actives.

La seconde partie traitera de ses propriétés pharmacologiques, des mécanismes d'action de ses substances actives et enfin de sa toxicité.

La troisième et dernière partie sera dédiée aux utilisations traditionnelles, aux indications actuelles et aux posologies du pavot de Californie ainsi qu'aux différentes associations utilisées en phytothérapie.

PARTIE I :

CARACTERISTIQUES

I. DECOUVERTE

La découverte du pavot de Californie s'est faite au cours d'un voyage scientifique, par Adelbert von Chamisso, né Louis Charles Adélaïde de Chamissot de Boncourt, un poète, écrivain et botaniste franco-allemand. Ce voyage autour du monde s'est déroulé de 1815 à 1818 à bord du Rurik, un vaisseau russe sous le commandement de Otto von Kotzebue, explorateur et navigateur germano-balte faisant partie de la marine impériale russe.

En 1821 Chamisso publie son journal scientifique concernant ce voyage sous le titre *Tagebuch* (journal en allemand) et dans lequel apparait la première description du pavot d'Amérique (2).

Le pavot de Californie a été nommé *Eschscholtzia californica* par Chamisso en l'honneur de son ami Johann Friedrich von Eschscholtz, un médecin, botaniste et naturaliste allemand faisant partie du voyage en tant que médecin de bord. C'est ce pavot qui donnera son nom au genre botanique *Eschscholzia* auquel il appartient (3).

II. CLASSIFICATION

Le pavot de Californie est classé, comme toutes les plantes à fleurs, selon la classification APG.

1. LA CLASSIFICATION APG

La classification APG est la classification botanique actuelle des angiospermes ou plantes à fleurs. Il s'agit d'une classification phylogénétique, c'est-à-dire que les végétaux sont classés selon leurs relations de parenté grâce à des techniques d'analyses moléculaires et cladistiques. Un clade, ou branche, est un ensemble d'individus présentant un ou plusieurs caractères communs.

Cette classification est basée sur les travaux réalisés par l'*Angiosperm Phylogeny Group*, un groupe de botanistes travaillant sur la phylogénétique végétale.

La première version de la classification APG a été publiée en 1998. Aujourd'hui, on utilise la classification APG IV parue en 2016. Il existe également un site internet *l'Angiosperm Phylogeny Website* où l'on peut consulter les dernières mises à jour de cette classification (4–6).

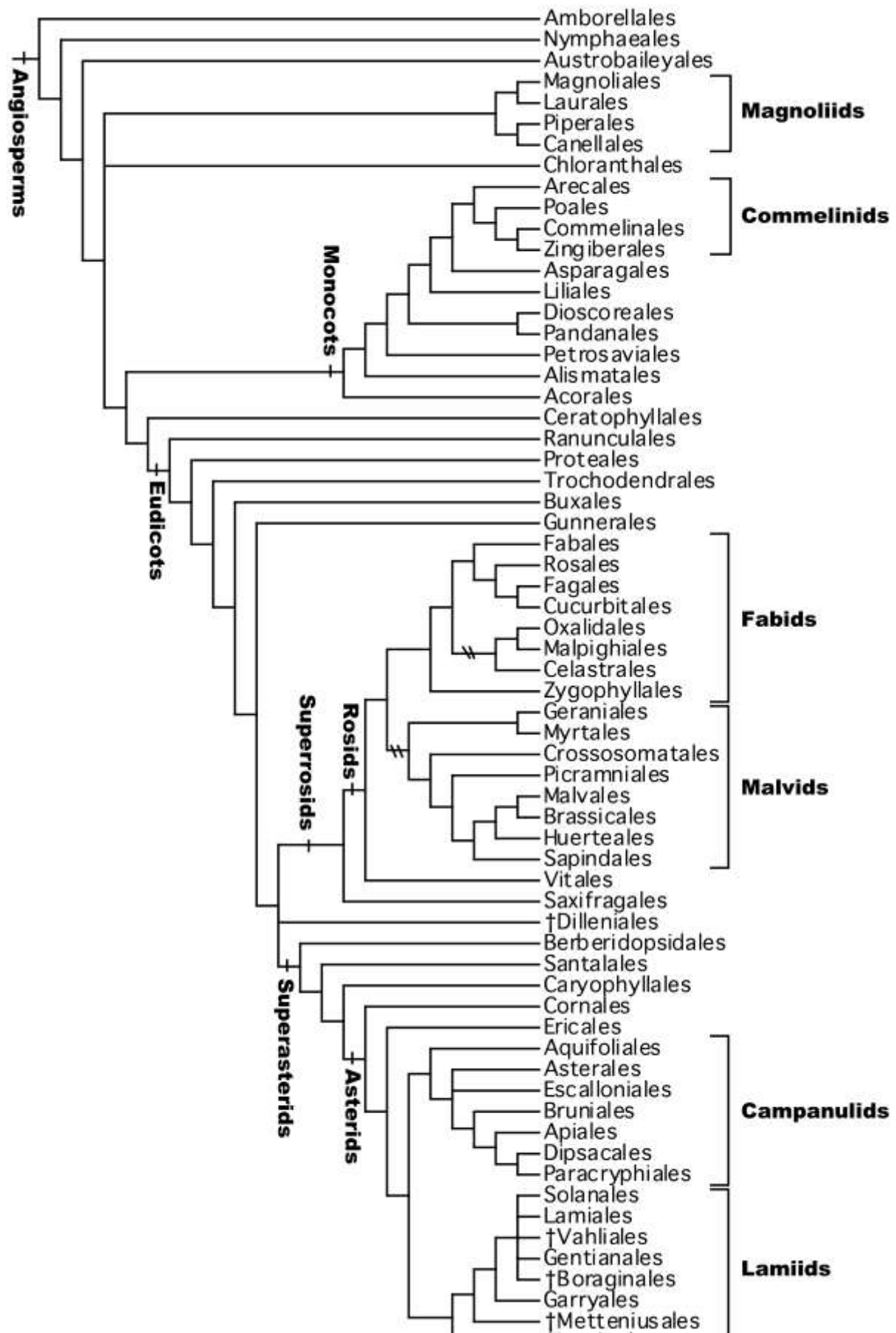


Figure 1 : Extrait de la classification APG IV (4)

2. CLASSIFICATION D'ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA

La famille des Papavéracées est constituée de nombreux genres. Dans le cas présent, seul le genre *Eschscholzia* est représenté.

Tableau 1 : Classification d'*Eschscholzia californica* Cham. (4)

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheophyta
Division/Clade	Angiospermes ou Magnoliophyta
Clade	Eudicotylédones
Ordre	Ranunculales
Famille	Papaveraceae
Genre	Eschscholzia
Espèce	californica

Le genre *Eschscholzia* comprend plusieurs espèces et sous-espèces. Les principales espèces rencontrées sont :

- *E. caepitosa* ou *tenuifolia* Benth. aussi appelé *Eschscholtzia* en touffe.
- *E. californica* Cham. ou pavot de Californie.
- *E. elegans* ou *ramosa* Greene. ou *wrigleyana* Millsp. et Nutt. aussi dénommé *Eschscholtzia* d'Islande.
- *E. minutiflora* S. Wats ou *modesta* Greene. aussi connu comme le pavot pygmée.
- *E. lemonii* Green. ou *urceolata* East W. ou également *E. delitexens* Fedde. appelé couramment *Eschscholtzia* de Lemmon.
- *E. glyptosperma* ou *paupercula* Greene dont le nom commun est le pavot du Mojave.
- *E. lobii* ou *pulchella* Greene. ou *graminea* Fedde : *Eschscholtzia* à graines granuleuses.
- *E. rhombipetale* Greene. ou pavot aux pétales de diamant (7–10).

Le pavot de Californie quant à lui comprend deux sous-espèces : *californica* et *mexicana* selon sa localisation. *Eschscholzia californica* Chamisso est la première espèce décrite et celle utilisée en phytothérapie. C'est elle qui sera traitée dans cette thèse, il existe tout de même aujourd'hui de nombreux cultivars ornementaux (11,12).

Le pavot de Californie se retrouve aussi sous le nom de pavot d'Amérique (3,13), quant à son nom latin, on le retrouve dans la littérature sous différentes écritures telles que *Escholtzia* (Dumort.), *Eschscholzia* ou encore *Escholzia* (7,14).

III. DESCRIPTION BOTANIQUE

Eschscholtzia californica fait partie de la famille botanique des Papavéracées. Bien que possédant des caractéristiques qui lui sont propres, elle présente de nombreux caractères représentatifs de cette famille.

1. DESCRIPTION GENERALE DES PAPAVERACEAE

a. Appareil végétatif

La tige

Les plantes de la famille des Papavéracées sont des plantes en général herbacées, c'est à dire que leurs tiges ne sont pas constituées de bois, en opposition aux plantes ligneuses (15). Il existe cependant quelques représentants ligneux de cette famille, comme *Bocconia frutescens* qui se présente sous la forme d'un arbuste (16). Elles sont annuelles ou peuvent vivre plusieurs années, elles sont alors dites vivaces. La tige des Papavéracées est lisse (15).

Les feuilles

Leurs feuilles sont simples, alternes au niveau de la partie végétative de la plante, très découpées jusqu'à être laciniées. Elles ne possèdent pas de stipule, petite pièce foliacée présente à la base du pétiole de la feuille et habituellement au nombre de deux, et sont de couleur vert glauque comme la tige car elles sont recouvertes de cire (15,17).

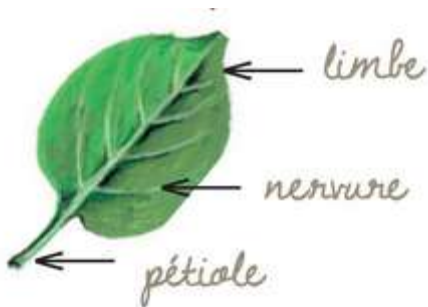


Figure 2 : Feuille simple (18)



Figure 3 : Feuilles alternes (18)

b. Appareil reproducteur

L'appareil reproducteur d'une plante correspond à la fleur. La fleur des Papavéracées est en général solitaire mais peut parfois être constituée d'une inflorescence en cyme (19) : l'axe principal de la plante se termine par une fleur, puis des rameaux secondaires se terminant également par des fleurs vont apparaître et donner à leur tour des rameaux au niveau des bourgeons latéraux et ainsi de suite (Figure 5). On parle d'inflorescence indéfinie en opposition avec la grappe qui est une inflorescence définie (Figure 6).

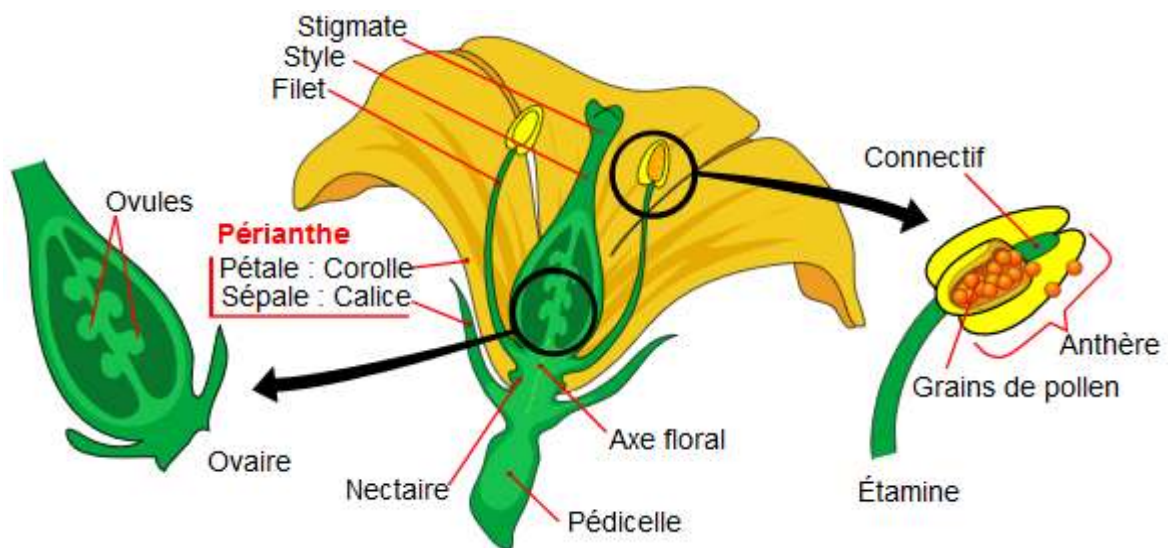


Figure 4 : Schéma d'une fleur (20)

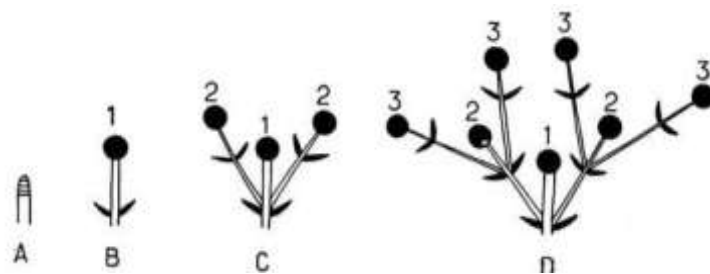


Figure 5 : Formation des fleurs dans une cyme (21)

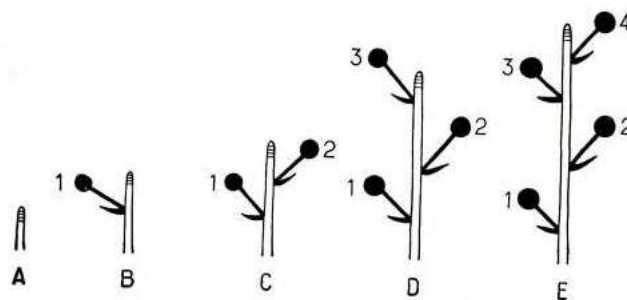


Figure 6 : Formation des fleurs dans une grappe (21)

La fleur est hermaphrodite car elle contient des parties mâles et femelles. Elle est hypogyne : les pièces florales sont insérées sous l'ovaire, donc avec un ovaire dit supère (Figure 7). Elle est dialypétale, c'est-à-dire que les pétales sont libres. La fleur des Papavéracées est également cyclisée et dimère : chaque verticille comporte deux pièces florales (15). Un verticille est un groupe ou "cercle" composé des mêmes pièces florales, il y a 4 verticilles dans une fleur dont le calice, la corolle, l'androcée et le gynécée.



Figure 7 : Ovaire supère (22)

Le périanthe : partie stérile de la fleur

Le calice et la corolle forment un ensemble de pièces florales stériles appelé périanthe et dont l'un des rôles est de protéger les organes reproducteurs. Le calice est constitué de 2 ou 3 sépales (folioles à la base des pétales) qui sont parfois soudés et la corolle comprend 4 pétales vivement colorés.

Les parties sexuées de la fleur

L'androcée, partie mâle de la fleur, correspond à l'ensemble des étamines. Chez les Papavéracées il est composé de 4 ou 6-n étamines (19). Il est méristémone, c'est-à-dire qu'il est constitué de nombreuses étamines réparties sur plusieurs verticilles (15,17).

Le gynécée, partie femelle de la fleur, est composé de 2-n carpelles. Le carpelle désigne l'ensemble stigmat, style et ovaire.

La formule florale

Il s'agit d'une formule permettant de dénombrer les pièces florales de chaque verticille (23).

La formule florale générale des Papavéracées est la suivante :

$$\text{O } 2S + (2+2) P + (n+n) E + (n-2) C$$

Avec S le nombre de sépales, P le nombre de pétales, E le nombre d'étamines et C le nombre de carpelles.

Le symbole O situé devant le nombre de sépales précise que la fleur a une symétrie radiale : les différents verticilles sont disposés sur des axes constituant les rayons d'un cercle et formant une étoile (Figure 8). La fleur est dite actinomorphe, en opposition à une fleur zygomorphe de symétrie bilatérale.

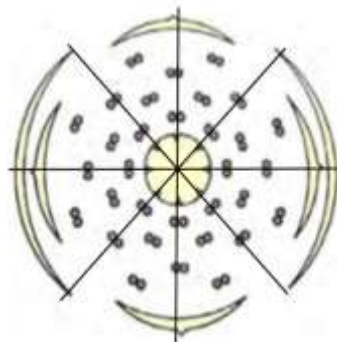


Figure 8 : Symétrie radiale chez une fleur actinomorphe (24)

Le diagramme floral

Le diagramme floral est une représentation schématique de la fleur. Il permet de mettre en évidence les différentes pièces florales et verticilles de la fleur en coupe transversale.

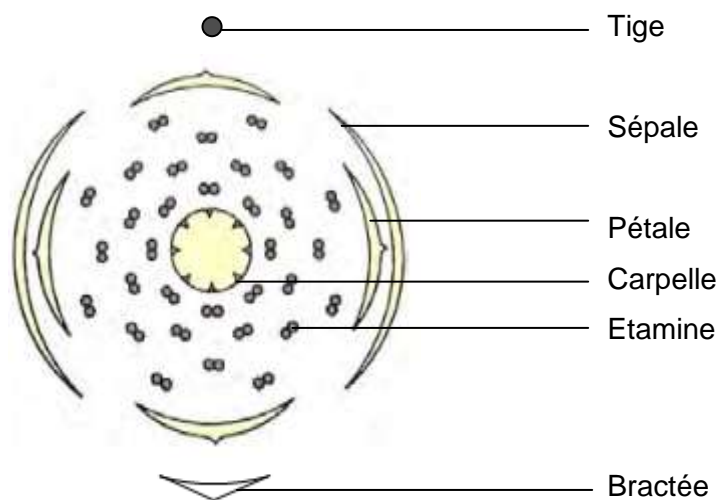


Figure 9 : Diagramme floral des Papavéracées (24)

La pollinisation et le fruit

La pollinisation s'effectue grâce aux insectes, elle est entomophile.

Le fruit est sec et déhiscent, c'est-à-dire qu'il s'ouvre spontanément pour libérer son contenu (les graines). Il s'agit en général d'une capsule s'ouvrant par des pores apicaux ou des valves mais chez certaines Papavéracées le fruit est une silique (15,17).



Figure 10 : Capsule et Silique (18)

La graine

Après fécondation de l'ovule, ce dernier devient une graine constituée du tégument, de l'albumen et de l'embryon. Le tégument correspond à l'enveloppe protectrice de la graine, et l'albumen constitue le tissu nourricier de réserve nécessaire au développement de l'embryon. Chez les Papavéracées, qui font parties des dicotylédones, l'embryon comporte deux petites feuilles rudimentaires appelées cotylédons, il ne s'agit pas de vraies feuilles que l'on retrouve sur la plante après germination de la graine mais de feuilles primordiales. Ces cotylédons permettront l'apport de nutriments pour la croissance de la jeune plantule.

La graine est de petite taille, réniforme et contient un embryon droit dans un albumen huileux. Les graines sont retrouvées au niveau des capsules en grand nombre (7,17,25).

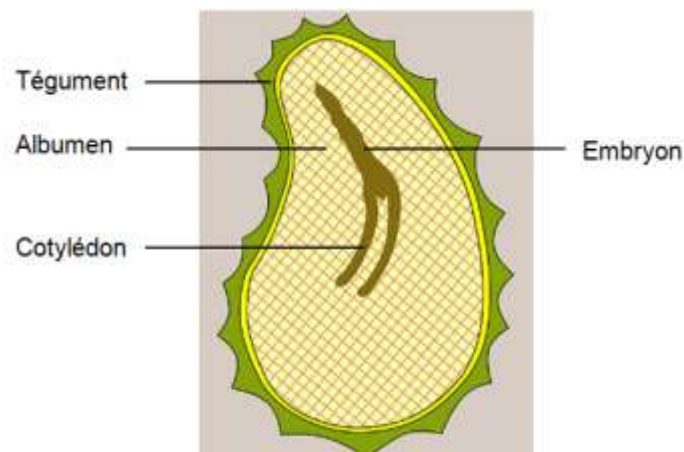


Figure 11 : Composition d'une graine de dicotylédone (25)

Appareil sécréteur

Une des caractéristiques des Papavéracées est la présence d'un appareil sécréteur de lait, ou latex, contenant souvent des alcaloïdes. Cet appareil est constitué de canaux spécialisés appelés lactifères (15,17).

2. DESCRIPTION BOTANIQUE D'*ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA*

a. Appareil végétatif

Le pavot de Californie mesure de 20 à 60 cm. Sa racine est charnue, pivotante et de couleur orangée. Sa tige est creuse et, contrairement à la plupart des autres Papavéracées, cannelée.

Ses feuilles sont pétiolées, alternées au niveau de la tige (Figures 2 et 3) et profondément découpées en trois segments linéaires, elles sont dites laciniées (7,15,26).



Figure 12 : Coupe de tige cannelée (27)



Figure 13 : Feuilles de *E. californica* (28)

b. Appareil reproducteur

La fleur d'*Eschscholzia californica* est une fleur unique, actinomorphe : la fleur est symétrique selon un axe radiaire. Elle possède des pétales de couleur vive allant du jaune à l'orangé.

Le périanthe

Le périanthe est constitué d'une corolle à 4 pétales entourée par un calice de 2 sépales caducs qui tombent à la floraison. La floraison se fait de mai à août, les sépales sont alors repoussés par l'expansion des pétales comme chez *Papaver somniferum* (7,26).



Figure 14 : Floraison de *E.californica* (29)

Les organes sexuels chez *Eschscholtzia californica*

L'androcée comprend de nombreuses étamines, allant de 4 à 22, de même couleur que les pétales. Ces étamines sont fixées sur le rebord du réceptacle (7,26,30).



Figure 15 : Etamines de *E.californica* (31)

Le gynécée est formé, au contraire du pavot à opium et des autres Papavéracées, d'un ovaire légèrement infère : les pétales et les étamines sont périgynes, c'est-à-dire situés plus haut que l'ovaire qui est en plus partiellement libre du réceptacle. Il est uniloculaire par soudure latérale des carpelles.

Le style est court et surmonté par 4 stigmates (7,27).

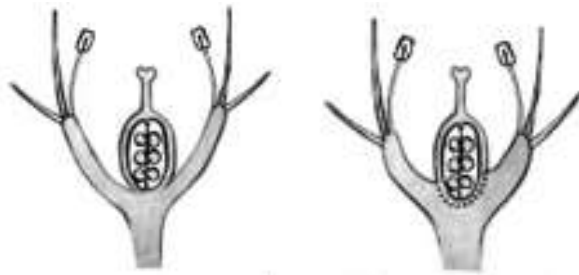


Figure 16 : Schémas d'un ovaire supère et d'un ovaire semi-infère (22)

Le fruit et le latex

Le fruit est sec et déhiscent, il s'agit d'une capsule longue à ouverture suturale. Chez le pavot de Californie le latex obtenu est incolore (7).



Figure 17 : Capsules de *E.californica* (28,32)

Diagramme floral



Figure 18 : Diagramme floral du genre *Eschscholzia* (33)

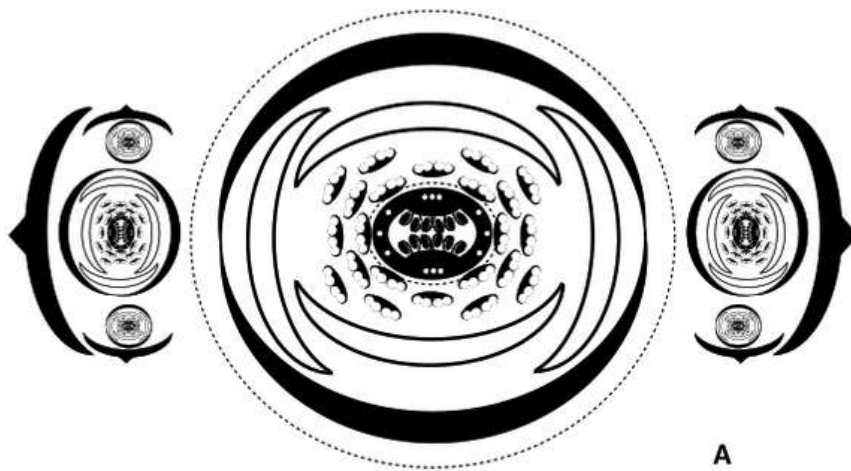


Figure 19 : Diagramme floral de *E. californica* (30)

La graine

La graine est de forme sphérique à ellipsoïde et de couleur marron à noire. L'albumen est huileux et l'embryon est droit avec deux cotylédons (34).



Figure 20 : Capsules et graines d'*Eschscholtzia californica* (28)

c. Origine

Echscholzia californica est originaire des terrains arides d'Amérique, plus précisément de Californie, du sud-ouest des Etats Unis et du Mexique. On le retrouve aujourd'hui un peu partout dans le monde comme plante ornementale (35).

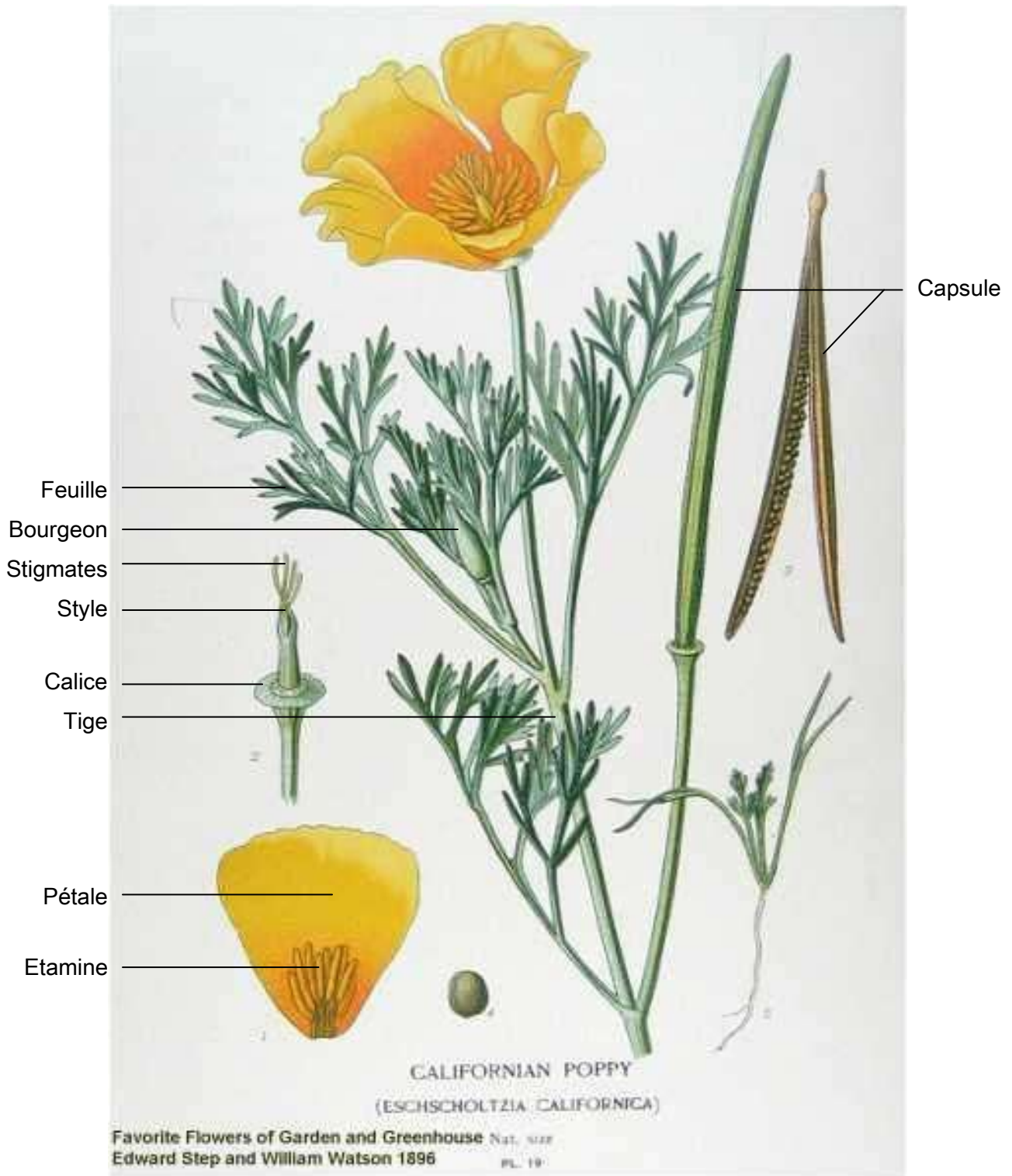


Figure 21 : Planche de *Eschscholzia californica* (37)

IV. COMPOSITION CHIMIQUE

Les Papavéracées sont des plantes dont la composition chimique est très riche, surtout en alcaloïdes. Bien que possédant certains éléments en commun avec les autres membres de cette famille, le pavot d'Amérique a une composition qui lui est propre.

Le latex produit par *E.californica* n'est pas l'élément utilisé chez ce pavot au contraire de la plupart des autres Papavéracées. Dans le cas d'*Eschscholtzia*, ce sont les parties aériennes fleuries de la plante qui renferment les principes actifs utilisés en phytothérapie. Le pavot d'Amérique a une composition très riche, surtout en alcaloïdes. Il possède également des hétérosides cyanogénétiques, des hétérosides flavoniques, des acides organiques et des caroténoïdes.

1. LES ALCALOÏDES

a. Définition

Le mot alcaloïde a été inventé au début du XIX^e siècle par W. Meisner pour qualifier les "substances naturelles réagissant comme des bases". Au fil des années, de nombreuses définitions des alcaloïdes ont été données en raison de leur grande diversité que ce soit au niveau de leurs structures ou de leurs activités.

Aujourd'hui on définit un alcaloïde comme étant une molécule organique d'origine naturelle, azotée et basique, possédant un squelette hétérocyclique et dérivée d'un acide aminé. Les différents composés définis comme étant des alcaloïdes sont également identifiés par leur réaction de précipitation avec certains réactifs iodés appelés "réactifs généraux des alcaloïdes", il y a également des réactifs spécifiques de certaines classes d'alcaloïdes qui permettent de les identifier.

b. Structure

Il existe au sein des alcaloïdes une distinction entre les alcaloïdes vrais, les proto-alcaloïdes et les pseudo-alcaloïdes. Les alcaloïdes vrais sont tous dérivés d'un acide aminé et possèdent un azote intracyclique (Figure 22) alors que l'azote chez les proto-alcaloïdes est extracyclique. Les pseudo-alcaloïdes quant à eux ne sont pas dérivés des acides aminés, ce sont des isoprénoïdes, aussi appelés terpénoïdes, regroupés sous le terme d'alcaloïdes terpéniques. Ils possèdent une structure cyclique composée d'unités isoprènes de formule brute C_5H_8 (Figure 23). Ils comprennent entre autres les alcaloïdes

monoterpéniques, diterpéniques, sesquiterpéniques, selon le nombre de cycles pentamériques (à 5 atomes de carbone) qu'ils contiennent, ou encore les alcaloïdes stéroïdiques dérivés des saponines.

Enfin, certains composés n'entrent pas dans cette classification mais sont tout de même considérés comme des alcaloïdes par la présence d'azote dans un cycle comme par exemple la colchicine ou encore la caféine (Figure 24).

La formation de l'alcaloïde se fait de différentes façons. Elle peut faire intervenir une, deux ou plusieurs molécules du même acide aminé ou encore une molécule de deux acides aminés différents (Figure 25).

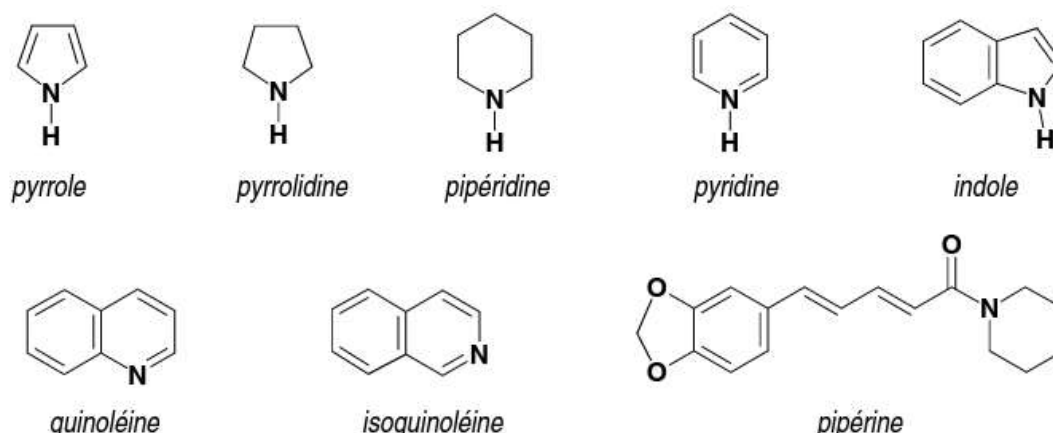


Figure 22 : Exemples d'hétérocycles de base des alcaloïdes (36)

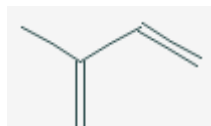


Figure 23 : Unité isoprène (37)

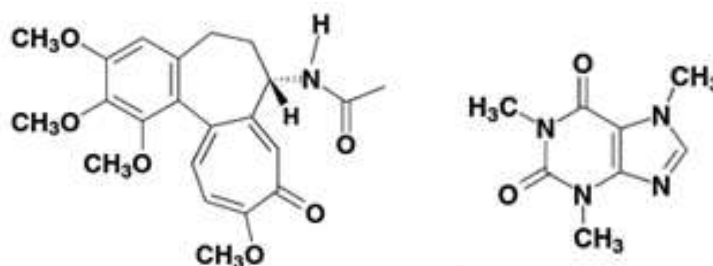


Figure 24 : Molécules de colchicine et de caféine (36)

c. Classification

Il existe quatre types de classification des alcaloïdes : selon leur activité biologique et écologique, leur relation avec les innovations chimiques et technologiques, leur structure chimique et enfin leur voie de synthèse. Les deux dernières classifications sont les plus couramment rencontrées dans la littérature (36,38,39).

Classification structurale

Cette classification se fait selon la structure de base des alcaloïdes qui peuvent ainsi être rangés par groupes (Annexe n°1) (39).

Classification biosynthétique

Les alcaloïdes sont ici classés en fonction de leur voie de synthèse et donc de leur précurseur. Ils sont alors différenciés en alcaloïdes vrais, proto-alcaloïdes et pseudo-alcaloïdes (Annexes n°2 et 3) (39).

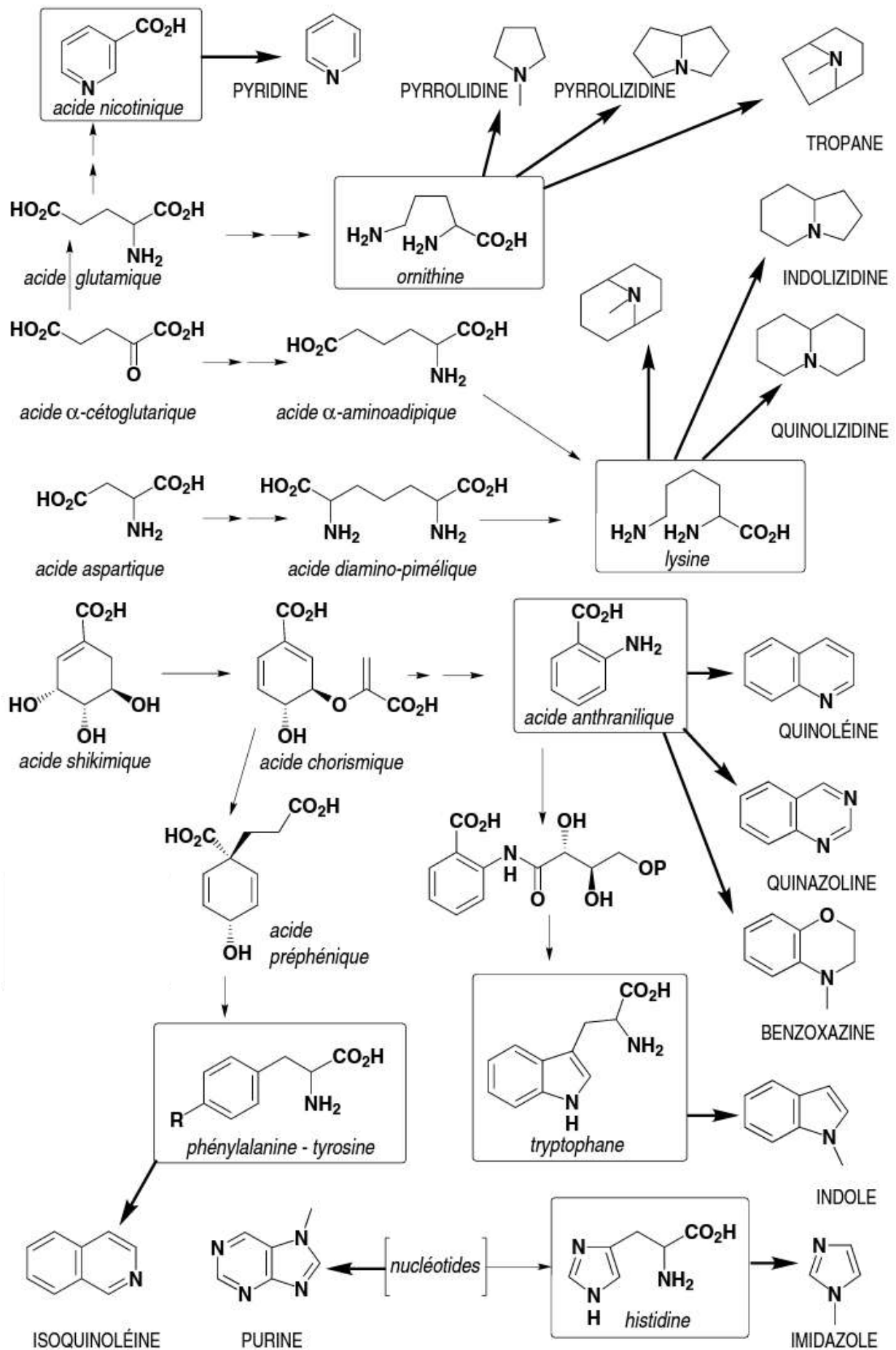


Figure 25 : Acides aminés et origine des principaux hétérocycles des alcaloïdes (37)

d. Propriétés

Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques des alcaloïdes diffèrent selon leur structure de base. Cependant, on peut noter qu'ils ont tout de même des propriétés communes.

Les alcaloïdes possédant de l'oxygène dans leur structure se retrouvent sous forme liquide à température ambiante alors que ceux ne possédant pas d'oxygène, ce qui est le cas pour la majorité des alcaloïdes, sont sous forme solide.

Les alcaloïdes vrais sont tous des bases. Cependant cette basicité est très différente d'un alcaloïde à l'autre selon la présence de groupements électro-attracteurs (diminution de la basicité de l'alcaloïde) ou électro-donneurs (augmentation de la basicité) près de l'azote.. Pour mémoire, une base est une molécule donneuse d'électrons.

Leur solubilité va dépendre de la forme sous laquelle ils se trouvent. Les alcaloïdes sous forme de base ne sont pas ou très peu solubles dans l'eau et sont solubles dans les solvants organiques apolaires et peu polaires et dans les alcools à titre élevé. Les alcaloïdes sous forme de sels sont à l'inverse, solubles dans l'eau et en général insolubles dans les solvants organiques.

Propriétés pharmacologiques et toxicité

Tous les alcaloïdes possèdent une action pharmacologique et une toxicité qui leur est propre. Les effets pharmacologiques des alcaloïdes sont nombreux et divers (voir partie II), allant d'une action antalgique à anticancéreuse en passant par une activité antiparasitaire ou une action sur le système nerveux central. Ces effets sont fonction de leurs structures (36,39).

e. Alcaloïdes présents chez *Eschscholtzia californica*

L'identification chimique d'*Eschscholtzia californica* se fait par une chromatographie sur couche mince (CCM) des alcaloïdes totaux. Ces derniers sont extraits par du méthanol puis précipités en milieu chlorhydrique et séparés grâce à un gel de silice échangeur d'ions. Enfin ils sont titrés par protométrie en milieu non aqueux.

La concentration en alcaloïdes totaux est plus élevée au niveau des racines dans lesquelles elle est supérieure à 2,5% alors qu'elle est comprise entre 0,5 et 1,2% dans les parties aériennes fleuries séchées. Les alcaloïdes présents chez *Eschscholtzia californica*

font partie du groupe des alcaloïdes dérivés de la L-tyrosine et de la L-phénylalanine et appartiennent au sous-groupe des benzyltétrahydroisoquinoléines (Figures 32 et 33).

Ce sous-groupe comprend de nombreux types dont les structures sont variées grâce à la réactivité du groupement phénoxy (Figure 26) leur donnant la capacité de participer à des réactions chimiques et notamment au couplage oxydatif.

Il s'agit ici de couplages oxydatifs entre les radicaux des molécules phénoliques pouvant former diverses liaisons suivies d'un retour à l'aromaticité ou de réarrangements donnant ainsi une multitude de structures. Leur nombre étant donc conséquent, seuls les principaux alcaloïdes retrouvés dans le pavot d'Amérique seront cités et classés par types (36).

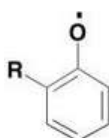


Figure 26 : Groupement phénoxy (36)

Les pavines

Ce sont les substances trouvées en plus grand nombre dans le pavot de Californie. Dans les alcaloïdes de type pavines, certains sont spécifiques à *E.californica* et notamment la californidine (Figure 27), l'eschsoltzidine (Figure 28) et l'eschsoltzine. Les autres pavines notables sont la caryachine, la bisnorargemonine et la norargemonine que l'on retrouve également chez d'autres Papavéracées.

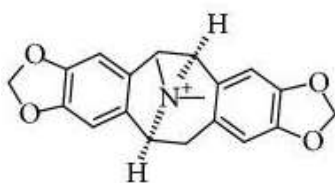


Figure 27 : Molécule de californidine (40)

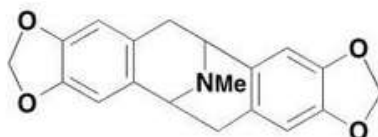


Figure 28 : Molécule d'eschsoltzidine (36)

La protopine et dérivés

La protopine, la cryptopine, l' α -allocryptopine et la β -allocryptopine sont des alcaloïdes très courants chez les Papavéracées, on les trouve également chez le pavot d'Amérique. L' α -allocryptopine se situe dans les parties aériennes, il s'agit de la forme active, tandis que la β -allocryptopine qui se trouve dans les racines n'a pas d'activité (3,7).

Les benzophénanthridines

Les benzophénanthridines retrouvées chez le pavot d'Amérique sont présentes en plus grandes quantités chez d'autres Papavéracées comme la sanguinaire (*Sanguinaria canadensis* L.) ou la chélidoine (*Chelidonium majus* L.). La chélérythrine, la chélidonine et la sanguinarine (surtout retrouvées dans les racines), l'homochélidonine, la chélirubine et la chélilutine sont les plus importantes.

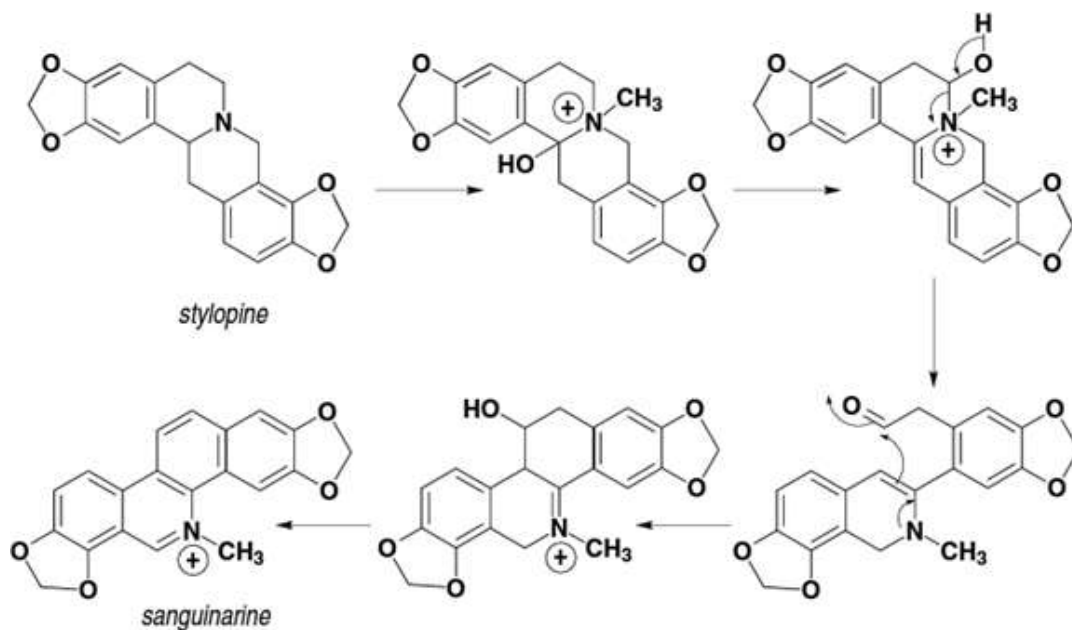


Figure 29 : Origine des benzophénanthridines (36)

Les aporphines

Les principales aporphines rencontrées chez *E. californica* sont la laurotétamine, la N-méthyllaurotétanine ou NMT, la glaucine (Figure 30), la corydine et l'esholine aussi appelée magnoflorine.

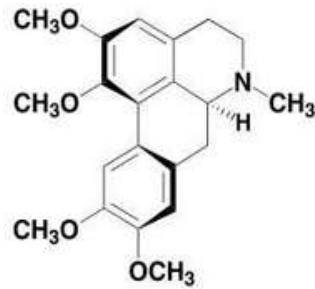


Figure 30 : Structure de la glaucine (36)

Les benzyltétrahydroisoquinoléines

Les plus importantes sont l'escholinine et l'escholamine (15). Une étude récente a également révélé la présence de (S)-réticuline, un précurseur de la morphine (40).

Les protoberbérines

Les protoberbérines sont retrouvées dans de nombreuses familles botaniques. La coptisine, l'escholidine et la N-méthylcanadine sont présentes chez *E. californica* (3,7,36,39–41).

f. Chromatogrammes d'*Eschscholtzia californica*

Une étude ayant pour but de montrer l'action des alcaloïdes du pavot de Californie sur les récepteurs du GABA a été réalisée en 2015 par Fedurco *et al.* Dans cette étude deux chromatogrammes (Figure 31) mettant en évidence la composition en alcaloïdes d'*E. californica* ont été réalisés par chromatographie liquide haute performance (HPLC).

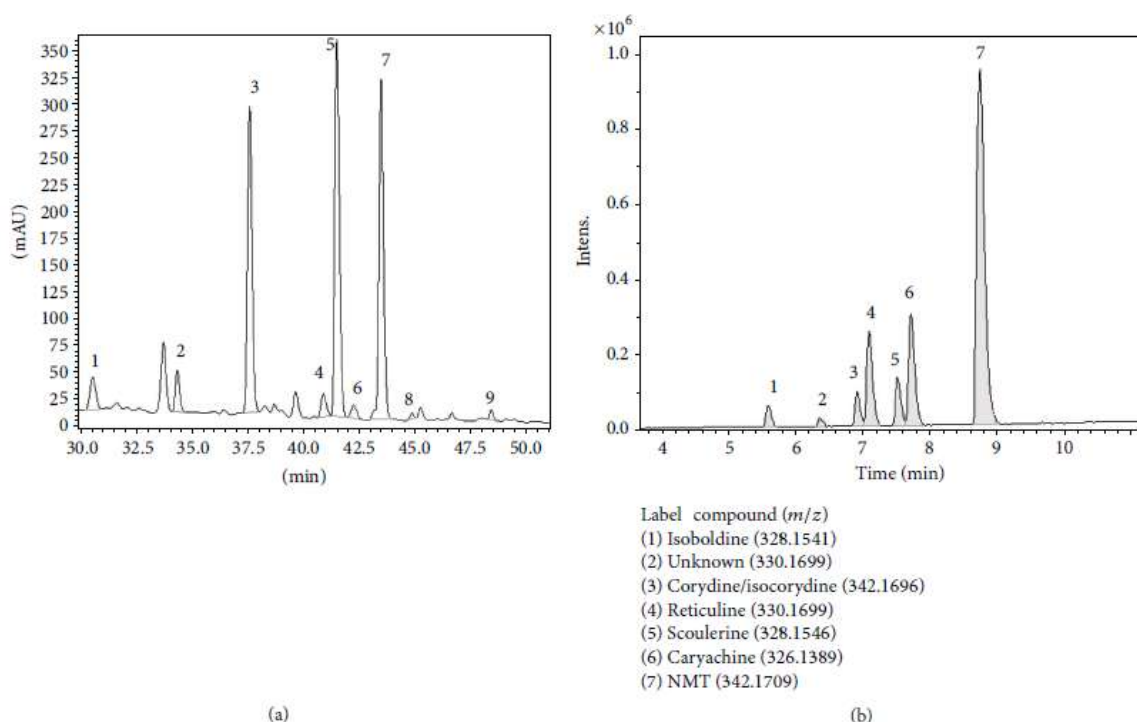


Figure 31 : Chromatogrammes de *Eschscholtzia californica* (40)

Chromatogramme (a)

Il a été réalisé sur un extrait hydro-alcoolique d'*Eschscholtzia californica* avant fractionnement. Identification des pics : (1) Réticuline ; (2) Caryachine ; (3) NMT ; (4) Protopine ; (5) Californidine ; (6) Allocryptopine ; (7) Escholtzine ; (8) Sanguinarine ; (9) Chélérytrine.

Chromatogramme (b)

Après réalisation du chromatogramme (a), l'extrait a été fractionné en deux groupes pour isoler le NMT. La fraction A1 contenant les alcaloïdes non phénoliques, et la fraction A2 contenant les alcaloïdes phénoliques. Le chromatogramme (b) a été réalisé sur un échantillon contenant 82% de NMT, 10% de réticuline et 8% de caryachine (40).

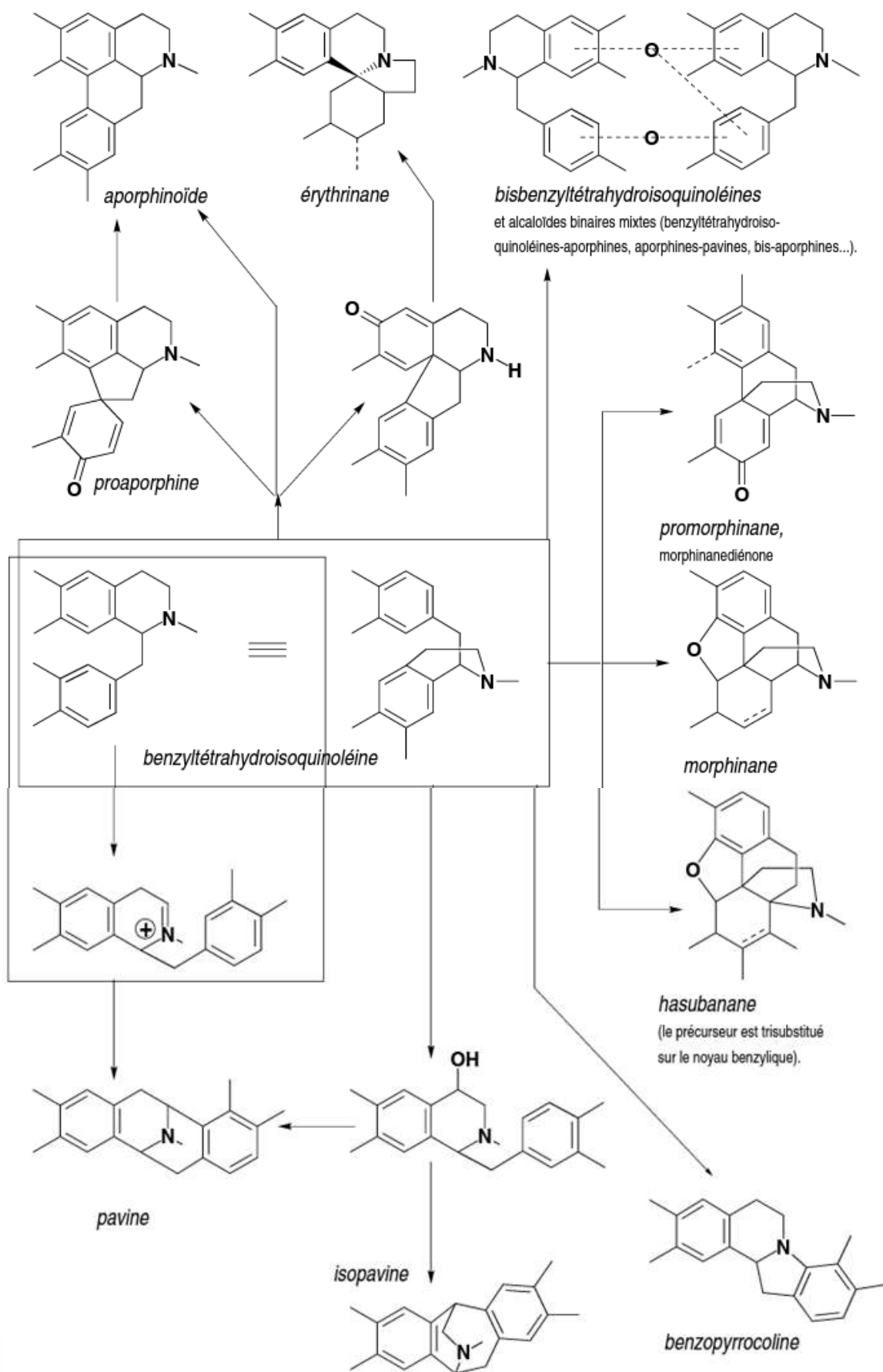
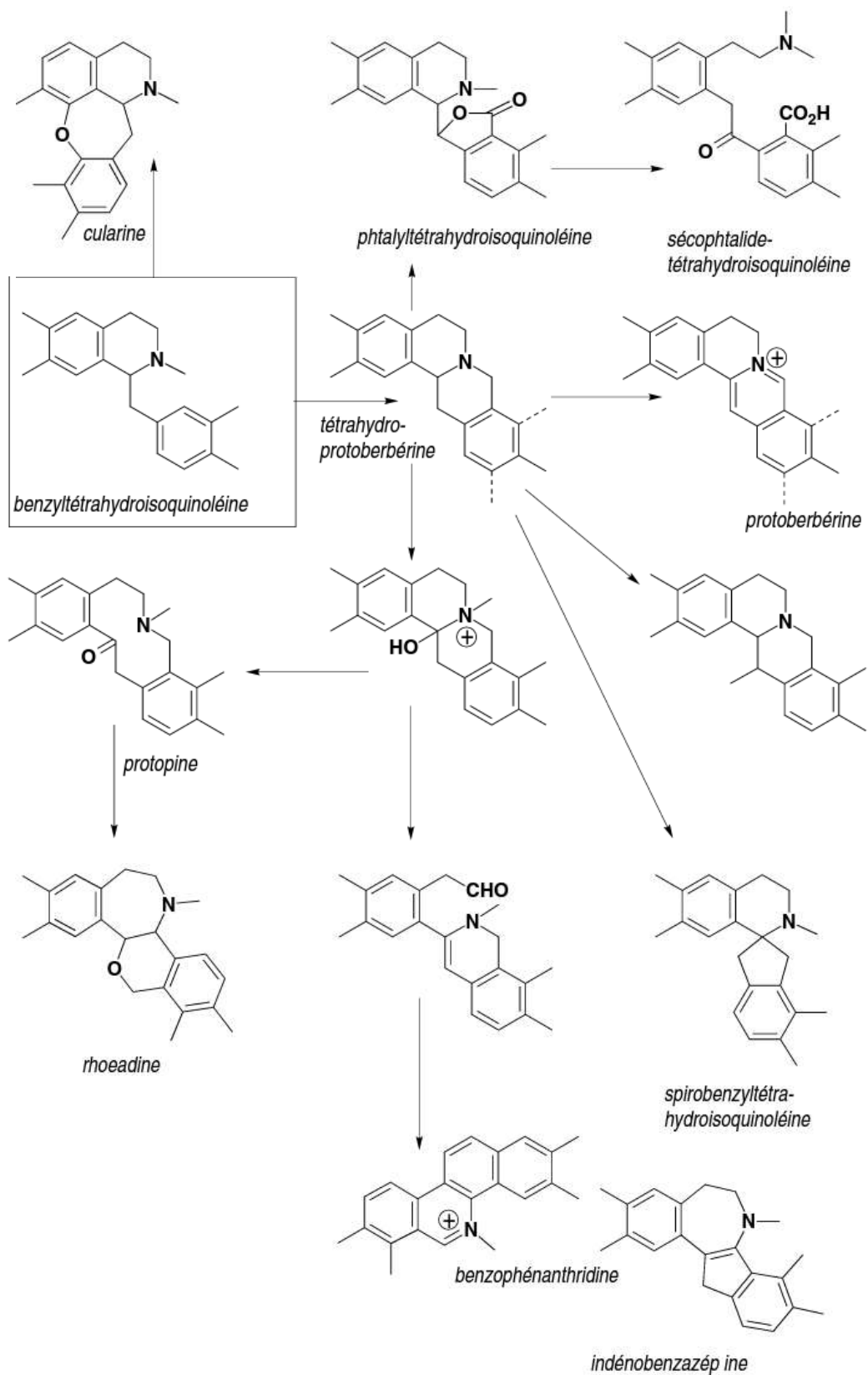


Figure 32 : Principales structures dérivées de la benzyltetrahydroisoquinoléine (36)



Pour plus de clarté, les substituants sont volontairement omis (H ou CH_3 sur l'azote ; OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{-O}$, ou H sur les carbones aromatiques).

Figure 33 : Principales structures dérivées de la benzyltétrahydroisoquinoléine (suite) (36)

2. LES HÉTÉROSIDES CYANOGENÉTIQUES

a. Définition

Un hétéroside est une molécule composée d'un ou plusieurs oses (ou sucres) et d'une partie non glucidique appelée génine. La liaison de ces deux parties peut être de différents types et ainsi permettre une classification des hétérosides.

Les hétérosides cyanogénétiques ou cyanogènes sont des hétérosides de 2-hydroxynitriles (Figure 34) et leur hydrolyse par des bêta glucosidases donnent alors un ose et une cyanohydrine. Cette cyanohydrine est très instable et va entraîner la production d'acide cyanhydrique (36).

b. Structure

Les hétérosides cyanogènes sont classés en fonction de leur acide aminé précurseur. En général, l' α -hydroxynitrile est associé à un β -D-glucose qui peut lui même être lié à un autre sucre (36).

c. Propriétés physico-chimiques

Les hétérosides cyanogènes sont hydrolysés par des bêta-glucosidases à des pH voisins de 7. L'acide cyanhydrique produit va jouer le rôle de mécanisme de défense de certains végétaux contre les herbivores et va permettre une meilleure assimilation de l'azote indispensable à leur croissance (36).

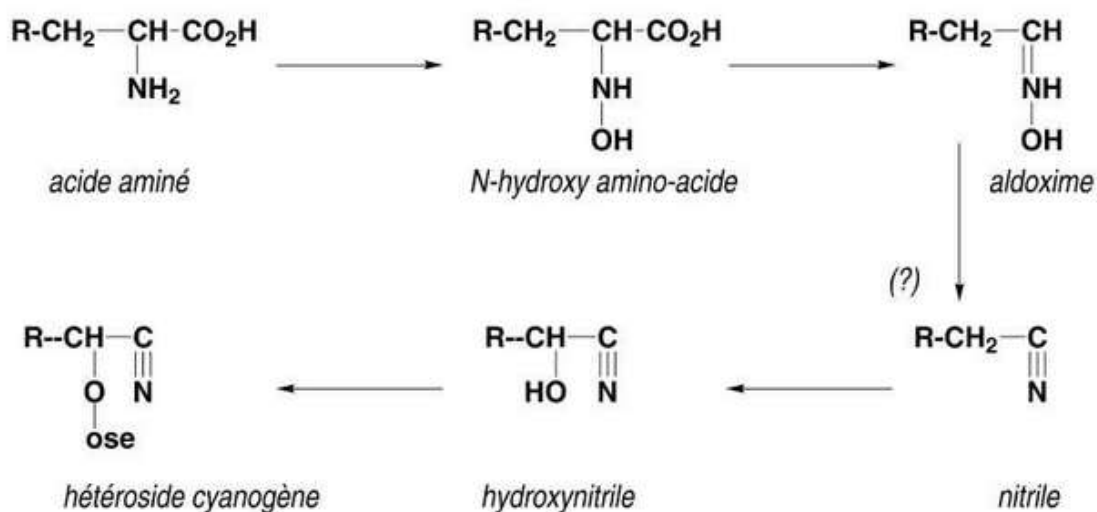


Figure 34 : Biosynthèse des hétérosides cyanogènes (36)

d. Toxicité

L'acide cyanhydrique est un poison très violent. Cependant une intoxication sévère nécessiterait une absorption orale rapide et en grandes quantités de végétaux contenant des hétérosides cyanogènes pour pouvoir atteindre les concentrations dangereuses comprises entre 0,5 et 3,5 mg d'hétérosides cyanogénétiques/kg de poids corporel chez l'adulte. De plus, la physiologie humaine permet la détoxication rapide des cyanures en thiocyanates pouvant être éliminés par les urines.

Les symptômes d'une intoxication sévère sont dus au manque d'oxygénation des cellules par inhibition du complexe 2B de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui conduit à une chute de la production d'énergie et à la mort cellulaire. Ces symptômes comprennent une accélération et une amplification du rythme cardiaque, des céphalées et vertiges puis des troubles de la conscience allant jusqu'au coma profond accompagné d'une dépression respiratoire (36). L'ingestion de doses égales ou supérieures à 50 mg d'acide cyanhydrique conduit au décès (37).

Le traitement doit rapidement être mis en place. Il comprend un lavage gastrique, une oxygénothérapie, l'administration d'hydroxocobalamine (Cyanokit®) en perfusion pour la chélation des ions cyanure puis l'apport de thiosulfate de sodium pour stimuler la détoxication (36).

e. Hétérosides cyanogénétiques présents chez *Eschscholtzia californica*

On retrouve chez le pavot de Californie la triglochinine et la linamarine.

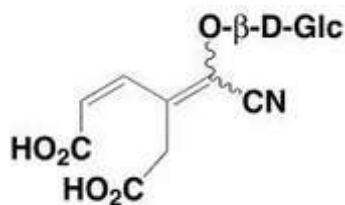


Figure 35 : Molécule de triglochinine (36)

3. LES HÉTÉROSIDES FLAVONIQUES

a. Définition

Les hétérosides flavoniques font partie des pigments des végétaux responsables de la coloration des fleurs leur donnant ainsi leur pouvoir attracteur et permettant la pollinisation par les insectes. Ils sont également présents au niveau de la cuticule foliaire et des cellules épidermiques des feuilles permettant la protection des tissus contre les effets néfastes des rayonnements ultraviolets de type B. Enfin, ils jouent un rôle dans la résistance des végétaux aux maladies.

Ils possèdent tous le même élément structural de base : l'enchaînement 2-phénylchromane. Néanmoins, ils sont divisés en 12 classes selon le degré d'oxydation de leur noyau pyranique central (voir Annexe n°4).

b. Structure

Les hétérosides flavoniques possèdent deux ou trois hydroxyles phénoliques sur la génine. Leur biosynthèse se fait par la condensation d'un triacétate (cycle A) et d'un acide cinnamique (cycle B). On obtient ainsi le noyau pyranique central.

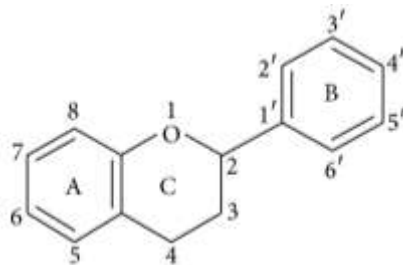


Figure 36 : Structure de base des hétérosides flavoniques : 2-phénylchromane (43)

c. Propriétés

Propriétés physico-chimiques

La partie hétéroside est en général soluble dans l'eau et l'alcool mais son hydrosolubilité est plutôt faible. La partie génine est soluble dans les solvants organiques apolaires.

Propriétés biologiques

Les hétérosides flavoniques possèdent de nombreuses propriétés biologiques qui sont fonction de leur classe.

Les flavonoïdes sont veinotoniques : ils diminuent la perméabilité des capillaires sanguins et renforcent leur résistance. De plus, leur action inhibitrice sur certaines enzymes augmenterait la résistance vasculaire. Ils sont très utilisés contre l'insuffisance veineuse chronique.

Ils ont des propriétés antioxydantes car ils sont capables de piéger les radicaux libres avec une affinité plus ou moins grande selon leur structure. Par exemple, les flavanols ont une affinité plus grande que les flavonols eux mêmes plus efficaces que les flavanones.

Ils présentent une activité anti-agrégante plaquettaire qui serait due à l'inhibition enzymatique de la phosphodiesterase de l'AMPc.

Les flavonoïdes sont également anti-inflammatoires, anti-allergiques, antispasmodiques, diurétiques, hépatoprotecteurs, hypocholestérolémiants, antibactériens et certains d'entre eux possèdent des propriétés anti-cancérogènes et inhibent la croissance des cellules tumorales.

Les isoflavonoïdes sont formés par l'oxydation d'une flavanone qui va se réarranger et éliminer une molécule d'eau. Ils servent de défenses naturelles aux plantes qui les produisent en cas d'infection par un agent pathogène.

Leurs propriétés sont peu connues, ils auraient des activités insecticides et œstrogéniques (36).

d. Hétérosides flavoniques présents chez *Eschscholtzia californica*

Les principaux hétérosides flavoniques présents chez le pavot d'Amérique sont la rutine (ou rutoside), les flavones et les isoflavones (7,42).

4. LES ACIDES ORGANIQUES

Les acides organiques sont des molécules donneuses d'électrons produites par un organisme. Ce sont des acides plus faibles que les acides minéraux.

Ils interviennent dans les métabolismes des glucides, des lipides et des protides comme précurseurs des intermédiaires du cycle de Krebs. Le cycle de Krebs est une suite de réactions chimiques effectuées dans la cellule et permettant la production d'énergie (44).

L'acide fumarique et l'acide malique sont les acides organiques retrouvés chez *Eschscholtzia californica*, ils vont donner le fumarate et le malate intervenant dans le cycle de Krebs (3,7,36).

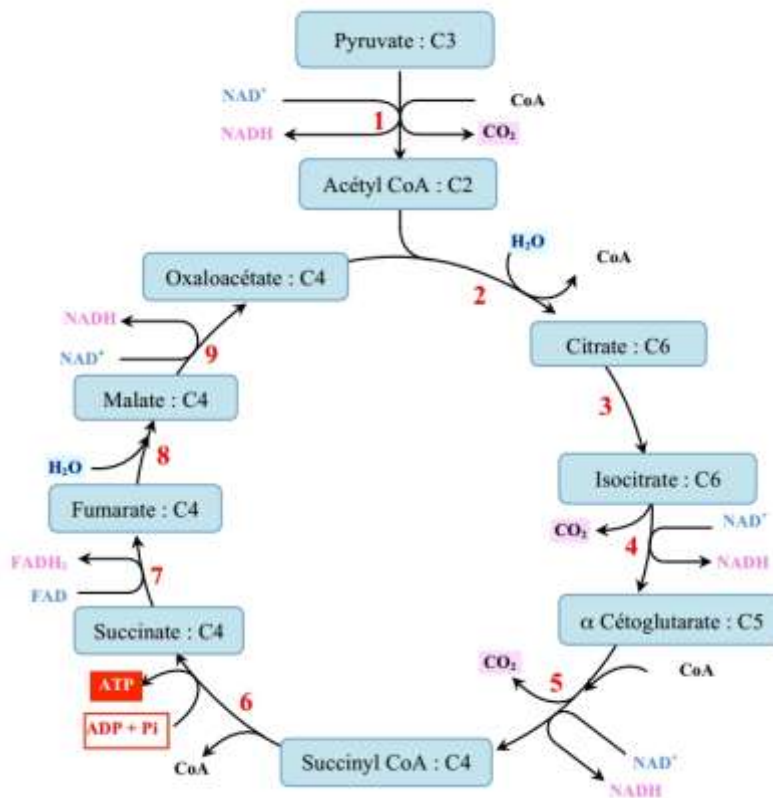


Figure 37 : Le cycle de Krebs

5. LES CAROTENOÏDES

Les caroténoïdes sont des pigments lipophiles présents dans les chloroplastes des végétaux chez lesquels ils interviennent dans la photosynthèse.

Ils donnent aux végétaux certaines couleurs allant du vert au rouge en passant par le jaune et l'orangé et participent à la coloration des fleurs *d'Eschscholtzia californica*.

L'eschscholtzxantine, la violaxanthine, la lutéine, la neoxanthine, l'auroxanthine et le β -carotène sont présents chez le pavot de Californie.

Parmi ces derniers la lutéine et le β -carotène sont très répandus dans l'alimentation. Chez l'Homme, la lutéine est surtout retrouvée au niveau de la rétine où elle participe à la filtration des rayons ultraviolets et protège ainsi les cellules photoréceptrices qui captent la lumière et la transforme en signal nerveux. Le β -carotène quant à lui est transformé par l'organisme en vitamine A. Tous les caroténoïdes sont antioxydants (3,7,45–47).

PARTIE II

PROPRIETES

I. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Les propriétés médicinales accordées au pavot d'Amérique sont attribuées aux alcaloïdes présents en quantité bien plus importante que les autres composés actifs énoncés précédemment. Cependant *Eschscholtzia californica* présente également des propriétés qui lui sont propres et que l'on ne retrouve pas chez les autres Papavéracées possédant ces mêmes substances actives.

1. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES ALCALOÏDES PRESENTS CHEZ *E.CALIFORNICA*

Les pavines

Les pavines présentes chez *Eschscholtzia californica*, et notamment la californidine et l'eschscolzine, représentent 85% des alcaloïdes totaux. Elles seraient responsables des effets anxiolytique et sédatif de la plante. Cependant, la californidine traverserait difficilement la barrière hémato-encéphalique et participerait donc très peu à ces effets (48,49).

Protopine et dérivés

La protopine présente de nombreuses propriétés dont des actions antihistaminique, anticholinergique, antiarythmique, spasmolytique et antibactérienne. Elle favorise également la fixation du GABA sur ses récepteurs centraux entraînant différents effets dont une sédation (50).

La protopine et l' α -allocryptine sont des inhibiteurs des transporteurs de sérotonine et de noradrénaline (41).

L' α -allocryptine et la cryptopine possèdent des effets bradycardisant et hypotenseur (3).

Les apomorphines

La glaucine présente des propriétés bradycardisante, bronchodilatatrice, convulsivante, sédatif, antitussive et anti-inflammatoire (3,51).

La N-méthyllaurotétanine est un antagoniste des récepteurs 5HT_{1A} de la sérotonine qui interviennent entre autres dans l'anxiété et le sommeil (41).

Les benzyltétrahydroisoquinoléines

La (S)-réticuline est un précurseur intervenant dans la synthèse de divers alcaloïdes dont la morphine.

Les benzophénanthridines

La sanguinarine est inotrope + c'est-à-dire qu'elle augmente les contractions cardiaques. Elle possède aussi des propriétés anti-inflammatoire, antibactérienne, antioxydante et anticancéreuse. Elle peut également provoquer une cécité dans le cas de glaucome chronique.

Cependant la sanguinarine est surtout présente dans les racines chez le pavot d'Amérique. Les parties aériennes fleuries étant les seules parties utilisées, ces effets n'apparaissent pas lors de sa consommation (3,52).

La chélérytrine est nématocide.

La chélidonine, surtout retrouvée dans la chéloïde, provoque une bradycardie et une hypotension. Elle présente également des propriétés sédative, hypnotique, analgésique, anticancéreuse, antibiotique, antifongique, spasmolytique et cholérétique (3).

2. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DU PAVOT DE CALIFORNIE

Les alcaloïdes retrouvés chez *Eschscholtzia californica* sont responsables de ses propriétés neurosédatives. Parmi ces propriétés, une activité anxiolytique à faible dose (25 mg/kg) et une activité sédative à dose élevée (150 mg/kg) chez les souris ont été mises en évidence (7).

De plus *Eschscholzia californica* présente un effet potentialisateur de l'activité des hypnotiques. En effet, lors de l'administration chez les souris d'un nébulisât d'*E.californica* à partir de doses de 300 mg/kg et d'un barbiturique, le pentobarbital sodique, à 40 mg/kg, il y a augmentation du temps de sommeil et diminution du temps d'endormissement. Ces effets sont encore plus importants lorsqu'il y a prétraitement des souris par *E.californica* 6 jours, 3 jours, 1 jour et 30 minutes avant une administration à 10 mg/kg du barbiturique (7).

Le pavot de Californie possède également lui-même une activité inductrice de sommeil : il favorise l'endormissement notamment grâce à ses propriétés anxiolytiques et augmente la durée du sommeil.

Des activités antispasmodique et analgésique périphérique ont également été démontrées (7,53).

Il ne présente pas d'effets neuroleptique, antidépresseur, antihistaminique, myorelaxant ni antiépileptique. L'utilisation du pavot de Californie n'entraîne ni accoutumance ni dépendance (7,53–59).

L'extrait hydro-alcoolique d'*Eschscholtzia californica* pourrait avoir une action inhibitrice sur les cytochromes P450 (CYP450), source d'interactions médicamenteuses pouvant entraîner des surdosages médicamenteux délétères, alors que l'extrait aqueux n'en aurait pas (60).

II. MECANISMES D'ACTION

Les plantes utilisées en phytothérapie possèdent un nombre impressionnant de substances participant à leurs activités thérapeutiques. Bon nombre de ces substances n'ont pas encore été identifiées et pour celles qui le sont, il est souvent difficile de comprendre précisément leur mécanisme d'action. Par ailleurs, ces substances n'ont pas toujours le même mode d'action ou la même efficacité selon qu'elles soient utilisées seules ou avec le reste de la plante. On parle alors de *totum* c'est à dire de l'ensemble des substances naturelles présentes dans une plante ou une partie de plante. On remarque qu'en phytothérapie l'action du *totum* est souvent bien supérieure à l'action d'une substance active isolée.

Chez le pavot de Californie, une action sur le système GABAergique, et plus précisément sur les sites de liaison aux benzodiazépines, a pu être mise en évidence même si de nombreuses interrogations persistent (3,7,53,59).

1. LE SYSTEME GABAERGIQUE

a. L'acide gamma-aminobutyrique ou GABA

Définition

Le GABA est un neurotransmetteur intervenant dans la modulation du système nerveux central où il a un rôle inhibiteur et possède ainsi de nombreuses fonctions.

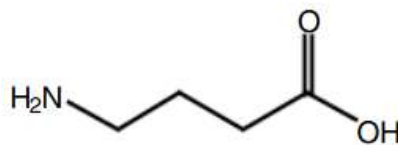


Figure 38 : Acide gamma-aminobutyrique

Il y a deux types de neurones GABAergiques : les interneurons qui sont des neurones courts, et les cellules de Purkinje et les neurones striato-nigraux qui font partie des neurones longs.

Il existe un équilibre entre le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, et le glutamate, principal neuromédiateur excitateur du SNC. Cet équilibre intervient notamment dans l'épilepsie et l'ischémie cérébrale (61).

Métabolisme

La synthèse du GABA s'effectue dans le cytoplasme du neurone. Elle implique deux précurseurs issus du cycle de Krebs (voir Figure 37). Ces deux précurseurs sont l' α -cétoglutarate et la glutamine qui vont donner l'acide glutamique. L'action de la glutamate-décarboxylase (GAD) et de la vitamine B6 sur cet acide glutamique va entraîner la production de GABA.

Le GABA est ensuite libéré dans la fente synaptique où il va soit agir sur ses récepteurs, soit être recapté par les neurones GABAergiques et les cellules gliales. Les cellules gliales sont des cellules du système nerveux constituant l'environnement des neurones et possédant de nombreuses fonctions dont l'homéostasie, l'apport en nutriments et en oxygène du tissu nerveux, l'élimination des déchets ou encore la production de myéline servant à isoler et protéger les neurones.

Le GABA recapté est transformé au niveau des mitochondries des cellules gliales et des neurones en succinate semi-aldéhyde par la GABA-transaminase (GABA-T) puis en acide succinique qui va pouvoir réintégrer le cycle de Krebs (Figures 39 et 40) (61).

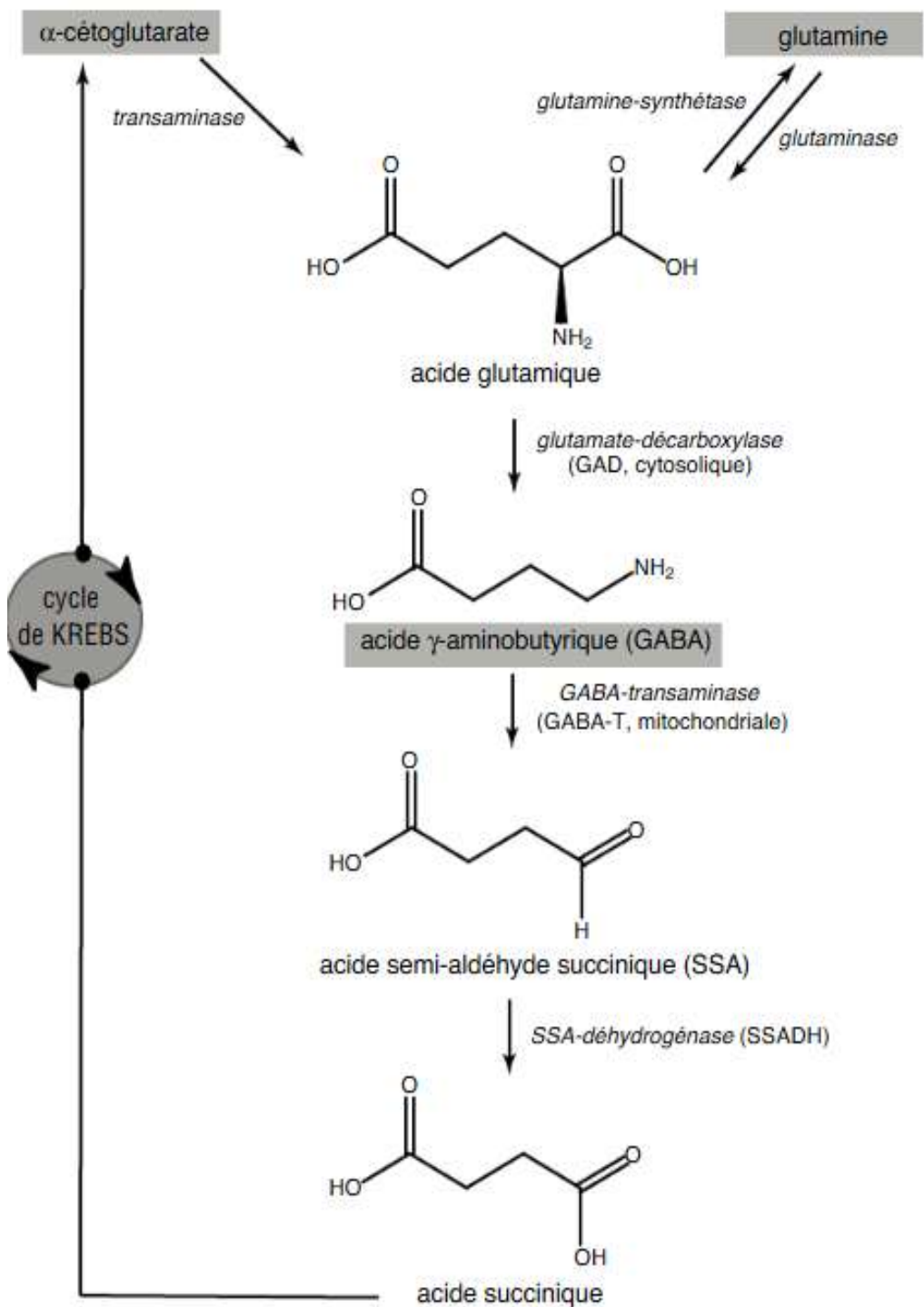


Figure 39 : Métabolisme du GABA (61)

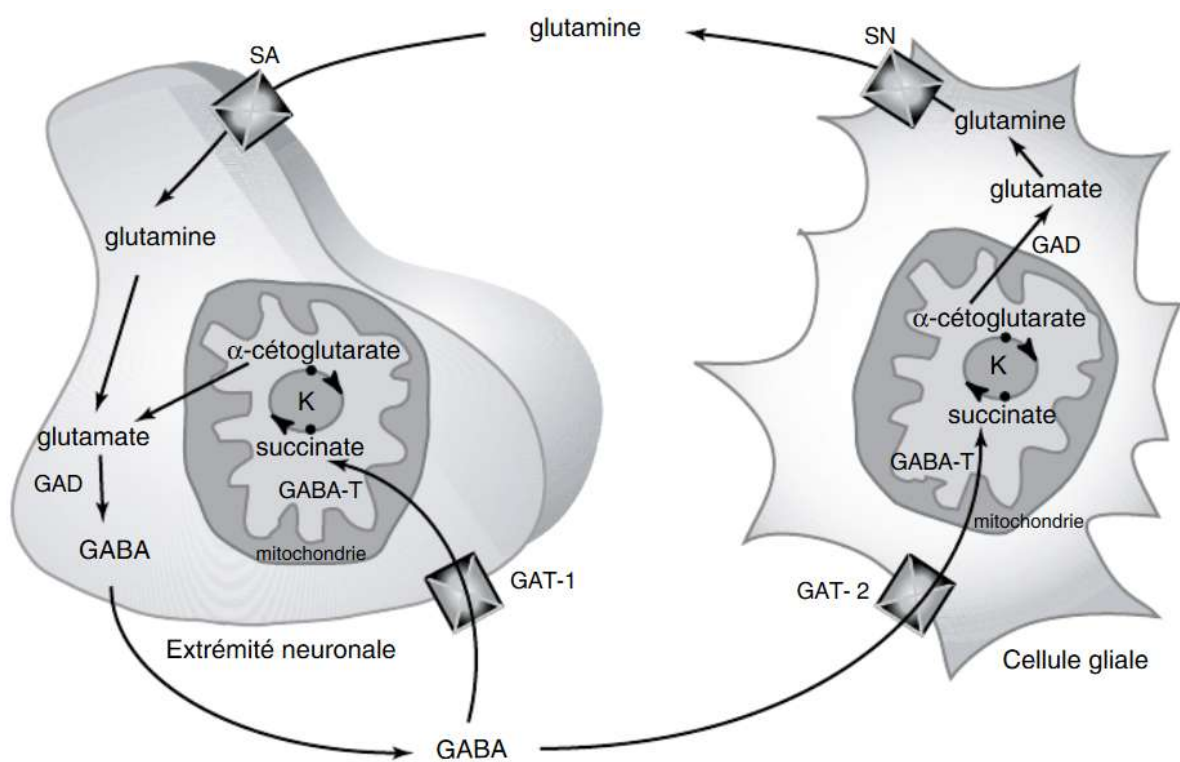


Figure 40 : Participation des cellules gliales au métabolisme du GABA (61)

Rôles et effets du GABA

L'action inhibitrice du GABA équilibre l'action excitatrice du glutamate au niveau du système nerveux central. Ainsi le GABA intervient dans le maintien de l'équilibre des fonctions du SNC, dans le développement cérébral et dans certaines fonctions centrales dont la mémoire, la vigilance, l'anxiété, le sommeil et la contraction musculaire.

Les effets du GABA se font grâce à sa fixation à deux types de récepteurs : les récepteurs GABA-A et GABA-B.

Les récepteurs de type GABA-A sont des récepteurs-canaux à perméabilité anionique : lorsque le GABA se fixe sur ce type de récepteurs le canal ionique qui lui est associé s'ouvre et laisse entrer les ions chlorures (Cl⁻) dans la cellule entraînant une hyperpolarisation de sa membrane. Il en résulte un potentiel postsynaptique inhibiteur qui va augmenter la probabilité d'une inhibition du potentiel d'action, c'est-à-dire qu'il va empêcher l'excitation de la cellule suivante et de ce fait inhiber la propagation signal.

Ils possèdent un site de liaison aux benzodiazépines modulant l'effet du GABA (voir paragraphe 2).

Les récepteurs GABA-A sont constitués de cinq sous-unités de différents types et isoformes générant un très grand nombre de récepteurs GABA-A distincts et dont les rôles ne sont pas encore tous définis.

Les récepteurs GABA-B quant à eux, sont des récepteurs couplés aux protéines G, des protéines dédiées à la transduction du signal dans la cellule. Elles sont composées d'une sous-unité alpha liée à un nucléotide : la guanosine diphosphate (GDP), et d'un complexe de deux sous-unités bêta et gamma. La GDP est une coenzyme qui intervient dans le transfert de groupement phosphate : la guanosine triphosphate (GTP) libère un phosphate inorganique et devient ainsi une guanosine diphosphate (voir figure 41).

Il existe plusieurs familles de protéines G classées en fonction de leur sous-unité alpha. Dans le cas des protéines G couplées aux récepteurs GABA-B, c'est la famille des protéines Gi qui est concernée. Elles vont avoir une action inhibitrice sur l'adénylate-cyclase (AC), l'enzyme responsable de la conversion d'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), un messenger cellulaire secondaire très important dans les cascades de signalisation. L'AMPc inactive notamment la protéine kinase AMPc dépendante (PKA) responsable de la phosphorylation du canal calcique permettant l'entrée d'ions calcium (Ca²⁺) dans la cellule nécessaire à la libération de neurotransmetteurs.

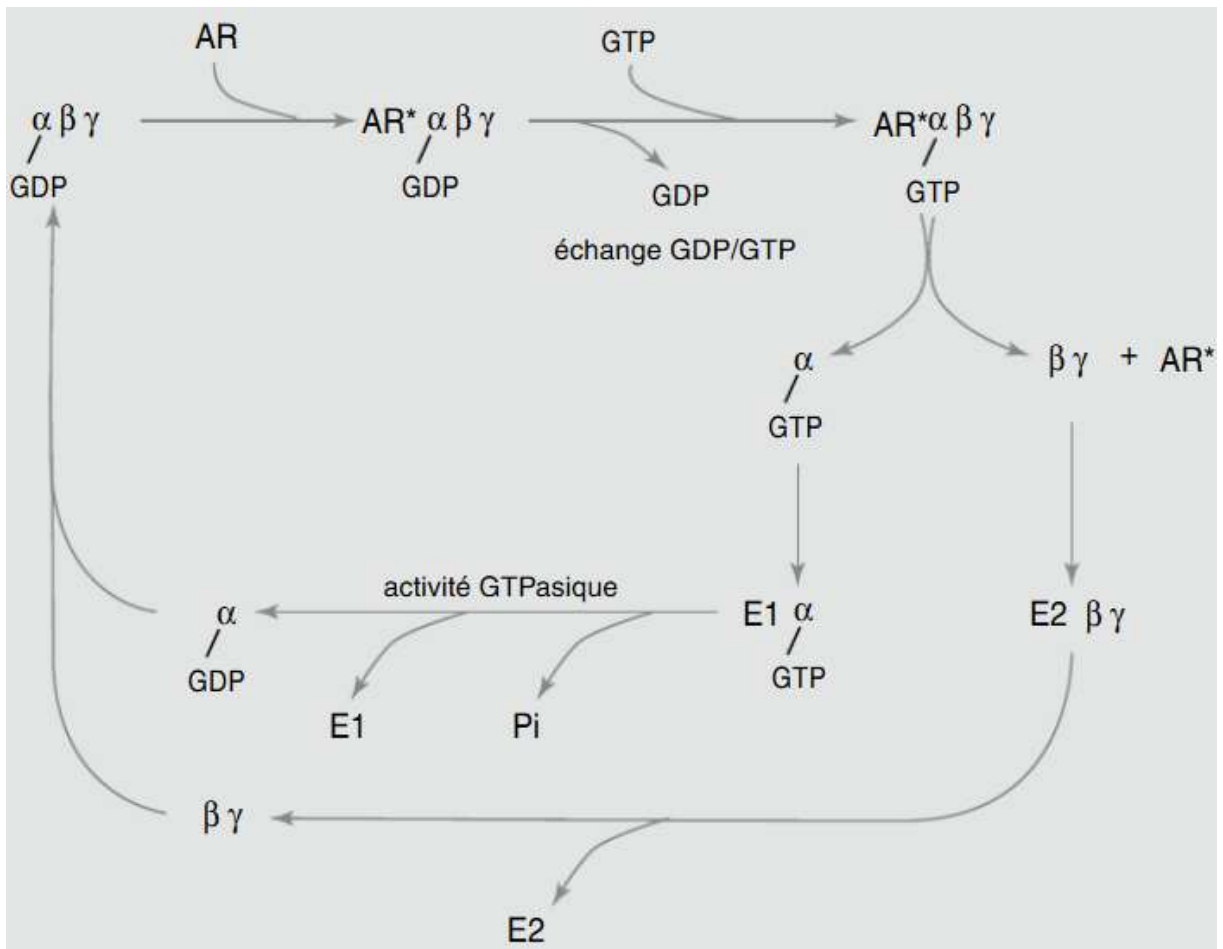


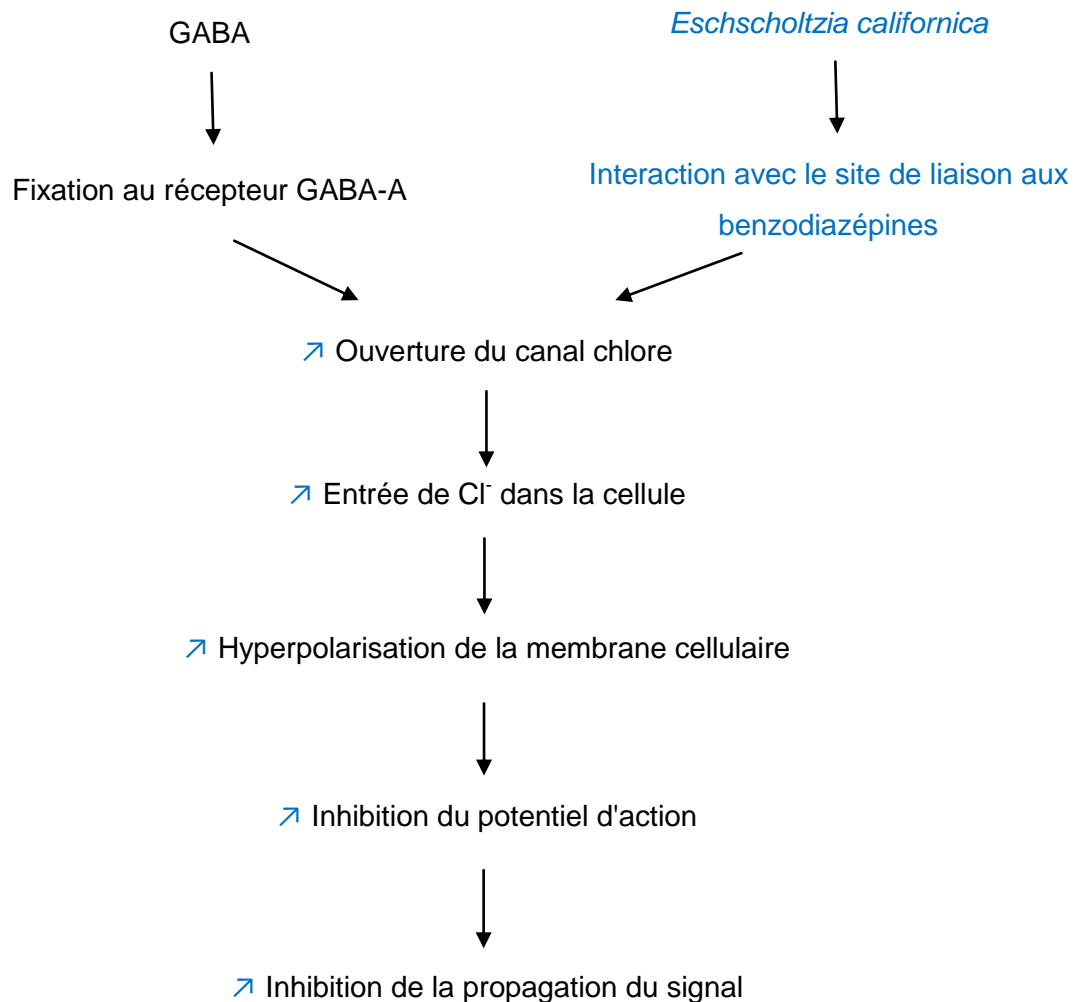
Figure 41 : Cycle d'activation des protéines G

Avec A : molécule de GABA, R : récepteur GABA-B, E1 et 2 : effecteurs et Pi : phosphate inorganique (61)

L'activation des récepteurs GABA-B présynaptiques va provoquer la diminution de la libération de neurotransmetteurs. Au niveau postsynaptique, leur activation entraîne une hyperpolarisation de la membrane cellulaire et donc la diminution du potentiel d'action (61–63).

b. Action présumée d'*Eschscholtzia californica* sur le système gabaergique

Le mécanisme d'action présumé du pavot de Californie serait une modulation de l'ouverture du canal chlore des récepteurs GABA-A par interaction avec le site de liaison aux benzodiazépines situé sur celui-ci (41,59).



2. ACTION SUR LE SITE DE LIAISON AUX BENZODIAZEPINES

a. Les benzodiazépines

Définition

Les benzodiazépines (Annexe n°5) sont des molécules composées d'un noyau diazépine à sept atomes dont deux sont des azotes et d'un cycle benzénique. Elles sont classées en trois familles en fonction de la position des deux atomes d'azote : les benzodiazépines 1-4, 1-5 et 2-3.

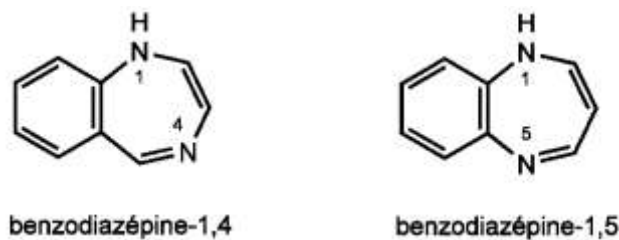


Figure 42 : Benzodiazépines 1-4 et 1-5 (64)

Métabolisme

Les benzodiazépines sont métabolisées par le foie et excrétées dans les urines. Elles passent la barrière foëto-placentaire et dans le lait.

Propriétés

Ce sont des composés basiques et lipophiles. Les benzodiazépines possèdent des propriétés anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, myorelaxante et amnésiante (60,64).

Elles se fixent sur le site modulateur de certains récepteurs GABA-A, pour lesquels elles ont une affinité importante, entraînant une augmentation de la réponse au GABA. Ainsi la fixation d'une benzodiazépine sur le récepteur GABA-A va augmenter l'entrée d'ions Cl⁻ dans le neurone augmentant en conséquence son hyperpolarisation et entraînant donc une inhibition plus importante du potentiel d'action engendrée par le GABA (Figure 43) (61,65).

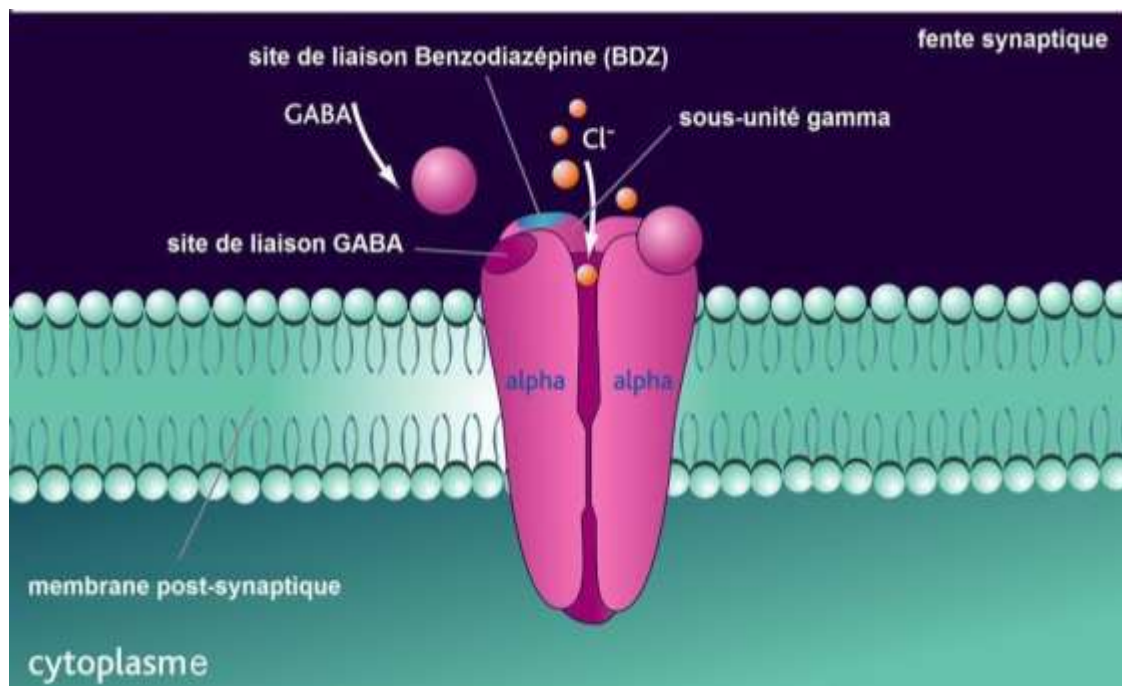


Figure 43 : Mécanisme d'action des benzodiazépines (65)

Indications

Les benzodiazépines possèdent des indications différentes selon leur demi-vie. Celles à demi-vie courte sont surtout utilisées contre l'anxiété passagère, l'insomnie d'endormissement et certaines formes d'épilepsie, tandis que celles à demi-vie intermédiaire ou longue sont indiquées dans l'anxiété de plus longue durée ou dans les états névrotiques et dans le sevrage de l'alcool, des opiacés et des benzodiazépines.

Les benzodiazépines peuvent également être indiquées en cas de contractures musculaires ou pour l'induction d'anesthésie.

Effets indésirables

Les effets indésirables des benzodiazépines les plus fréquemment rencontrés sont une somnolence, des difficultés de concentration, une amnésie antérograde, c'est-à-dire une incapacité à se souvenir des événements survenus dès le début de l'amnésie, une hypotonie (diminution du tonus musculaire) et des sensations ébrieuses. Les benzodiazépines peuvent également provoquer, plus rarement, une confusion ou des réactions paradoxales telles qu'une irritabilité, une agressivité ou de l'excitation.

Leur utilisation prolongée entraîne le développement d'une tolérance et une dépendance physique et psychique c'est pourquoi leur prescription est limitée à douze semaines pour les anxiolytiques et à quatre semaines pour les hypnotiques et le traitement ne doit jamais être arrêté brutalement (risque d'un effet rebond).

La tolérance est une diminution de la sensibilité de l'organisme à un médicament après l'administration de doses répétées pendant une certaine période. Le mécanisme de tolérance aux benzodiazépines n'est pas encore clairement établi mais serait dû à une désensibilisation des récepteurs GABA-A par baisse du nombre de site de fixation aux benzodiazépines et par baisse de la synthèse de certaines sous-unités de ces récepteurs.

La dépendance physique se manifeste par des troubles physiques, ou syndrome, retrouvés lors du sevrage. Il s'agit dans le cas des benzodiazépines d'anxiété, d'insomnie, d'irritabilité, de myalgies et de céphalées. On peut observer plus rarement une agitation, une confusion, une dépersonnalisation, des hallucinations et des convulsions.

La dépendance psychique se traduit par un état compulsif poussant la personne à prendre le médicament.

En cas de surdosage, il y a apparition d'un état ébrié, d'une somnolence puis d'un coma et d'une dépression respiratoire. La conduite à tenir est en général une simple surveillance respiratoire permettant d'attendre que le risque de dépression respiratoire soit écarté. Si celui-ci devient manifeste, les réanimateurs peuvent choisir d'administrer l'antidote, un antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines : le flumazénil en plus d'une mise sous ventilation assistée et d'une surveillance neurologique et cardio-respiratoire. Le lavage gastrique et l'utilisation du charbon activé n'ont pas grand intérêt et doivent être discutés au cas par cas.

Contre-indications

Les benzodiazépines sont contre-indiquées en cas d'insuffisance respiratoire, de myasthénie, d'apnée du sommeil et d'insuffisance hépatique sévère (61,65,66).

b. Interaction d'*E. californica* avec les sites de liaison aux benzodiazépines

Une étude de Rolland *et al.* datant de 2001 a montré, sur des souris, que les effets sédatif et anxiolytique d'un extrait hydro-alcoolique d'*Eschscholtzia californica* étaient annulés après l'administration de flumazénil. Cette étude révèle ainsi une action de l'extrait du pavot de Californie sur les récepteurs aux benzodiazépines (53).

Dans cette même étude, Rolland *et al.* ont cherché à savoir si *E. californica* présentait, en plus d'une action sédatif et anxiolytique, les autres propriétés des benzodiazépines.

Bien qu'agissant sur les sites de liaison aux benzodiazépines, *E. californica* ne présente pas d'activité hypnotique, anticonvulsivante ou myorelaxante. Il ne possède pas non plus de propriété antipsychotique, antidépressive ni antihistaminique. Bien que les barbituriques ne soient plus aussi prescrits qu'auparavant, leur AMM ayant été restreinte, le risque d'une consommation conjointe avec le pavot d'Amérique est une augmentation de leur activité hypnotique.

Des effets analgésiques périphériques ont également été démontrés chez la souris pour des doses de 200 mg/kg sans action analgésique centrale (53).

3. INTERVENTION DE LA (S)-RETICULINE DANS LES PROPRIETES NEUROSEDATIVES D'ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA

Une étude de 2015 effectuée par Fedurco *et al.* met en avant l'intervention de la (S)-réticuline dans les propriétés sédative et analgésique du pavot d'Amérique.

Selon cette étude, la (S)-réticuline pourrait agir sur les récepteurs GABA-A mais serait surtout transformée par l'organisme en d'autres alcaloïdes plus à même d'interagir avec les récepteurs GABA-A couplés au canal chlore.

De plus, cette étude suggère que les propriétés sédative et analgésique d'*E.californica* seraient dues à la biotransformation de la (S)-réticuline en morphine et/ou d'autres alcaloïdes et leur liaison aux récepteurs aux opioïdes μ (41).

a. La morphine

Définition

La morphine est l'alcaloïde principal de l'opium, latex produit par *Papaver somniferum*, une Papavéracée très connue sous le nom de pavot somnifère ou pavot à opium. Elle est utilisée depuis longtemps comme antalgique dans les douleurs intenses.

Structure

Elle est constituée de cinq cycles aux centres asymétriques et d'un hydroxyle phénolique en C3 responsable de sa solubilité et intervenant dans ses propriétés analgésiques.

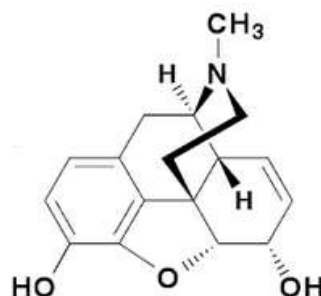


Figure 44 : Molécule de morphine (36)

Propriétés pharmacologiques

La morphine possède des propriétés analgésique, antalgique, sédatrice et euphorisante. Le nombre de récepteurs à la morphine va augmenter avec sa durée d'utilisation, entraînant une tolérance ainsi qu'une dépendance lors du sevrage. Elle a également un effet dépresseur sur les centres respiratoires, entraîne un myosis et diminue l'activité hypophysaire avec une diminution de la sécrétion des hormones FSH, LH et ACTH.

Mode d'action

La morphine est un agoniste des récepteurs opioïdes de type μ qui se situent au niveau du cerveau, plus précisément dans la substance grise et le thalamus. Ils vont contribuer au contrôle de la douleur et de la respiration et vont également être responsables des effets secondaires de constipation, de myosis et d'euphorie. La fixation de la morphine sur les récepteurs μ va interrompre l'influx nerveux créé par la douleur.

Elle va également se fixer sur les récepteurs κ situés au niveau de l'hypothalamus et de la moelle épinière et vont participer aux effets analgésiques spinaux et neuroendocriniens.

Enfin, elle se fixe également sur les récepteurs δ présents au niveau de la moelle épinière. Ces récepteurs vont participer à l'effet analgésique ainsi qu'à la constipation, au myosis, comme les récepteurs kappa, mais vont aussi entraîner une dépression respiratoire modérée et des effets psychodysléptiques (perturbation de l'activité psychique avec hallucinations et délires).

Effets indésirables

Des effets indésirables peuvent survenir à l'instauration du traitement par morphine dont de la somnolence, une confusion et des nausées et des vomissements. L'effet indésirable le plus fréquent qui subsiste durant tout le traitement est la constipation.

Les autres effets indésirables que l'on peut rencontrer sont une sédation, une excitation, des cauchemars, une dépression respiratoire, une augmentation de la pression intracrânienne, un prurit et des rougeurs. En cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale il y a survenue de dysurie et de rétention urinaire.

Il y a apparition d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement avec bâillements, insomnie, anxiété, irritabilité, frissons, mydriase (dilatation de la pupille), bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, écoulement nasal, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, perte d'appétit, myalgies et arthralgies.

Dans le cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, il existe un risque exceptionnel d'apparition de contractions musculaires rapides et involontaires appelées myoclonies.

A ce jour, il n'existe aucun élément ou cas permettant de penser que le pavot de Californie pourrait présenter le risque léthal rapporté pour les opiacés et opioïdes, associé à une forte dépression respiratoire. Cependant il conviendrait d'être prudent en cas de consommation conjointe avec des médicaments responsables d'une dépression respiratoire.

Contre-indications

Les contre-indications à la morphine comprennent une hypersensibilité, une insuffisance respiratoire décompensée en l'absence de ventilation artificielle, une insuffisance hépatocellulaire sévère avec affection du cerveau, une épilepsie non contrôlée et dans le cas d'un traumatisme crânien et d'hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée. La morphine est également contre-indiquée au cours de l'allaitement dans le cadre d'un traitement au long cours.

Elle est contre-indiquée en association avec d'autres agonistes-antagonistes morphiniques comme la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine et la naltrexone un antagoniste des opiacés (36,66–68).

b. Biosynthèse de la morphine à partir de la (S)-réticuline

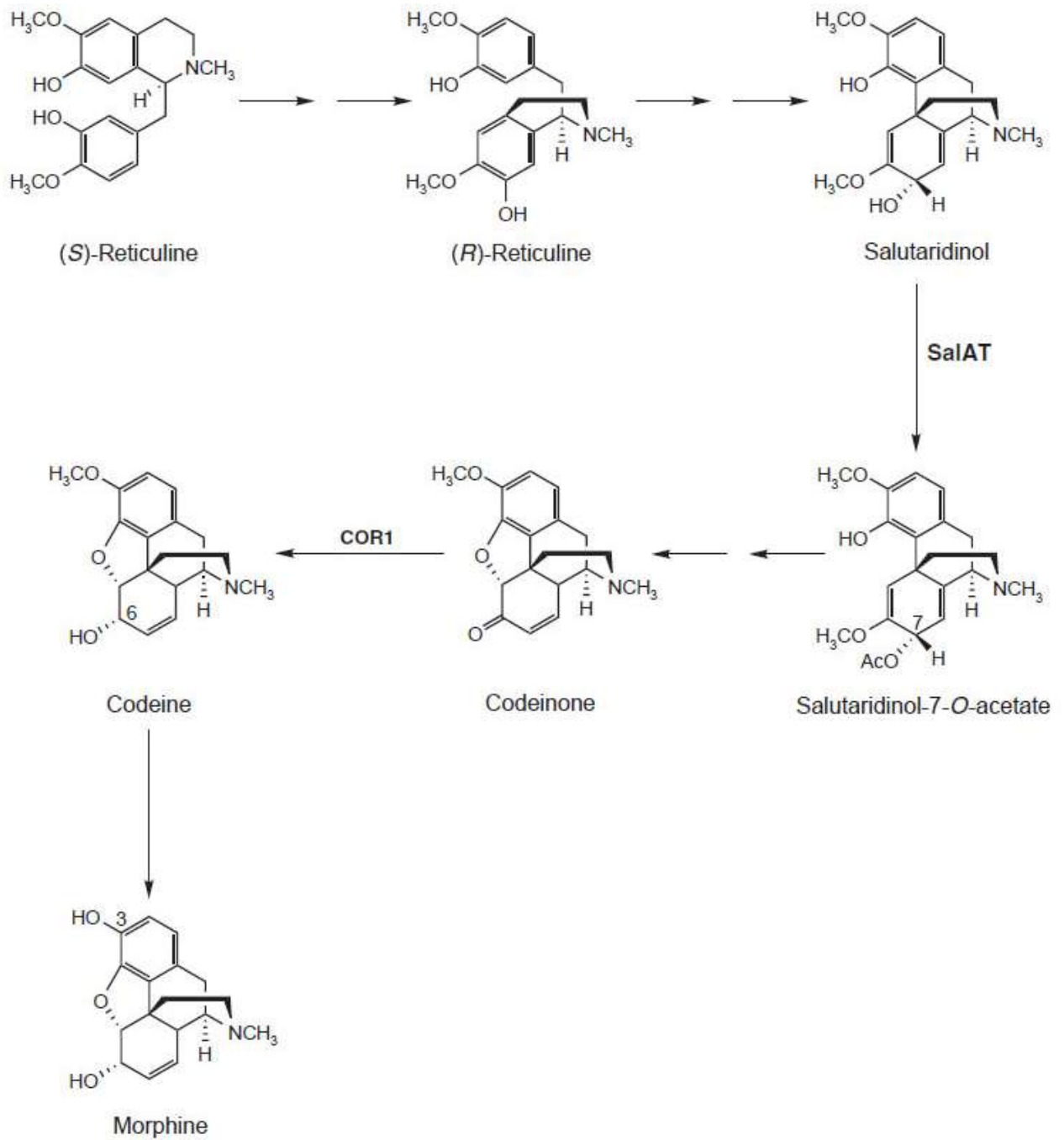


Figure 45 : Biosynthèse de la morphine à partir de la (S)-réticuline (69)

c. Conclusion

Le pavot d'Amérique possède donc des propriétés neurosédatives particulières : il présente des activités anxiolytique, sédative, potentialisateur des hypnotiques, inducteur et prolongateur du sommeil, antispasmodique et analgésique périphérique.

Ces propriétés seraient le fait d'une augmentation de l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique par l'action des alcaloïdes d'*E.californica*. Ces alcaloïdes agiraient sur les sites de liaison aux benzodiazépines présents sur les récepteurs GABA du SNC.

Les propriétés sédatives et analgésiques du pavot de Californie pourraient également être dues à la biotransformation de la (s)-réticuline en morphine et/ou d'autres alcaloïdes.

Malgré les études réalisées, il reste à déterminer précisément quelles sont les substances responsables de ces activités et si plusieurs mécanismes d'action, autres que l'activité benzodiazépine-like, entrent en jeu (3,7,53).

III. TOXICITE

Les représentants de la famille des Papavéracées sont riches en alcaloïdes et possèdent par conséquent une certaine toxicité.

Les alcaloïdes présents chez le pavot de Californie présentent des toxicités diverses à certaines concentrations.

Aucun cas de toxicité aigüe n'a été documenté, ni de toxicité chronique avéré. Ceci peut être expliqué par les faibles concentrations en alcaloïdes ingérées aux posologies usuelles.

Il est toutefois à éviter chez la femme enceinte en raison de la présence d'alcaloïdes et il est contre-indiqué en cas de glaucome en raison de la présence de sanguinarine, alcaloïde surtout présent dans les racines et très peu dans les parties aériennes qui sont celles utilisées en phytothérapie (3,7,42).

PARTIE III :

UTILISATIONS

I. UTILISATIONS ET INDICATIONS

1. UTILISATIONS TRADITIONNELLES

Eschscholtzia californica a longtemps été utilisé par les indiens d'Amérique, jusqu'à la colonisation du continent par les européens.

Au niveau alimentaire, les feuilles étaient consommées après avoir été bouillies ou cuites sur des pierres chaudes.

En médecine traditionnelle, les indiens d'Amérique utilisaient le pavot de Californie en interne contre les douleurs dentaires et digestives et pour diminuer la lactation. Il était également utilisé en usage externe en cataplasme pour traiter les plaies et les ulcères (3,7).

2. INDICATIONS ACTUELLES

De nos jours, les indications d'*Eschscholtzia* sont clairement définies. Le pavot de Californie peut être utilisé chez l'enfant car il ne semble pas présenter les effets indésirables des benzodiazépines. Il est alors indiqué en cas d'énurésie nocturne.

L'énurésie nocturne est la survenue de mictions involontaires et inconscientes pendant le sommeil.

Il est utilisé chez l'adulte contre l'insomnie, plus précisément celle due à des difficultés d'endormissement et à l'anxiété d'intensité légère, contre les réveils nocturnes et le réveil matinal précoce.

L'insomnie correspond à la difficulté occasionnelle ou chronique à s'endormir ou à avoir une quantité suffisante de sommeil ou un sommeil de qualité.

L'anxiété est définie dans le dictionnaire comme une "inquiétude pénible, tension nerveuse, causée par l'incertitude, l'attente ; angoisse" et comme un "trouble émotionnel se traduisant par un sentiment indéfinissable d'insécurité".

Il existe toutefois plusieurs types d'anxiétés et de troubles anxieux avec différents symptômes et traitements (66,70–72).

3. CONSEILS ASSOCIES

Les traitements par *Eschscholtzia californica* sont à faire par cures et non en continu, comme la majorité des traitements en phytothérapie.

Ils doivent également être associés à une alimentation équilibrée et à des mesures hygiéno-diététiques telles que :

- la pratique d'une activité physique régulière adaptée plutôt le matin,
- l'éviction de boissons ou d'aliments excitants après 16 heures comme le café ou le thé,
- se coucher et se lever à des heures régulières,
- pas plus de 20 minutes de sieste,
- éviter les repas lourds et la consommation de fruits, sources de vitamines C, le soir
- éviter les activités physiques et intellectuelles stimulantes avant le coucher ainsi que les écrans,
- faire une activité calme et relaxante avant le coucher comme de la lecture.

Si malgré tout, les symptômes persistent, il faudra orienter le patient vers son médecin traitant.

II. FORMES PHARMACEUTIQUES, POSOLOGIES ET ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

1. FORMES PHARMACEUTIQUES

Eschscholtzia californica est aujourd'hui utilisé en phytothérapie sous diverses formes telles que les infusions, les teintures mères, les extraits secs et fluides ou encore sous forme de poudre totale.

Une infusion est une préparation aqueuse buvable à base de plante sèche. Dans le cas d'*Eschscholtzia californica*, de l'eau bouillante est versée sur les parties aériennes fleuries séchées. Il faut laisser infuser 1 cuillère à café des parties aériennes fleuries séchées dans 1 L d'eau pendant 10 à 15 minutes.

Les teintures mères sont des macérations dans l'alcool de plantes fraîches. La macération consiste à laisser tremper la plante dans un solvant à froid pendant une longue période allant de quelques heures à plusieurs jours.

Les extraits secs, aussi appelés nébulisats, sont des préparations obtenues par macération ou lixiviation de la plante dans un solvant étant soit de l'eau (extrait aqueux) soit de l'alcool (extrait hydro-alcoolique). L'extrait liquide ainsi obtenu est pulvérisé en très fines gouttelettes dans une enceinte scellée à travers un courant d'air chaud pour former l'extrait sec.

La lixiviation, ou percolation, consiste à faire passer le solvant froid ou chaud à travers une épaisse couche de la plante broyée disposée sur un filtre dans un percolateur.

Les extraits fluides sont des préparations obtenues par passages successifs de la drogue végétale réduite en poudre dans l'alcool éthylique à température ambiante jusqu'à épuisement, c'est-à-dire jusqu'à l'extraction de la quasi-totalité des principes actifs. Les extraits fluides sont très concentrés et stables.

La poudre totale correspond à la poudre obtenue après cryobroyage de la plante entière ou partie de la plante. Le cryobroyage est une pulvérisation de la plante préalablement congelée grâce à de l'azote liquide. Cette technique permet de conserver tous les principes actifs présents dans la plantes fraîche en les protégeant d'une éventuelle

dégradation ou destruction par la chaleur engendrée lors du broyage mécanique de la plante. Il permet également d'obtenir une poudre très fine et homogène (66,73,74).

2. POSOLOGIES

a. Posologies utilisées en phytothérapie

Les posologies utilisées en phytothérapie sont dépendantes de la forme galénique de la drogue végétale. Seules les parties aériennes fleuries du pavot d'Amérique sont utilisées et doivent contenir entre 0,50 et 1,20% d'alcaloïdes totaux (73).

Tableau 2 : Posologies selon la forme galénique d'*Eschscholtzia californica* dans le traitement de l'insomnie et des réveils nocturnes et matinal précoce (75)

Formes galéniques	Posologies chez l'adulte
Infusion	1 cuillère à café de parties aériennes fleuries dans 1 L d'eau Laisser infuser 10 à 15 minutes 1 à 4 tasses par jour
Teinture mère	100 à 150 gouttes le soir 1 à 2 h avant le coucher
Extrait fluide	15 à 30 gouttes 1 à 3 fois par jour
Gélules d'extrait sec	200 à 400 mg au coucher
Gélules de poudre totale	200 mg au repas du soir et 200 mg au coucher

b. Exemples trouvés dans le commerce

De nombreux exemples de formes prêtes à l'emploi des parties aériennes fleuries d'*Eschscholtzia californica* se retrouvent dans le commerce.

Une spécialité du laboratoire Pileje se trouve sous la forme de gélules d'extrait sec aqueux avec une contenance de 236 mg pour deux gélules. La posologie indiquée est de deux gélules au coucher (76).

Pour le laboratoire Arkopharma on le retrouve également sous forme de gélules mais de poudre totale. Chaque gélule contient 300 mg de poudre totale. La posologie conseillée est de deux gélules à raison de deux fois par jour dans l'indication de tension nerveuse légère, et de deux gélules au repas du soir ainsi que 30 minutes avant le coucher dans le cas de troubles mineurs du sommeil sans dépasser cinq gélules par jour (77).

Parmi les spécialités de la marque Naturactive du laboratoire Pierre Fabre on trouve *Eschscholtzia californica* sous forme de gélules de 200 mg d'extrait sec aqueux. La posologie indiquée est de deux gélules au coucher (78).

3. ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

Les associations thérapeutiques possibles avec le pavot Californie sont nombreuses. Elles se font généralement sous forme de mélanges de teintures mères, d'extraits fluides ou d'extraits secs et plus rarement d'infusions ou de poudre totale. Elles dépendent des symptômes présentés par le patient et du terrain, c'est-à-dire de l'individu lui-même.

a. Associations thérapeutiques possibles

Tableau 3 : Associations thérapeutiques possibles avec *E.californica* (75)

Indications	Associations
Difficulté d'endormissement	Eschscholtzia + Aubépine
Sommeil non réparateur	Eschscholtzia + Passiflore
Réveils nocturnes avec anxiété et troubles digestifs	Eschscholtzia + Mélisse
Réveils nocturnes avec anxiété et fringale nocturne	Eschscholtzia + Passiflore
Réveil matinal précoce	Eschscholtzia + Valériane
Insomnie de la personne âgée	Eschscholtzia + Ginkgo biloba
Insomnie en période de ménopause	Eschscholtzia + Houblon + Valériane
Insomnie occasionnelle	Eschscholtzia + Aubépine
Cauchemars chez l'enfant	Eschscholtzia + Passiflore
Énurésie nocturne	Eschscholtzia + Eleuthérocoque

b. Exemples de mélanges trouvés dans le commerce

Il existe également dans le commerce des mélanges de pavot de Californie associé à d'autres plantes.

Par exemple on trouve chez le laboratoire Pileje, des comprimés de 320 mg d'extrait de parties aériennes fleuries d'*E. californica* et de 128 mg de racines de Valériane (*Valeriana officinalis* L.). La posologie est de deux à quatre comprimés au coucher (76).

NOVANUIT[®] est une spécialité sous forme de comprimés du laboratoire Sanofi. Un comprimé est composé d'un mélange d'extraits secs de 340 mg de partie aérienne de passiflore (*Passiflora incarnata* L.), de 8,4 mg de pavot de Californie, de 81 mg de feuille de mélisse (*Melissa officinalis* L.) ainsi que d'1 mg de mélatonine et de 0,42 mg de vitamine B6. La posologie est d'un comprimé 30 minutes à 1 heure avant le coucher (79).

Le laboratoire Arkopharma commercialise plusieurs mélanges contenant de l'*Eschcholtzia californica*.

La spécialité ARKORELAX[®] SOMMEIL est constituée de comprimés d'extraits secs de 250mg de passiflore, de 125mg de valériane, de 100 mg de mélisse, 83,5 mg de cône de houblon (*Humulus lupulus* L.) et de 12,5 mg de pavot de Californie ainsi que d'1 mg de mélatonine et de 0,7 mg de vitamine B6.

La spécialité ARKORELAX[®] SOMMEIL FORT contient les mêmes ingrédients et aux mêmes doses que ARKORELAX[®] SOMMEIL sauf pour la mélatonine qui est dosée à 1,9 mg.

a posologie pour ces deux spécialités est de un comprimé 30 minutes avant le coucher.

La spécialité ARKORELAX[®] SOMMEIL FORT 8H se présente sous forme de comprimé bicouche. Une couche à libération immédiate contenant de la mélatonine (1 mg) et des extraits secs de partie aérienne de passiflore (100 mg) et d'organes souterrains de valériane (150 mg), ainsi qu'une couche à libération prolongée contenant 0,9 mg de mélatonine, 0,7 mg de vitamine B6 et 160 mg d'extrait sec de partie aérienne d'*Eschcholtzia californica*. La posologie est d'un comprimé 1 heure avant le coucher (77).

CONCLUSION

Important représentant de la famille des Papavéracées, *Eschscholtzia californica*, aussi appelé pavot de Californie ou pavot d'Amérique, a toute sa place dans l'arsenal phytothérapeutique.

En effet, d'après des études menées depuis plusieurs années, le pavot d'Amérique possède des propriétés neurosédatives particulières : il présente des activités anxiolytique et sédatrice, il est potentialisateur des hypnotiques, inducteur et prolongateur du sommeil, antispasmodique et analgésique périphérique. Il ne présente aucune toxicité à ce jour, ni d'accoutumance ou de dépendance.

Ces propriétés seraient le fait d'une augmentation de l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique par l'action des alcaloïdes d'*E.californica*. Ces alcaloïdes agiraient sur les sites de liaison aux benzodiazépines présents sur les récepteurs GABA du SNC.

Les propriétés sédatives et analgésiques du pavot de Californie pourraient également être dues à la biotransformation de la (S)-réticuline en morphine et/ou d'autres alcaloïdes.

Autrefois utilisé contre les douleurs dentaires et digestives et comme cataplasme sur les plaies et ulcères, il est aujourd'hui indiqué chez l'enfant dans l'énurésie nocturne et chez l'adulte dans l'anxiété, l'insomnie d'endormissement et les réveils nocturnes et matinaux précoces.

Eschscholtzia californica peut être utilisé sous différentes formes pharmaceutiques telles que les infusions, les teintures mères, les extraits secs ou fluides ou encore sous forme de poudre totale des parties aériennes fleuries.

Il existe actuellement dans le commerce de nombreux compléments alimentaires prêts à l'emploi à base de pavot de Californie seul ou mélangé à d'autres plantes médicinales.

Malgré les études réalisées sur *Eschscholtzia californica*, des questions subsistent sur l'identification des substances responsables de ses activités et sur l'intervention de plusieurs mécanismes d'action autres que son activité benzodiazépine-like.

BIBLIOGRAPHIE

1. Plantes et botanique. Famille des Papaveraceae [en ligne]. 2018 [cité le 13 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.plantes-botanique.org>
2. Delano McKelvey S. Eschscholtz and von Chamisso spend a month at the bay of San francisco. 1998 ; 26-3 : 21-5.
3. Frantz S. Activité anxiolytique de molécules d'origine naturelle : Contribution à l'étude du Kawa, du Millepertuis et de l'Eschscholtzia. [Thèse]. Nancy : Université Henri Poincaré. Nancy I ; 2001.
4. Chase MW, Bremer B, Bremer K *et al.* An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants : APG III. Botanical Journal of the Linnean Society. 2009 ; 161 (2) : 105-21.
5. Stevens PF. Angiosperm Phylogeny Website [en ligne]. 2017 [cité le 18 février 2019]. Disponible sur: <http://www.mobot.org>
6. Tassy P. Phylogénie [en ligne]. 2017 [cité le 18 février 2019]. Disponible sur: <https://e-systematica.org>
7. Rolland A. Etude pharmacologique et contribution à l'étude botanique et chimique d'Eschscholtzia californica Cham. [Thèse]. Metz : Université de Metz ; 1988. 504 p.
8. Calflora. Eschscholtzia rhombipetala [en ligne]. 2018 [cité le 18 octobre 2018]. Disponible sur : <http://www.calflora.org>
9. Shreve F, Wiggins IL. Vegetation and Flora of the Sonoran Desert. Stanford University Press ; 1964. 1816 p.
10. Abrams LR, Ferris RS. An Illustrated Flora of the Pacific States : Polygonaceae to Krameriaceae, buckwheats to kramerias. Stanford University Press ; 1940. 654 p.
11. NCBI. NCBI taxonomy database [en ligne]. [cité le 17 juin 2018]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
12. Catalogue of Life. Eschscholtzia [en ligne]. [cité le 8 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.catalogueoflife.org>
13. Peronnet A. France métropolitaine [en ligne]. [cité le 17 juin 2018]. Disponible sur : <http://www.tela-botanica.org>
14. National Plant Germplasm System. Germplasm Resources Information Network (GRIN-Taxonomy). [en ligne]. 2018 [cité le 18 octobre 2018]. Disponible sur : <https://npgsweb.ars-grin.gov>
15. Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. 1^e éd. Lavoisier ; 2010. 1403 p.
16. Chimera CG. Report on Bocconia frutescens [en ligne]. 2013 [cité le 16 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.researchgate.com>

17. Dupont F, Guignard J-L. Botanique systématique moléculaire. 1^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2007.
18. Klorane Botanical Foundation [Internet]. Klorane Botanical Foundation. [cité le 16 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.kloranebotanical.foundation/fr>
19. Plantae.ca. Le répertoire des plantes. Papaveraceae [en ligne]. 2006 [cité le 30 avril 2018]. Disponible sur : <http://www.plantae.ca>
20. Ruiz M. Main parts of a mature flower [en ligne]. 2007 [cité le 16 octobre 2018]. Disponible sur : <https://commons.wikimedia.org>
21. Boue H, Camefort H. Reproduction et biologie des végétaux supérieurs. 2e éd. Paris: Doin Editions ; 1999. 436 p.
22. Bourgois M. Notions essentielles de botanique générale : la fleur [en ligne]. 2005 [cité le 18 mai 2018]. Disponible sur : <http://floronet.pagesperso-orange.fr>
23. Martin C. Fleurs d'Angiospermes Plateforme ACCESS. Institut français de l'éducation [en ligne]. [cité le 15 octobre 2018]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr>
24. The Wild Classroom. Papaveraceae [en ligne]. 2003 [cité le 17 juin 2018]. Disponible sur : <http://www.thewildclassroom.com>
25. Encyclopædia Universalis. Graine [en ligne]. [cité le 12 novembre 2018]. Disponible sur : <http://www.universalis.fr>
26. Lignier MO. Eschscholtziées. Explication anatomique de la fleur. Bulletin de la Société Botanique de France. 1916 ; 62 (3) : 298-342.
27. Lambinon J. Eléments d'organographie des angiospermes. Lejeunia [en ligne]. 2016 [cité le 22 février 2019]. Disponible sur : <https://popups.uliege.be>
28. La nutrition en couleurs. Eschscholtzia californica ou pavot de Californie [en ligne]. L'atelier des couleurs. 2015 [cité le 12 novembre 2018]. Disponible sur : <http://www.latelierdescouleurs.net>
29. Gwenn. Faune et flore - Montagnes Noires [en ligne]. 2014 [cité le 17 juin 2018]. Disponible sur : <http://www.nomadescence.fr>
30. Ronse De Craene LP. Floral Diagrams. Cambridge University Press Textbooks [en ligne]. 2010 [cité le 15 octobre 2018]. Disponible sur : <http://ebookcentral.proquest.com>
31. Montagne P. Le monde de Lupa [en ligne]. 2010 [cité le 17 juin 2018]. Disponible sur : <http://www.monde-de-lupa.fr>
32. Environmental Weeds of Australia. Eschscholtzia californica [en ligne]. 2016 [cité le 17 juin 2018]. Disponible sur : <https://keyserver.lucidcentral.org>
33. Yashasvi B. Biology Discussion. Papaveraceae : Characters, Distribution and Types [en ligne]. 2016 [cité le 4 mai 2018]. Disponible sur : <http://www.biologydiscussion.com>
34. Western Australia Herbarium. Florabase : Flora of Western Australia. Eschscholtzia Cham. [en ligne]. [cité le 18 octobre 2018]. Disponible sur : <https://florabase.dpaw.wa.gov.au>

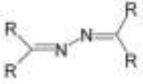
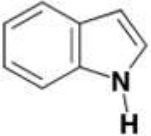
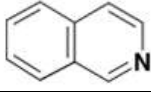
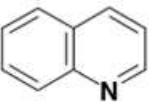
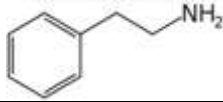
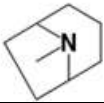
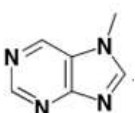
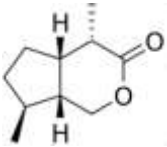
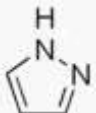
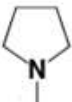
35. Fleurentin J, Hayon JC. Du bon usage des plantes qui soignent. Rennes : Ouest France ; 2016. 384 p.
36. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4^e éd. Lavoisier ; 2009. 1271 p.
37. Puskarczyk E. Aspects toxicocinétiques, toxicodynamiques et thérapeutiques actuels de l'intoxication aigüe à l'ion cyanure. [Thèse]. Nancy : Université Henri Poincaré. Nancy I ; 2006. 221 p.
38. NCBI. The PubChem Project [en ligne]. [cité le 17 juin 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
39. Encyclopædia Universalis. Alcaloïdes [en ligne]. [cité le 16 novembre 2018]. Disponible sur : <http://www.universalis.fr>
40. Aniszewski T. Alkaloids: Chemistry, Biology, Ecology, and Applications. 2^e éd. Elsevier ; 2015. 494 p.
41. Fedurco M, Gregorová J, Šebrlová K *et al.* Modulatory Effects of Eschscholzia californica Alkaloids on Recombinant GABAA Receptors. *Biochemistry Res Int.* 2015 ; 9.
42. Hurtel J-M. Pavot de Californie, Eschscholtzia californica [en ligne]. [cité le 2 mai 2018]. Disponible sur : <http://www.phytomania.com>
43. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview [en ligne]. *The Scientific World Journal.* 2013 [cité le 24 janvier 2019]. Disponible sur : <https://www.hindawi.com>
44. Morot-Gaudry JF, Nicol MZ, Jolivet E. Détermination quantitative des acides organiques dans les extraits végétaux. Amélioration de la technique d'analyse par chromatographie de partage sur colonne de gel de silice. *Journal of Chromatography.* 1973 ; 87 (2) : 425-32.
45. Strain HH. Eschscholtzxanthin : a new xanthophyll from the petals of the california poppy, Eschscholtzia californica. *Journal of biological chemistry.* 1937 ; 123 : 425-37.
46. Al-Snafi AE. Eschscholzia californica : a phytochemical and pharmacological review. *Indo American Journal of Phamaceutical sciences.* 2017 ; 4 (2) : 257-63.
47. EurekaSanté. Caroténoïde [en ligne]. [cité le 18 mars 2019]. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr>
48. Palomino O. Assessment report on Eschscholzia californica Cham., herba. 2014. 20 p.
49. Cahlíková L, Hulová L, Hrabínová M *et al.* Isoquinoline alkaloids as prolyl oligopeptidase inhibitors. *Fitoterapia.* 2015 ; 103 : 192-6.
50. Dijoux-Franca MG, Hay AE, Hennebelle T *et al.* Plantes de phytothérapie - Fumeterre [en ligne]. [cité le 11 janvier 2019]. Disponible sur : <http://unt-ori2.crihan.fr>
51. Cortijo J, Villagrasa V, Pons R *et al.* Bronchodilator and anti-inflammatory activities of glaucine : In vitro studies in human airway smooth muscle and polymorphonuclear leukocytes. *Br J Pharmacol.* 1999 ; 127 (7) : 1641-51.

52. Hao DC Gu X-J, Xiao PG *et al.* Medicinal Plants. 1^{er} éd. Woodhead Publishing ; 2015. Phytochemical and biological research of Chelidoniae pharmaceutical resources ; 171-216.
53. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers M *et al.* Neurophysiological effects of an extract of *Eschscholzia californica* Cham. (Papaveraceae). *Phytotherapy Res.* 2001 ; 15 (5) : 377-81.
54. Vincieri F, Celli S, Mulinacci N *et al.* An approach to the study of the biological activity of *Eschscholtzia californica* Cham. *Pharmacology Res Com.* 1988 ; 20 Suppl 5 : 41-4.
55. Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F. Plantes sédatives: évaluation pharmacologique et clinique. *Médecine du sommeil.* 2007 ; 4 (13) :4-14.
56. Abascal K, Yarnell E. Nervine Herbs for Treating Anxiety. *Alternative & Complementary Therapies.* 2004 ; 10 (6) : 309-15.
57. Schulz H, Jobert M, Hübner W. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine.* 1998 ; 5 (6) : 449-58.
58. Schäfer HL, Schäfer H, Schneider W *et al.* Sedative action of extract combinations of *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. *Arzneimittelforschung.* 1995 ; 45 (2) : 124-6.
59. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers M *et al.* Behavioural effects of the American traditional plant *Eschscholzia californica* : sedative and anxiolytic properties. *Planta Med.* 1991 ; 57 (3) : 212-6.
60. Manda VK, Ibrahim MA, Dale OR *et al.* Modulation of CYPs, P-gp, and PXR by *Eschscholzia californica* (California Poppy) and Its Alkaloids. *Planta Med.* 2016 ; 82 (6) : 551-8.
61. Landry Y, Gies J-P. *Pharmacologie : Des cibles à la thérapeutique.* 3^è éd. Dunod ; 2014.
62. Mombereau C. *Etude du rôle des récepteurs GABA dans l'anxiété, la dépression et l'addiction : approche pharmacologique et génétique.* [Thèse]. Bordeaux : Université de Bordeaux ; 2006. 321p.
63. Bannai H, Niwa F, Sherwood MW *et al.* Bidirectional Control of Synaptic GABAAR Clustering by Glutamate and Calcium. *Cell Reports.* 2015 ; 13 (12) : 2768-80.
64. Académie Nationale de Pharmacie. Benzodiazépine (BDZ) [en ligne]. [cité le 28 janvier 2019]. Disponible sur : <http://dictionnaire.acadpharm.org>
65. CNPM, Collège National de Pharmacologie Médicale. Benzodiazépines [en ligne]. [cité le 25 janvier 2019]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org>
66. VIDAL. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [en ligne]. [cité le 17 juin 2018]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
67. Hurtel J-M. Pavot à opium, plante médicinale, traitement de la douleur, morphine, codéine, toxicomanie [en ligne]. [cité le 30 avril 2018]. Disponible sur : <http://www.phytomania.com>

68. Gomez G. Opium, opiacés, opioïdes [en ligne]. [cité le 3 mai 2018]. Disponible sur : <http://sciences-physiques.ac-montpellier.fr>
69. Biocyclopedia. Tetrahydrobenzylisoquinoline Alkaloid Biosynthesis [en ligne]. [cité le 15 décembre 2018]. Disponible sur : <https://biocyclopedia.com>
70. Sciences et Avenir. Du pavot de Californie pour s'endormir plus vite [en ligne]. [cité le 30 avril 2018]. Disponible sur : <https://www.sciencesetavenir.fr>
71. Ray M-C. Définition Insomnie [en ligne]. [cité le 4 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com>
72. Larousse. Dictionnaires Larousse français monolingue et bilingues en ligne [en ligne]. [cité le 4 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr>
73. ANSM. Pharmacopée française. 11^e édition. 2017.
74. Morel J-M, Pelt J-M. Traité pratique de phytothérapie. 1^e éd. Paris : Grancher ; 2008.
75. Foenix. L'Eschscholtzia [en ligne]. [cité le 8 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.guide-phytosante.org>
76. Pileje. Phytostandard - Eschscholtzia - Complément alimentaire à base d'extrait d'Eschscholtzia biologique [en ligne]. [cité le 18 février 2019]. Disponible sur : <https://www.commander-pileje.fr>
77. Arkopharma. Arkogélules® Eschscholtzia [en ligne]. [cité le 18 février 2019]. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com>
78. Naturactive. Elusanes Eschscholtzia [en ligne]. 2016 [cité le 18 février 2019]. Disponible sur : <https://www.naturactive.fr>
79. Sanofi aventis. Novanuit Triple Action [en ligne]. [cité le 4 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.teamdenuit.fr>
80. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz. Guide pratique des médicaments. 36^e éd. Maloine ; 2017.

ANNEXE N°1

Tableau 4 : Classification structurale des alcaloïdes (40)

Groupes	Noyaux caractéristiques	Exemples
Azines		Pipéridine, Conicine, Nicotine
Bétaïnes		Muscarine, Choline, Neurine
Indoles		Sérotonine, Ergotamine, Réserpine
Isoquinoléines		Quinapril, Berbérine, Morphine, Codéine, Papavérine, Fentanyl
Quinoléines		Hydroxychloroquine, Méfloquine, Quinine, Quinidine
Phénylétylamines		Ephédrine, Mescaline, Méthamphétamine
Tropanes		Atropine, Scopolamine, Cocaïne
Purines		Caféine, Théobromine, Théophylline
Terpénoïdes		Aconitine, Solanidine, Solanine
Pyrazole		
Pyrrolidines		Anisomycine, Acide domoïque, Acide kaïnique

ANNEXE N°2

Tableau 5 : Classification biosynthétique des alcaloïdes vrais (40)

Alcaloïdes vrais			
Précurseurs	Groupes	Noyaux caractéristiques	Exemples
L-ornithine	Alcaloïdes pyrrolidiniques	Pyrrolidine	Hygrine
	Alcaloïdes tropaniques	Tropane	Atropine
	Alcaloïdes pyrrolizidiniques	Pyrrolizidine	Europine
L-lysine	Alcaloïdes pipéridiniques	Pipéridine	Conine
	Alcaloïdes quinolizidiniques	Quinolizidine	Spartéine
	Alcaloïdes indolizidiniques	Indolizidine	Castanospermine
L-tyrosine et L-phénylalanine	Phényléthylamines	Phényléthylamine	Adrénaline
	Alcaloïdes tétrahydroisoquinoliniques simples	Benzyltétrahydroisoquinoléine	Morphine
	Alcaloïdes phényléthylisoquinoliniques	Alcaloïdes des Amaryllidacées	Galanthamine
L-tryptophane	Alcaloïdes indoliques	Indole	Sérotonine
	Alcaloïdes quinoléiniques	Quinoléine	Chloroquine
	Alcaloïdes pyrroloindoliques	Indole	A-yohimbine
	Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Ergotine	Ergotamine
L-histidine	Alcaloïdes imidazoliques	Imidazole	Histamine
	Alcaloïdes manzaminiques	Xestomanzamine	Xestomanzamine A
L-arginine	Alcaloïdes marins	β -carboline	Tétrodotoxine
Acide anthranilique	Alcaloïdes quinazoliniques	Quinazoline	Péganine
	Alcaloïdes quinoléiniques	Quinoléine	Perforine
	Alcaloïdes acridoniques	Acridine	Acronycine
Acide nicotinique	Alcaloïdes pyridiniques	Pyridine	Nicotine
		Pyrrolidine	

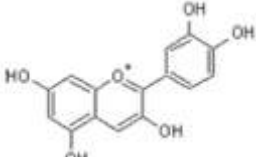
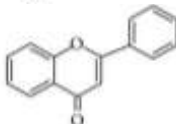
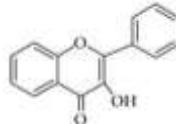
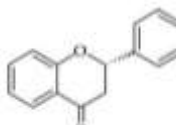
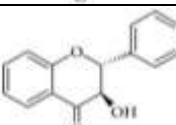
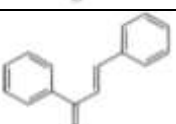
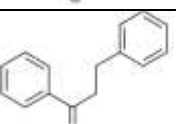
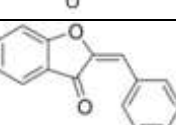
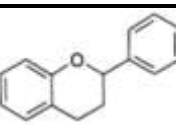
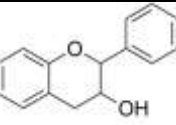
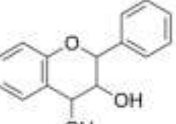
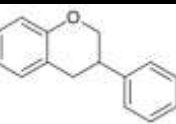
ANNEXE N°3

Tableau 6 : Classification biosynthétiques des proto- et des pseudo-alcaloïdes (40)

Proto-alcaloïdes			
Précurseurs	Groupes	Noyaux caractéristiques	Exemples
L-tyrosine	Alcaloïdes phényléthylaminés	Phényléthylamine	Mescaline
L-tryptophane	Alcaloïdes indoloterpéniques	Indole	Yohimbine
L-ornithine	Alcaloïdes pyrrolizidiniques	Pyrrolizidine	Stachydrine
Pseudo-alcaloïdes			
Acétate	Alcaloïdes pipéridiniques Alcaloïdes sesquiterpéniques	Pipéridine Sesquiterpène	Coniine Cassinine
Acide pyruvique	Alcaloïdes de l'Ephédra	Phényl C	Ephédrine
Acide férulique	Alcaloïdes aromatiques	Hényle	Capsaïcine
Géranol	Alcaloïdes terpéniques	Terpénoïdes	Aconitine
Saponines	Alcaloïdes stéroïdiques		Cholestane

ANNEXE N°4

Tableau 7 : Classification des hétérosides flavoniques (36,43)

Classe		Structure	Génine
Flavonoïdes	Anthocyanes ou Anthocyanosides	2-phénylbenzopyriliums	
	Flavones	2-phénylchromones	
	Flavonols		
	Flavanones		
	Dihydroflavonols		
	Chalcones		
	Dihydrochalcones		
	Aurones	2-benzylidène-coumaranones	
Dérivés Flavoniques	Flavanes	2-phénylchromanes	
	Flavan-3-ols		
	Flavan-3,4-diols		
Isoflavonoïdes		3-phénylchromanes	

ANNEXE N°5

Tableau 8 : Les benzodiazépines (66,80)



ANXIOLYTIQUES	
Dénomination Commune Internationale	Princeps
Clotiazépam	VERATRAN [®]
Oxazépam	SERESTA [®]
Alprazolam	XANAX [®]
Lorazépam	TEMESTA [®]
Bromazépam	LEXOMIL [®]
Diazépam	VALIUM [®]
Clobazam	URBANYL [®]
Prazépam	LYSANXIA [®]
Nordazépam	NORDAZ [®]
Clorazepate	TRANXENE [®]
Loflazepate	VICTAN [®]
HYPNOTIQUES	
<u>Action longue</u>	
Nitrazépam	MOGADON [®]
Estazolam	NUCTALON [®]
<u>Action intermédiaire</u>	
Loprazolam	HAVLANE [®]
Lormetazépam	NOCTAMIDE [®]
ANTIEPILEPTIQUES	
Diazépam	VALIUM [®]
Clonazépam	RIVOTRIL [®]
Clobazam	URBANYL [®]
Midazolam	BUCCOLAM [®]

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 17 JUIN 2019

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Fsther DEMIR</p> <p><u>Sujet</u> : Le pavot de Californie (<i>Eschscholtzia californica</i> Cham.) : caractéristiques, propriétés et utilisations d'une plante médicinale</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Emmanuelle BENOIT, Maître de Conférences Directeur : Mme Marie-Paule SAUDER, Maître de Conférences Juges : Pr. Luc FERRARI, Professeur Dr. Jean-Claude SONTAGI, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 21 Mai 2019</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse <i>Benoit</i> <i>Msc</i> Mme Emmanuelle BENOIT Mme Marie-Paule SAUDER</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 21.05.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le 28 MAI 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">N° d'enregistrement : 10715</p>

N° d'identification : 10715

TITRE

LE PAVOT DE CALIFORNIE (ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA CHAM.) :
CARACTERISTIQUES, PROPRIETES ET UTILISATIONS D'UNE PLANTE
MEDICINALE

Thèse soutenue le 17 juin 2019

Par Esther DEMIR

RESUME :

Il existe dans le règne végétal de nombreuses grandes familles de plantes. La famille des Papavéracées est une famille botanique regroupant 24 genres et 250 espèces. Parmi ses représentants, le pavot de Californie (*Eschscholzia* ou *Eschscholtzia californica*), présente un intérêt tout particulier en phytothérapie.

En effet d'après des études menées depuis plusieurs années, le pavot d'Amérique possède des propriétés neurosédatives particulières : il présente des activités anxiolytique et sédative, il est potentialisateur des hypnotiques, inducteur et prolongateur du sommeil, antispasmodique et analgésique périphérique. Il ne présente aucune toxicité à ce jour, ni d'accoutumance ou de dépendance.

Ces propriétés seraient le fait d'une augmentation de l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique par l'action des alcaloïdes d'*E.californica*. Ces alcaloïdes agiraient sur les sites de liaison aux benzodiazépines présents sur les récepteurs GABA du SNC.

Les propriétés sédatives et analgésiques du pavot de Californie pourraient également être dues à la biotransformation de la (s)-réticuline en morphine et/ou d'autres alcaloïdes.

Autrefois utilisé contre les douleurs dentaires et digestives et comme cataplasme sur les plaies et ulcères, il est aujourd'hui indiqué chez l'enfant dans l'énurésie nocturne et chez l'adulte dans l'anxiété, l'insomnie d'endormissement et les réveils nocturnes et matinaux précoces.

MOTS CLES : Phytothérapie, Eschscholtzia, pavot de Californie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Marie-Paule SAUDER	Botanique et Mycologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

① - Sciences fondamentales
3 - Médicament
5 - Biologie

2 - Hygiène/Environnement
4 - Alimentation - Nutrition
6 - Pratique professionnelle