

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31/01/2020
Par M. Fournier Maxime**

La bufoténine :

sources, utilisations et pharmacologie

Membres du jury :

Président : Aliouat-Denis Cécile Marie, Maître de conférence des universités – Faculté des sciences pharmaceutiques de Lille, laboratoire de parasitologie et mycologie médicale

Directeur, conseiller de thèse : Roumy Vincent, Maître de conférence des universités – Faculté des sciences pharmaceutiques de Lille, laboratoire de pharmacognosie

Membre extérieur : Hochedez Denis, pharmacien d'officine

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CE

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques

Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

I.

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Remerciements

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier **Monsieur le Docteur Roumy Vincent**, maître de conférences de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet, pour sa gentillesse, sa disponibilité et toute l'aide qu'il m'a apporté durant ce travail.

J'exprime également ma gratitude auprès de **Madame le Docteur Aliouat Cécile Marie**, maître de conférences de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille, pour avoir accepté de présider notre jury et pour l'intérêt qu'elle a exprimé envers ce travail.

Je tiens aussi à remercier **Monsieur le Docteur Hochedez Denis**, pharmacien d'officine retraité, de l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être membre de notre jury, et pour ses conseils et son savoir qu'il m'a partagé durant les mois où nous avons travaillé au sein de la même officine.

Mille mercis à **Monsieur le Docteur Vittu Frédéric**, pharmacien d'officine et maître de stage, pour avoir eu la patience et la gentillesse de me former tout au long de ces années mais également pour m'avoir soutenu et poussé lors de la rédaction de cette thèse.

Merci également à **Monsieur le Professeur Chavatte Philippe**, Professeur des universités de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille, pour l'aide qu'il m'a apporté lors de mes recherches documentaires.

Enfin, je voudrais également remercier l'ensemble du corps enseignant de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille, sans qui rien de tout ça n'aurait été possible.

Remerciements

Je voudrais également remercier à titre plus personnel :

Mes parents, Paul et Karine Fournier, pour la confiance qu'ils ont toujours eu en mon égard, mais également pour leurs attentions et leurs encouragements qui m'ont accompagné durant toutes ces années. Merci également à tous les autres membres de ma famille pour leur soutien et pour m'avoir permis d'en arriver là.

Ma conjointe, Justine, pour m'avoir soutenu, supporté et motivé lors de ces dernières années mais également lors de ce travail.

Mes « Potos de ouf », pour avoir été à mes côtés tout au long de ces longues années d'études.

Sommaire**Table des matières**

I.Introduction.....	16
II.Sources et utilisations traditionnelles.....	18
1. Sources de bufoténine : les animaux.....	18
1 Les Bufonidae.....	19
I.Synthèses de la bufoténine chez les crapauds.....	19
II.Composition du venin des Bufonidae.....	19
III.Monographies des crapauds de la famille des Bufonidae.....	24
1) <i>Incilius alvarius</i>	24
i)Taxonomie.....	24
ii)Description.....	24
iii)Localisation et habitat.....	25
iv)Composition chimique.....	25
v)Utilisation traditionnelle.....	25
2) <i>Bufo bufo</i>	26
i)Taxonomie.....	26
ii)Description.....	26
iii)Localisation et habitat.....	27
iv)Utilisation traditionnelle.....	27
3) <i>Bufo gargarizans</i>	28
i)Taxonomie.....	28
ii)Description.....	28
iii)Localisation et habitat.....	29
iv)Utilisation traditionnelle.....	29
4) <i>Rhinella marina</i>	29
i)Taxonomie.....	29
ii)Description.....	30
iii)Localisation et habitat.....	30
iv)Utilisation traditionnelle.....	30
5) <i>Anaxyrus americanus</i>	31
i)Taxonomie.....	31
ii)Description.....	31
iii)Localisation et habitat.....	32
6) <i>Phrynoidis aspera</i>	32
i)Taxonomie.....	32
ii)Description.....	33
iii)Localisation et habitat.....	33
iv)Composition chimique.....	33
v)Utilisation traditionnelle.....	34
2 Les Osteocephalus.....	34
I.Composition du venin des Osteocephalus.....	34
II.Monographies des grenouilles du genre Osteocephalus.....	35
1) <i>Osteocephalus taurinus</i>	35
i)Taxonomie.....	35
ii)Description.....	35

Sommaire

iii)Localisation et habitat.....	35
2) <i>Osteocephalus oophagus</i>	36
i)Taxonomie.....	36
ii)Description.....	36
iii)Localisation et habitat.....	37
3) <i>Itapotihyla langsdorffii</i>	37
i)Taxonomie.....	37
ii)Description.....	37
iii)Localisation et habitat.....	38
2. Espèces végétales.....	39
1Synthèses de la bufoténine chez les végétaux.....	39
2Monographie des plantes contenant de la bufoténine.....	40
I.Plantes du genre <i>Anadenanthera</i>	40
1) <i>Anadenanthera peregrina</i>	40
2) <i>Anadenanthera colubrina</i>	43
II.Plantes du genre <i>Phalaris</i>	44
1) <i>Phalaris aquatica</i>	44
i)Taxonomie.....	44
ii)Description.....	45
iii)Localisation et habitat.....	45
iv)Composition chimique.....	45
v)Utilisation traditionnelle.....	46
2) <i>Phalaris arundinacea</i>	46
i)Taxonomie.....	46
ii)Description.....	46
iii)Localisation et habitat.....	47
iv)Composition chimique.....	47
v)Utilisation traditionnelle.....	47
3. Espèces fongiques.....	48
1Synthèse de la bufoténine chez les champignons.....	48
2Monographie des champignons contenant de la bufoténine.....	49
1) <i>Amanita citrina</i>	49
i)Taxonomie.....	49
ii)Description.....	49
iii)Localisation et habitat.....	50
iv)Composition chimique.....	50
2) <i>Amanita porphyria</i>	51
i)Taxonomie.....	51
ii)Description.....	51
iii)Localisation et habitat.....	52
iv)Composition chimique.....	52
3) <i>Amanita muscaria</i>	52
i)Taxonomie.....	52
ii)Description.....	53
iii)Localisation et habitat.....	53
iv)Composition chimique.....	53
v)Utilisation traditionnelle.....	54
4. Conclusion.....	55
III.Chimie de la bufoténine.....	56

Sommaire

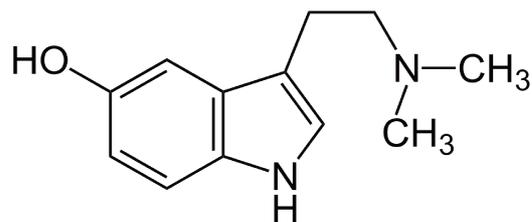
1. Famille chimique.....	56
2. Particularités physico-chimiques de la molécule.....	56
1Dénominations chimiques :	56
2Formule brute :	56
3Masse molaire :	57
4Température de fusion :	57
5pKa :	57
6LogP :	57
7Solubilité :	57
8Relation structure-activité :	57
3. Extraction.....	59
Exemple d'isolement de la bufoténine, Stromberg, 1954.....	59
4. Méthode de synthèse chimique de la bufoténine.....	60
IV.Statut légal de la substance	63
1. Réglementation en France.....	63
2. Réglementation en Allemagne.....	65
3. Réglementation au Royaume-Uni.....	65
4. Réglementation en Australie.....	66
5. Réglementation aux États Unis.....	67
6. Conclusion.....	67
V.Pharmacologie.....	68
1. Pharmacodynamie.....	68
2.Pharmacocinétique.....	70
1Absorption.....	70
2Distribution.....	70
3Métabolisme.....	71
4Conclusion.....	72
3.La bufoténine, seule, est-elle réellement psychoactive ?.....	72
4.Biosynthèse chez l'être humain.....	74
5.Intoxication au venin de crapaud Bufo chez les chats ou chiens.....	76
6. Cas d'intoxications au venin de crapaud Bufo chez l'Homme.....	78
1Cas n°1.....	78
2Cas n°2.....	79
VI.Utilisations médicales modernes.....	80
1. La bufoténine, une molécule présente dans le sang et les urines des schizophrènes et autistes ?.....	80
1Hypothèses sur l'implication de la bufoténine dans la schizophrénie.....	81
I.Hypothèse 1 :	81
II.Hypothèse 2 :	81
2Étude de 1970 chez des patients atteints de schizophrénie.....	82
3Étude de 1995 chez des patients atteints d'autisme et de schizophrénie.....	82
4Étude de 2010 chez des patients atteints d'autisme et de schizophrénie.....	83
5Conclusion sur le rôle de la bufoténine dans la schizophrénie et l'autisme.....	85
2. Action anti-rabique sur des cellules BHK-21 : Étude de 2014.....	87
1Contexte de l'expérience.....	87
2Méthode.....	88
3Résultats de l'expérience.....	88
I.Effet cytotoxique de la bufoténine sur les cellules BHK-21 :	88

Sommaire

II.Effet antiviral de la bufoténine :	89
4Conclusion.....	91
3. Le Ch'an Su, un traitement traditionnel chinois.....	92
4. Effets anticancéreux de la bufoténine ?.....	95
1Utilisation du Huachansu en complément de la chimiothérapie dans le cadre de cancers gastriques avancés.....	95
2Les glycosides cardiaques, un intérêt dans la thérapie anti-cancéreuse ?.....	98
3Activité cytotoxique et antimitotique des venins de <i>Rhinella schneideri</i> et <i>Rhinella marina</i>	101
4Conclusion.....	102
5. Homéopathie : Rana bufo	104
1Les indications de RANA BUFO en homéopathie :	104
2Modalités :	105
3La posologie de RANA BUFO :	105
VII.Détournements.....	106
1. La love stone.....	106
Cas d'intoxication, New-York, Novembre 1996 :	106
Cas d'intoxications, New-York, Février 1993 à Mai 1995.....	107
Cas n°1.....	107
Cas n°2.....	108
2. Intoxications au ch'an su.....	109
3. Le Vaudou.....	111
4. Le toad-licking (léchage de crapaud).....	112
Cas d'intoxication	113
5. Association de <i>Bufo alvarius</i> avec l'Ayahuasca ?.....	114
1Qu'est-ce que l'ayahuasca ?.....	114
2Association de l'harmaline avec la 5-MeO-DMT et la bufoténine.....	114
3Comment éviter d'autres décès liés à l'association de l'ayahuasca avec <i>Bufo alvarius</i> ?.....	115
6. Néo-chamanisme.....	116
1Définition.....	116
2Cas de néo-chamanisme.....	117
Cas de l'Église du crapaud de lumière.....	117
VIII.Conclusion.....	118
Bibliographie.....	120
Articles, livres et thèses :	120
Sources internet :	126

I. Introduction

La bufoténine, aussi nommée 5-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine (5-OH-DMT), est un alcaloïde indolique ayant été isolé pour la première fois par Césaire Phisalix et Gabriel Bertrand à partir du venin du crapaud *Incilius alvarius* en 1893. Ce crapaud était anciennement nommée *Bufo alvarius* d'où le nom donné à cette substance.



Elle a ensuite été pour la première fois isolée à partir d'une plante en 1934 par Heinrich Otto Wieland qui l'a extraite de graines de Mimosacée (Fabaceae), *Anadenanthera peregrina*. Elle est aussi parfois nommée mappine, ce nom est tiré du fait qu'elle ait été extraite de l'*Amanita mappa*.

Cet alcaloïde a par la suite été mis en évidence dans de nombreuses espèces de crapauds, de plantes, de champignons, et serait même présent dans une étoile de mer (*Asterina pectinifera*). La bufoténine est rarement retrouvée comme seul composant toxique chez ces espèces, elle est en effet souvent associée à d'autres tryptamines telle que la 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT). C'est une substance dérivée de la sérotonine possédant une structure proche de celle de la psilocine, elle possède une puissante activité psychotrope et psychédélique semblable à celle du LSD.

Il est savoir que la bufoténine possède peu d'intérêt à être consommée par voie orale en raison d'une forte inactivation liée à la présence de mono-amine oxydases intestinales, elle sera donc généralement consommée par voie inhalée, injectable, transcutanée ou sublinguale.

Comme nous l'avons vu précédemment, la découverte de la bufoténine est relativement récente mais il est à savoir que son utilisation se fait depuis des temps ancestraux et pour divers buts. En effet, la première utilisation connue date de l'époque des Olmèques, c'est-à-dire entre 1200 et 600 avant notre ère, des crapauds de type *Bufo marinus* aurait été utilisés pour leurs propriétés hallucinogènes à des fins rituelles. On retrouve ensuite des descriptions des glandes parotoïdes et la description de leurs effets chez l'Homme datant de l'époque des Aztèques, puis l'utilisation du *Bufo* dans des breuvages chez les Mayas.

Les crapauds sont ensuite entrés dans l'utilisation d'élixirs et de la sorcellerie en Europe

Introduction

lors du Moyen-Age, des dons surnaturels lui étaient donnés en raison de l'effet de ses toxines sur l'Homme.

Puis leur utilisation a perduré au fil des siècles, jusque notre époque où le *Bufo marinus* est encore utilisé dans des cultes vaudou en Haïti.

De nos jours, la bufoténine est principalement utilisée à des fins récréatives ou dans des rituels de néo-chamanisme, c'est-à-dire à des fins spirituelles réappropriées par la société moderne. Malgré ces fins détournées de nombreux intérêts médicaux ont été attribués à cette substance, de part ses propriétés médicales elle pourrait trouver son utilité dans la médecine moderne mais pourrait aussi trouver son utilité dans la compréhension et/ou le dépistage de certaines maladies telles que l'autisme ou la schizophrénie.

Mais quel est l'utilité de la bufoténine dans la nature ?

Peu de données sont actuellement disponibles concernant le rôle de la bufoténine dans la nature, de pourquoi elles est à la fois présente dans le règne animal, fongique et végétal.

On sait par contre que la bufoténine appartient au groupe chimique des alcaloïdes dont les végétaux sont la principale source, actuellement leur rôle est assez mal connu. Il semblerait que ce rôle soit variable mais pas vital pour les plantes.

« D'un point de vue physiologique, il a été émis l'hypothèse que les alcaloïdes seraient des impasses métaboliques, c'est à dire que ces molécules seraient élaborées au terme d'une chaîne de réactions biochimiques, mais non utilisées ni transformées. Il y a alors leur accumulation dans certains tissus, comme par exemple la quinine dans les écorces de quinquina. À l'inverse, des observations effectuées sur la ciguë ou le latex du pavot suggèrent que leurs alcaloïdes seraient des métabolites intermédiaires à finalité inconnue dont la teneur varie en fonction de l'heure et de l'activité photosynthétique. »
(Encyclopaedia Universalis)

Un rôle de défense est également fréquemment avancé, actuellement peu de données expérimentales sont disponibles concernant ce point, une activité antibiotique est par exemple retrouvée avec certains alcaloïdes, par exemple avec les alcaloïdes de l'indolizidine qui inhibent la dihydrofolate réductase et avec les alcaloïdes de l'isoquinoléine qui inhibent les topoisomérases de type I. Dans la nature, il est connu que diverses plantes à alcaloïdes ne sont pas consommées par les animaux sauvages en

raison de leur amertume ou de leur mauvaise tolérance. Ces observations se retrouvent aussi chez les insectes ou les batraciens producteurs d'alcaloïdes, il y a par exemple la coccinelle des coccinelles qui est très amère, les bufotoxines des crapauds du genre *Bufo* qui seraient très dissuasives vis-à-vis des prédateurs. À ce titre, les alcaloïdes pourraient intervenir indirectement dans la sélection naturelle et l'évolution.

II. Sources et utilisations traditionnelles

1. Sources de bufoténine : les animaux

La bufoténine peut être retrouvée chez certaines espèces animales, notamment chez des crapauds et grenouilles. Les termes « crapauds » et « grenouilles » sont des noms vernaculaires regroupant plusieurs taxons appartenant à la classe des amphibiens, ces deux types d'animaux bien que semblables possèdent de nombreuses différences :

- Au niveau de la peau : celle des crapauds est épaisse, sèche et verruqueuse, tandis que celle des grenouilles est humide, fine et lisse.
- Au niveau des pattes arrières : les pattes arrières des crapauds sont courtes et peu musclées, ce qui ne leur permet d'effectuer que de petits sauts, tandis que celles des grenouilles sont longues et musclées.
- Au niveau du mode de vie : les crapauds sont des espèces plutôt terrestres qui vont s'aventurer au niveau de cours d'eau lors de leur période de reproduction et de ponte, alors que les grenouilles sont des espèces plus aquatiques.
- Au niveau de la ponte des œufs : les crapauds vont pondre leurs œufs sous forme de filaments qui seront accrochés au fond de l'eau, les grenouilles vont plutôt les pondre sous forme de petits tas à la surface de l'eau.
- Enfin, les crapauds possèdent à l'arrière de leur tête des glandes qui vont avoir pour rôle de sécréter du venin, ces glandes sont nommées glandes parotoïdes et les grenouilles en sont dépourvues.

1 Les *Bufo*nidae

I. Synthèses de la bufoténine chez les crapauds

La synthèse de la bufoténine va avoir lieu dans les glandes parotoïdes, ce sont des glandes sous-cutanées impliquées dans la synthèse du venin de ces crapauds et qui auront un rôle de sécrétion externe pour créer une défense face aux différents prédateurs.

La synthèse de cette molécule va trouver pour origine la tryptamine et la sérotonine qui sont présentes en d'importantes quantité dans leur peau.

Ces molécules vont subir l'action de N-méthyl-transférases non spécifiques, capables d'agir sur différents dérivés tels que la sérotonine, la phényléthylamine, et des dérivés de l'indoleamine, ce qui va ainsi donner la synthèse de 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT), dérivé agoniste des récepteurs sérotoninergiques et possédant une action psychotrope et psychédélique.

En tant que dérivé de la tryptamine, la 5-MeO-DMT va principalement être inactivée par une voie de désamination oxydative qui sera provoquée par la monoamine oxydase A (MAO-A), elle sera ensuite O-déméthylée par le cytochrome P450 2D6 pour produire un métabolite actif qu'est la bufoténine.

Cette dernière sera capable de se lier aux récepteurs 5-HT_{2A} avec une affinité beaucoup plus élevée que la 5-MeO-DMT.

*II. Composition du venin des Bufo*nidae

Macroscopiquement le venin des crapauds du genre *Bufo* est épais, blanchâtre et d'odeur âcre. Exposé à l'air, il brunit et coagule. Peu d'études ont été réalisées sur le contenu des glandes muqueuses, également nommées glandes granuleuses et situées sur la face dorsale du crapaud. Leur produit de sécrétion contient des mucines et est capable de provoquer expérimentalement une paralysie et un arrêt du ventricule cardiaque en diastole.

Le venin des glandes granuleuses et parotoïdes est un mélange de protides et d'alcaloïdes. On les classe, en fonction de leur nature chimique, en trois groupes principaux : les dérivés digitaliques, les alcaloïdes et les amines biogènes. A ces trois

groupes s'ajoutent des substances dites secondaires : peptides, acide ascorbique (0,266 mg/g de venin), cholestérol, glutathion réduit (2,553 mg/g de venin) et des principes hémolytiques.

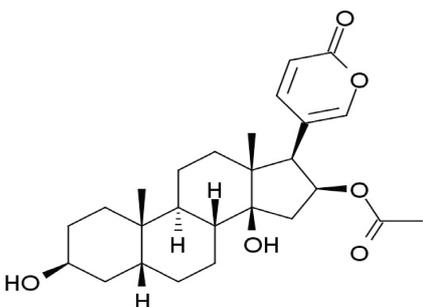
- Les dérivés du groupe des stéroïdes :

Ce sont des dérivés digitaliques, dont l'effet majeur est une toxicité cardiaque. En effet les digitaliques augmentent le tonus vagal (et donc diminuent la fréquence cardiaque). Ils sont inotropes positifs, par action directe sur les cellules myocardiques (la force de contraction ventriculaire est alors supérieure), et ont une action sympathique sur le nœud auriculo-ventriculaire, ce qui diminue la vitesse de conduction (effet batmotrope négatif).

La deuxième action des digitaliques réside en une vasoconstriction des vaisseaux sanguins.

Ces dérivés stéroïdes sont les substances les plus actives du venin de crapaud. Elles agissent par fixation sur des récepteurs à l'ouabaïne, inhibant ainsi les enzymes membranaires plasmatiques, à l'origine, entre autre, de modifications de la concentration intracellulaire en potassium.

De nombreuses molécules de ce groupe ont été isolées du venin des crapauds, sans que leur action soit toujours élucidée. Les principales sont :

-  la **bufotaline**, ou **bufogénine** : Elle possède une activité cardiaque semblable à celle des digitaliques, décrite ci-dessus (augmentation du tonus vagal, effet inotrope positif et batmotrope négatif). Son élimination est cependant plus rapide que celle des digitaliques d'origine végétale. L'effet vasoconstricteur sur les vaisseaux est assez marqué, notamment au niveau du rein et des centres nerveux. A forte dose, des convulsions apparaissent.

- la **bufotoxine** : L'hydrolyse de la bufotoxine donne de la bufotaline. La bufotoxine possède, en plus des ses effets cardiaques, des propriétés irritantes. Sa toxicité est supérieure à celle de la bufotaline. Ainsi des troubles du rythme peuvent survenir : extrasystoles ventriculaires, fibrillations et blocs auriculo-ventriculaires.

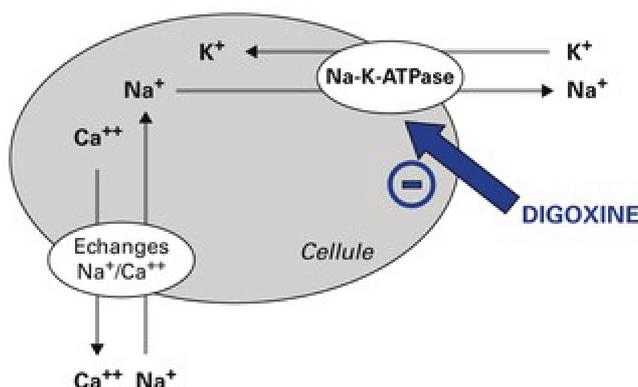
Sources et utilisations traditionnelles

- la **bufotalinine** : Très peu étudiée, elle serait la substance la moins toxique du venin de crapaud.
- la **bufotalidine** : De structure proche de la bufotalinine, elles ont en commun leur action sur le cœur, typique des digitaliques. La bufotalidine est 5 fois plus toxique que la bufotalinine.
- d'autres dérivés stéroïdes, dont l'action est moins bien connue, entrent dans la composition du venin des crapauds. Citons la Bufaline, la Cinobufagine et la Cinobufotaline.

Mécanisme d'action des stéroïdes cardiotoniques :

Le mode d'action principal de ces composés va être une inhibition de la pompe Na/K ATPase des cellules myocardiques. L'inhibition de la pompe Na/K ATPase membranaire entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire de Na⁺. Secondairement, la cellule va échanger les ions calcium et sodium, et ainsi causer une augmentation de la concentration du calcium intracellulaire. L'échange entre les ions calcium et sodium a lieu grâce à l'action de l'échangeur Na⁺/Ca²⁺.

On rappelle que le rôle du calcium est important, notamment pour la contraction des muscles lisses. L'augmentation du calcium intracellulaire va être à l'origine de l'effet inotrope positif de la bufaline.



Au niveau de la membrane, on retrouve la pompe Na/K ATPase qui favorise l'entrée de K⁺ et la sortie de Na⁺ et des échangeurs Na⁺/Ca²⁺ qui vont être capables d'échanger du sodium et du calcium.

Ainsi, les digitaliques dont la bufotaline, la bufaline, etc... vont inhiber la pompe Na/K ATPase, ce qui va donc causer une diminution de la concentration en K⁺ intracellulaire

Sources et utilisations traditionnelles

ainsi qu'une augmentation de la concentration en Na^+ intracellulaire, ce qui va ensuite provoquer par action de l'échangeur une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire responsable de l'effet pharmacologique.

- Les alcaloïdes :

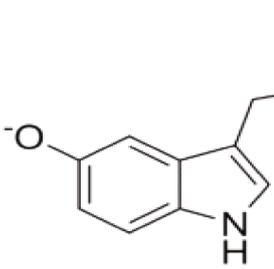
Deux molécules principales appartiennent à ce groupe et ont une action semblable à la nicotine. Cette dernière est vasoconstrictrice et agit sur les fibres musculaires lisses de l'intestin.

- la **bufoténine**, ou 5-hydroxy-N-diméthyl-tryptamine : Elle est présente dans les venins de *Bufo bufo* et de *Bufo calamita* à une concentration comprise entre 100 et 1000 pg/g de venin, alors que cette valeur est supérieure chez *Bufo viridis* (1 à 10 mg/g).

La bufoténine est une substance irritante, elle entraîne une légère hypertension par son action vasoconstrictrice périphérique. Par contre la vasoconstriction rénale est importante. De plus, la bufoténine entraîne une augmentation de la sécrétion d'adrénaline par les glandes surrénales, à l'origine du renforcement de l'hypertension déjà consécutive à la vasoconstriction.

Le péristaltisme intestinal se trouve modifié par l'action de la bufoténine, avec deux phases successives, il y aura tout d'abord des contractions violentes de l'intestin, elles seront ensuite suivies par un arrêt du péristaltisme.

Par action au niveau du système nerveux, la bufoténine est à l'origine de troubles nerveux, tels que des hallucinations, des paralysies ou des contractions musculaires. Elle stimule également le centre de la thermorégulation.

-  la **bufoténidine**, ou méthyl-bétaïne : Les venins de *Bufo bufo* et de *Bufo calamita* en contiennent de 1 à 100 pg/mg et celui de *Bufo viridis* en contient un peu plus : 100 à 1000 pg/mg. Cette molécule est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT_3 , elle possède ainsi des propriétés hypertensives, elle entraîne également des troubles respiratoires qui vont se traduire par une polypnée puis se poursuivre par une apnée.

- d'autres alcaloïdes ont été extraits du venin de crapaud : la **bufoviridine**, absente chez le *Bufo bufo*, mais présente chez les deux autres à la concentration de 100 à

Sources et utilisations traditionnelles

1000 pg/g, la **dehydrobufoténine** qui est absente chez le *Bufo viridis* et la **bufothionine** qui est absente chez le *Bufo calamita*.

- Les amines biogènes :

Ce groupe comprend la sérotonine, la N-méthyl sérotonine, la dopamine, l'histamine, l'adrénaline et un analogue de l'adrénaline, encore parfois appelé bufoadrénaline, mais dont la présence est contestée chez le *Bufo bufo*.

Ce sont toutes des substances pro-inflammatoires, irritantes et vasoconstrictrices. Leurs effets stimulants, cardiaques et musculaires est engendré par l'activation des pompes à sodium de nombreux tissus (dont le myocarde et les muscles squelettiques). Ces effets sont vraisemblablement masqués par ceux des dérivés stéroïdes.

Le venin des Bufonidae possède également une action sur la coagulation sanguine. Des essais *in vitro* montrent que le temps de coagulation diminue lors d'ajout de venin dans le prélèvement sanguin. Cette diminution est proportionnelle à la quantité de venin mise en solution. *In vivo*, une augmentation de la teneur en fibrinogène plasmatique suit l'injection par voie intra-musculaire de venin. Cette augmentation du fibrinogène expliquerait la diminution du temps de coagulation.

Le temps de saignement est également diminué. Cette diminution résulte de la vasoconstriction des vaisseaux périphériques, dont l'origine est double : il y a tout d'abord une libération d'adrénaline par les glandes surrénales sous l'action de la bufoténine, puis une action directe du venin (bufotaline et bufoténidine) sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux. Cette dernière est rapide et durable.

Le venin des crapauds du genre *Bufo* possède donc des propriétés anti-hémorragiques locales et générales, c'est pourquoi une utilisation en tant qu'hémostatique a déjà été proposée pour réaliser des interventions chirurgicales avec d'importants risques hémorragiques.

III. Monographies des crapauds de la famille des Bufonidae

Il existe une multitude de crapauds appartenant à la famille des Bufonidae, actuellement plus de 200 espèces sont recensées, nous allons donc en présenter ici une liste non exhaustive.

1) *Incilius alvarius*

i) *Taxonomie*

Classe : Amphibia

Ordre : Anura

Famille : Bufonidae

Genre : *Incilius*

Le nom scientifique de cette espèce est l'*Incilius alvarius*, même s'il est connu sous le nom de *Bufo alvarius*. Il est plus couramment appelé par les noms de Crapaud du Colorado ou Crapaud du désert de Sonora.

ii) *Description*



Ce sont des crapauds de couleur vert olive, mesurant de 110 à 187mm de long à l'âge adulte. Ils ont une peau coriace, parsemée de petits tubercules arrondis avec un tubercule blanc plus proéminent situé à l'angle de la mâchoire.

Des glandes parotoïdes sont visibles de chaque côté de la tête de cet amphibien, derrière ses cavités tympanales. Elles sont deux fois plus longues que large et sont de taille à peu près égale à la distance entre les narines et les tympans de ce crapaud.

A la surface dorsale de son corps, des glandes hypertrophiées sont aussi visibles. Nous pourrions finalement observer comme dernière caractéristique le fait qu'une crête crânienne incurvée soit présente au-dessus de ses orbites.

L'*Incilius alvarius* est un animal carnivore, il se nourrit d'insectes, de petits rongeurs, de petits reptiles et parfois même de petits crapauds. La substance sécrétée par ses glandes parotoïdes lui sert de défense en rendant sa peau toxique, ce qui permet d'empoisonner

les prédateurs qui tenteraient de le manger.

iii) Localisation et habitat

Cette espèce est localisée en Amérique, plus précisément dans le sud des États-Unis, dans les états de Californie, d'Arizona et du Nouveau Mexique, et sera aussi présente au Mexique.

Le crapaud du Colorado est une espèce plutôt nocturne et vit donc dans des zones semi-arides, il trouvera parfois refuge dans des terriers de rongeurs pour passer ses journées à l'abri de la chaleur. Malgré son habitat il sera très dépendant de la présence d'eau, aussi bien pour vivre que se reproduire, c'est pourquoi on peut souvent le retrouver dans des ruisseaux, des sources, ou des canaux de drainage.

iv) Composition chimique

Les sécrétions des glandes de *I. alvarius* contiennent différents alcaloïdes de la famille des tryptamines connus sous le nom de bufotoxines.

Parmi ces bufotoxines nous retrouvons la bufoténine produite en quantité allant jusqu'à 3mg par gramme de peau sèche, mais également des composés cardiotoniques : bufogénines, qui sont des stéroïdes cardioactifs synthétisés à partir du cholestérol.

La particularité de *I. alvarius* est qu'il est la seule espèce de crapaud à contenir dans ses sécrétions de la 5-MeO-DMT (5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine). Ce composé est synthétisé grâce à une enzyme, la O-méthyl transférase, qui vient méthyler la bufoténine en 5-MeO-DMT qui est une substance psychoactive très puissante avec des effets psychédéliques. La 5-MeO-DMT peut composer jusqu'à 5 à 15% du poids sec total des sécrétions dans les glandes parotoïdes, ce qui peut représenter un poids de 75mg.

Les sécrétions de l'*I. alvarius* contiennent ainsi jusqu'à 15% d'alcaloïdes, il faudrait donc environ 65mg de venin pour obtenir 10mg de 5-MeO -DMT.

v) Utilisation traditionnelle

L'*Incilius alvarius* est utilisé depuis des siècles par les chamans du désert du Sonora au Mexique, en effet la substance contenue dans ses glandes possède une action enthéogène, c'est à dire qu'elle peut induire un état modifié de conscience.

Le venin est extrait des crapauds vivants qui seront ensuite relâchés dans leur milieu naturel, il est à noter que l'extraction se fait tout en veillant à ne pas faire de mal à l'animal.

Sources et utilisations traditionnelles

Une fois extrait, le venin sera tout d'abord séché avant de pouvoir être consommé par inhalation à l'aide d'une pipe.

Les participants à la cérémonie vont alors fumer la pipe l'un après l'autre et seront guidés par le chaman tout au long du rituel.

Cette expérience dure en général entre 15 et 20 minutes mais les participants perdent toute notion du temps, il semblerait en effet qu'ils expérimenteraient un vertigineux sentiment d'éternité, « d'infini et d'unité avec toute l'existence ».

Certains sujets ressentiraient une grande angoisse suite à la rencontre avec ce sentiment d'infini et d'éternité. D'autres atteindraient un état d'extase et entreraient en communion avec le cosmos ou avec leur soi intérieur, ce qui permettrait dans certains cas de se guérir d'une addiction.

2) Bufo bufo

i) *Taxonomie*

Classe : Amphibia

Ordre : Anura

Famille : Bufonidae

Genre : *Bufo*

Ce crapaud était anciennement nommé *Rana bufo*, ses noms vernaculaires sont le Crapaud commun, Crapaud vulgaire, Grapet ou on le retrouve même parfois nommé « Grapaud ».

ii) *Description*



Cette espèce de crapaud est réputée pour être la plus grande d'Europe avec une taille atteignant 8 à 10 cm pour les mâles et 10 à 15 cm de haut pour les femelles. Ils sont massifs, ont des pattes courtes et sont trapus.

Ils peuvent être caractérisés grâce à leurs yeux ayant une pupille horizontale et une iris d'un jaune doré à cuivré.

Leur couleur est extrêmement variable, nous pourrions rencontrer des *Bufo bufo* d'une

Sources et utilisations traditionnelles

couleur brune, grisâtre ou encore verdâtre avec une couleur ventrale pouvant aller du brun-roux au blanc-gris.

Leurs glandes parotoïdes sont volumineuses, présentes au derrière des yeux et ont une forme s'écartant vers l'arrière. Leur face dorsale est recouverte de « verrues » qui sont en fait des glandes sécrétant un mucus hydratant, leurs pattes sont presque entièrement palmées.

iii) Localisation et habitat

Ces crapauds sont retrouvés dans toute l'Europe hors pays situés trop au nord (Norvège, Finlande, Suède et Irlande), il est aussi absent des îles méditerranéennes dont la Corse.

On pourra retrouver le *Bufo bufo* aussi bien dans des zones humides que sèche, il est présent à la fois dans les forêts, villes et montagnes (jusque 2100 m d'altitude). Il ne rejoindra les cours d'eau que lors de sa période de reproduction.

C'est un animal plutôt nocturne qui va se terrer dans un trou qu'il aura creusé au préalable pour y passer ses journées.

iv) Utilisation traditionnelle

Le *Bufo bufo* possède des utilisations traditionnelles en Europe, dont celle faite par des « sorcières » entre le XV^e et le XVIII^e siècle. Nous pouvons par exemple retrouver son utilisation chez les sorcières de Fago et par les sorcières de Pozan de Vero, villes situées en Espagne.

Sur la période allant de 1496 à 1700, 476 procès pour sorcelleries ont été réalisés par les tribunaux de l'Inquisition, de justice ordinaire ou épiscopaux. Sur tous ces procès, nous pouvons retrouver des informations sur les sabbats (= supposées assemblées nocturnes de sorcières pouvant donner lieu à des banquets, des cérémonies païennes, voire des orgies) dans seulement 38 d'entre eux. Un nombre encore plus réduit d'entre eux détaillent les usages d'onguents pour se rendre aux sabbats. Les références les plus détaillées se trouvent dans les procès des sorcières de Fago ayant eu lieu chez 5 sorcières entre 1657 et 1658 et dans celui d'une sorcière de Pozan de Vero en 1534.

Lors d'un des procès, une sorcière indiqua qu'elle fouettait le crapaud commun avec de la bruyère afin d'en extraire son venin.

Le procès d'autres sorcières permit de savoir qu'une fillette avait tuée, par la suite son foie

Sources et utilisations traditionnelles

avait été extrait puis rôti. Dans un autre temps, un crapaud commun fut brûlé puis pulvérisé, la poudre fut ensuite mélangée avec le foie afin de constituer l'onguent.

Le venin ou l'onguent était ensuite appliqué sur une peau préalablement scarifiée afin d'être absorbé.

Les principaux principes actifs ainsi administrés étaient la bufoténine et la DMT. Une fois l'onguent ou le venin appliqué, les sorcières récitaient alors une formule magique : « Sur épine ou chardon nous allons aux landes du bouc promptement » pour les sorcières de Fago ou « Feuille sur feuille aux aires de Toulouse nous voici déjà » pour les sorcières de Pozan de Vero. Suite à cette formule une altération de l'état des sorcières avait lieu, celles-ci indiquaient en effet qu'elles se séparaient de leur corps et pouvaient ainsi voler, et que c'est en volant qu'elles se rendaient au sabbat.

3) Bufo gargarizans

i) *Taxonomie*

Classe : Amphibia

Ordre : Anura

Famille : Bufonidae

Genre : *Bufo*

Ce crapaud possède pour noms vernaculaires « asiatic toad » ou encore « Chusan (Zhoushan en français) Island Toad », l'île de Zhoushan étant une île située à l'est de la Chine.

ii) *Description*



Cette espèce est fortement similaire au *Bufo bufo*, les crapauds mesurent généralement entre 56 et 102mm de long, les femelles étant plus grandes que les mâles.

B. gargarizans diffère du crapaud commun de par la présence d'épines sur ses tubercules dorsaux et de par la présence d'une bande noire partant de derrière la glande parotoïde et

s'étendant tout le long de son corps.

Sa coloration dorsale est gris foncé, gris olive ou brun olive, avec trois larges bandes longitudinales.

Enfin, leurs membres postérieurs semblent être relativement plus longs chez les mâles, alors que les femelles possèdent une tête plus large.

iii) *Localisation et habitat*

Cette espèce est endémique de l'est de l'Asie. Elle se rencontre en Chine, dans les îles Ryu-Kyu, en Corée du Nord et du Sud ainsi que dans l'est de la Russie, dans le bassin de l'Amour et sur l'île de Sakhaline.

On la rencontre entre 20 et 800 mètres d'altitude. Ce crapaud évite les forêts denses, mais peut être trouvé dans la plupart des autres habitats, de préférences dans des zones humides telles que les prairies, les forêts claires et les zones cultivées.

iv) *Utilisation traditionnelle*

Le crapaud asiatique est utilisé depuis des siècles dans la médecine traditionnelle chinoise, en effet des préparations à base de sa peau, ainsi que de peau de *Bufo melanostictus* sont utilisées pour traiter le mal de gorge, les inflammations, les douleurs, les accidents cardiaques, les problèmes de peau, le cancer, ou encore en tant qu'aphrodisiaque.

Cette préparation faite à partir du venin de ces crapauds est nommée "Chansu" (Bufonis venenum).

4) *Rhinella marina*

i) *Taxonomie*

Classe : Amphibia

Ordre : Anura

Famille : Bufonidae

Genre : *Rhinella*

Ce crapaud était anciennement dénommé *Bufo marinus*. Ses noms vernaculaires sont crapaud buffle, crapaud marin, Bullfrog, Giant american toad ou encore Cane toad.

ii) Description



Les femelles de cette espèce peuvent atteindre des longueurs de plus de 225 mm, mais la plupart des adultes mesurent entre 85 et 150 mm.

Les mâles adultes sont de couleur brun-jaunâtre, le jaune étant plus prononcé sur les côtés et la gorge. Les femelles et les mâles immatures possèdent des taches brunes irrégulières sur leur surface dorsale.

La peau des individus des deux sexes est recouverte de verrues dispersées de manière irrégulière.

Chez les mâles sexuellement actifs, ces verrues portent des spicules cornées. Les parotoïdes sont relativement grosses, souvent triangulaires et gonflées.

Les crêtes crâniennes sont bien développées. Le tympan est distinct et l'interorbital est concave. Les coussinets nuptiaux chez les mâles sont sombres sur les 3 premiers doigts.

iii) Localisation et habitat

Le crapaud buffle est originaire de l'Amérique tropicale, nous pourrions ainsi le retrouver en Amazonie, mais son territoire s'étend jusque le sud des États-Unis, on le retrouvera donc jusque les états de Floride ou du Texas. Il pourra également retrouver sur les îles des Caraïbes, mais également en Océanie où il a été introduit, ainsi que dans les Philippines et la Papouasie-Nouvelle-Guinée.

Il s'agit d'une espèce terrestre, qui sera retrouvée généralement dans des bois humides, mais elle pourra également être aperçue dans des fossés de drainage ou dans des plantations de canne à sucre. Le Crapaud buffle s'aventurera dans l'eau pour aller pondre ses œufs, il ira ainsi dans des mares, des étangs, des fossés, des ruisseaux ou des canaux. Les têtards peuvent supporter des concentrations salines équivalentes à 15% de celle de l'eau de mer. Ils résistent également à des températures élevées.

iv) Utilisation traditionnelle

Le peuple indigène Emberá est un peuple dont le territoire s'étendait de l'Équateur, jusque la partie Est du Panama et le département de Chocó en Colombie. Ce peuple utilisait traditionnellement le venin extrait de *Rhinella marina* afin d'enduire leurs flèches, ces flèches pouvaient ainsi servir à la chasse ou au combat.

Les Olmèques, ancien peuple ayant vécu en Colombie de la période allant de 2500 à 500 avant J.-C., auraient également usé du venin du crapaud buffle. En effet, un nombre important de ces crapauds a été retrouvé lors de fouilles sur le site de San Lorenzo, le venin de *Rhinella marina* aurait probablement servi en tant que psychotrope lors de rituels.

5) Anaxyrus americanus

i) Taxonomie

Classe : Amphibia

Ordre : Anura

Famille : Bufonidae

Genre : *Anaxyrus*

Ce crapaud était anciennement nommé *Bufo americanus*, le genre *Anaxyrus* a été séparé du genre *Bufo* en 2006 par D. R. Frost.

Il est plus couramment nommé Crapaud d'Amérique, à l'étranger on le nomme aussi Eastern american toad ou encore Dwarf american toad se traduisant par Crapaud américain de l'Est ou Crapaud américain nain.

ii) Description



Le crapaud d'Amérique a une taille allant de 54 à 85 mm chez les mâles et allant de 56 à 110 mm chez les femelles. Il possède un corps court et corpulent, avec une tête large et courte portant de grandes glandes parotoïdes, il possède aussi un museau circulaire.

Son dos est recouvert de verrues de différentes tailles et son ventre est granuleux. Il possède trois à quatre paires de taches noires sur le dos, chacune accompagnée d'une grosse verrue.

Ses yeux sont saillants. Ses membres antérieurs et postérieurs sont tubulaires et verruqueux.

Les mâles ont généralement le dos, les flancs et les tympanes d'une couleur jaune terne avec des teintes vert olive ou jaune olive sur les membres postérieurs et antérieurs. Sa

Sources et utilisations traditionnelles

région pectorale est couverte de tâches noires éparses se répartissant jusqu'au ventre, seule sa gorge et le centre postérieur de son ventre en sont démunis.

Les femelles ont le dos d'une couleur olive légèrement brunâtre ou chamoisée. Ses plus grosses verrues se trouvent sur son dos, au centre des tâches de couleur chamois. Au milieu du dos est présente une crête de couleur chamois foncé, jaune ou fauve vineuse, qui mène de la parotoïde à l'aine. Au centre de sa poitrine, il y a une tâche sombre.

iii) *Localisation et habitat*

Les sites de reproduction de *A. americanus* sont généralement de petits fossés, de petits étangs ou des ruisseaux lents et peu profonds.

Sa localisation s'étend de l'est de l'Amérique du Nord jusqu'aux provinces maritimes du Québec et de l'Ontario au Canada.

Cette espèce de crapaud pond ses œufs entre avril et juillet. Ils pondent généralement entre 4 000 et 8 000 œufs, en une seule fois. Les œufs incuberont environ 3 à 12 jours avant l'éclosion. Les têtards sont sombres, presque noirs. Une fois que les jeunes crapauds se seront métamorphosés, ils migreront loin de l'eau.

6) *Phrynoidis aspera*

i) *Taxonomie*

Classe : Amphibia

Ordre : Anura

Famille : Bufonidae

Genre : *Phrynoidis*

Anciennement nommé *Bufo asper*. Il est aussi appelé crapaud des rivières, crapaud géant asiatique ou encore crapaud de Java, le premier nom vernaculaire est le plus approprié car il vit essentiellement au bord des cours d'eau non stagnant. Il est l'un des plus grands crapauds de l'Asie du sud-est.

Sources et utilisations traditionnelles

ii) Description



Bufo asper a un corps large et épais. Les femelles ont une longueur mesurant de 95 à 140 mm de long, tandis que les mâles ont une longueur allant de 70 à 100 mm.

Sa peau est couverte de verrues ou de tubercules, le nom de cette espèce provient de sa texture de peau rugueuse.

Sa tête est large et émoussée, sans crêtes osseuses. Ce crapaud possède une glande parotoïde ovoïde reliée à la crête supra-orbitale par une crête supratympanique. Son tympan est visible.

Ses mains et ses pieds sont épineux. Son quatrième orteil est le plus long, tous ses orteils sauf le quatrième sont entièrement palmés.

Les mâles sont dotés de coussinets nuptiaux à la base du premier doigt. *Bufo asper* est généralement de couleur marron foncé, gris ou noir, avec des taches noires sur le ventre. Les mâles ont une coloration noirâtre sur la gorge.

iii) Localisation et habitat

Cette espèce peut être trouvée dans les forêts tropicales d'Indonésie, de Malaisie, de Thaïlande, du Myanmar et de Bornéo, jusqu'à 1500 m au-dessus du niveau de la mer. Elle aurait également été observée au Vietnam, à la frontière des provinces de Gia Lai et de Dac Lac, au nord-ouest de Plei Tung Than, au Vietnam, elle est présente à environ 700 m d'altitude.

Phrynoïdis asper vit le long des rives de ruisseaux de taille petite à moyenne (3 à 30 m de large) et de grands fleuves.

C'est une espèce de crapaud nocturne et est partiellement aquatique. Elle sort la nuit et se cache sous des pierres submergées pendant la journée. Elle vit le long des rivières et s'aventure peu dans la forêt, elle reste presque toujours à moins de 2 m du bord de l'eau.

iv) Composition chimique

Les toxines cutanées de *Bufo asper* ont pu induire les effets significatifs suivants sur les souris à une dose de 100 mg/souris : difficultés locomotrices, prostration et convulsions, avec récupération partielle au bout de 5 heures. Le principal composant toxique des extraits de peau de *Bufo asper* est la bufotaline (un bufadiénolide), en moindre quantité on y trouve aussi de la résibufogénine et des quantités mineures d'autres bufadiénolides et

bufotoxines (dont la bufoténine).

v) *Utilisation traditionnelle*

Ce crapaud est consommé comme nourriture à Sabah et en Malaisie péninsulaire.

2 Les *Osteocephalus*

I. Composition du venin des Osteocephalus

Source : Occurrence of bufotenin in the *Osteocephalus* genus, T.O.G. Costa, 2005

La découverte de la bufoténine dans la composition du venin des grenouilles du genre *Osteocephalus* est très récente, d'ailleurs aucune utilisation traditionnelle de ces grenouilles n'est connue.

Lors d'une étude réalisée en 2005, les venins de plusieurs grenouilles *O. taurinus*, *O. oophagus* et *O. langsdorffii* ont été analysés par spectrométrie de masse infrarouge et par RMN, les résultats obtenus sont les suivants :

La bufoténine a été retrouvée dans les seize échantillons analysés, mais nous pouvions également y retrouver ses précurseurs tels que la sérotonine ou la N,N-DiMéthylTryptamine (DMT). Ces substances ne sont pas les seules à induire la toxicité de ces venins, nous pouvons également y retrouver d'autres molécules telle que la leptodactyline qui possède une importante activité nicotinique, elle est ainsi capable de causer un blocage neuromusculaire.

Dans ces venins, nous avons également pu isoler des peptides antibactériens tels que l'Otacidine chez *O. taurinus*.

II. Monographies des grenouilles du genre *Osteocephalus*

1) *Osteocephalus taurinus*

i) *Taxonomie*

Classe : Amphibia

Ordre : Anura

Famille : Hylidae

Genre : *Osteocephalus*

Cette grenouille possède pour nom vernaculaire Ostéocéphale taurin, elle est nommée localement « Rana de casco taurina ».

ii) *Description*



Les mâles mesurent de 71 à 92 mm de long, les femelles de 90 à 101 mm.

Le dos des femelles est lisse tandis que celui des mâles est granuleux. La coloration dorsale va du brun clair au brun foncé, de plus certaines de ces grenouilles ont une ligne brun clair au centre du dos. Leur ventre est d'une couleur crème à blanchâtre.

Leurs cuisses possèdent des stries transversales brun foncé. Leurs doigts sont quant à eux pourvus de disques adhésifs, une membrane interdigitale est aussi présente.

Leur iris est doré avec des réticulations noires.

Enfin, les mâles possèdent un sac vocal de chaque côté de leur tête.

iii) *Localisation et habitat*

La zone de distribution de cette espèce se situe au niveau du bassin amazonien de l'Équateur, du Brésil, de la Bolivie, du Pérou et de la Colombie, ainsi qu'au niveau du bassin supérieur de l'Orénoque, du Venezuela et des Guyanes.

Osteocephalus taurinus habite dans les zones ouvertes, les forêts sèches et les forêts inondées. On le trouve parfois dans des bâtiments humains.

Cette espèce est principalement nocturne, elle est souvent observée sur des feuilles, des

branches et des troncs d'arbre.

Après de fortes pluies, les mâles chantent en flottant sur les flaques d'eau ou depuis le sol du bord des étangs. Elles vont s'accoupler après les pluies et déposer leurs œufs dans les flaques d'eau ou des petits étangs.

2) *Osteocephalus oophagus*

i) *Taxonomie*

Classe : Amphibia

Ordre : Anura

Famille : Hyliadae

Genre : Osteocephalus

Cette grenouille, plus communément nommée Ostéocéphale oophage, tire son nom du fait que la femelle après avoir pondu une première série d'œufs, retourne sur ses sites de pontes environ tous les cinq jours pour pondre à nouveau. Ces nouveaux œufs pondus servent ensuite de nourriture aux têtards issus de la première ponte.

ii) *Description*



Les mâles mesurent de 39 à 53 mm de long, les femelles de 49 à 57 mm.

Leur dos est de couleur brune avec des taches marron clair ou marron foncé. Leur surface ventrale est de couleur crème. Certains spécimens possèdent de nombreuses taches blanchâtres sur les côtés et sur l'arrière.

Leurs jambes sont striées transversalement avec une couleur plus sombre sur un fond marron.

Les mâles ont un seul sac vocal au niveau de la gorge. Enfin, leur iris est doré avec des lignes noires rayonnantes.

iii) *Localisation et habitat*

Cette espèce est localisée au Brésil et en Colombie.

Cette grenouille est une espèce plutôt nocturne, nous pourrions la retrouver dans les forêts, en effet il s'agit d'une espèce arboricole.

Tout comme *O. taurinus*, elle se reproduit après les pluies, elle dépose ses œufs dans des flaques présentes aux pieds des arbres ou dans des trous présents sur les arbres.

3) *Itapotihyla langsdorffii*

i) *Taxonomie*

Classe : Amphibia

Ordre : Anura

Famille : Hylidae

Genre : *Itapotihyla*

Cette espèce est l'unique représentante du genre *Itapotihyla*, elle était anciennement dénommée *Osteocephalus langsdorffii*. Le nom du genre *Itapotihyla* vient du Tupi-guarani « itá » : le rocher, et « poti » : la fleur, et du latin « hyla » : la rainette, en référence à la ressemblance de cette espèce avec les lichens ou les mousses. L'espèce est nommée en l'honneur de Georg Heinrich von Langsdorff.

ii) *Description*



Itapotihyla langsdorffii est physiquement très semblable à *Osteocephalus taurinus*, cette rainette a été exclue du genre *Osteocephalus* exclusivement sur la base de caractère moléculaire.

Les mâles mesurent généralement jusqu'à 77mm tandis que les femelles peuvent atteindre les 99mm.

Les mâles possèdent un sac vocal de chaque côté de leur tête.

Il semblerait également que la présence d'un proéminent lambeau sous-cloacal soit un caractère autapomorphique de cette espèce.

Sources et utilisations traditionnelles

iii) Localisation et habitat

Cette espèce est localisée dans les forêts tropicales, notamment au niveau du Brésil où elle a pu être aperçue dans la forêt atlantique s'étendant de Minas Gerais à Bahias, elle a également été retrouvée de manière isolée à l'est du Paraguay, ainsi qu'au nord-est de l'Argentine.

2. Espèces végétales

1 Synthèses de la bufoténine chez les végétaux

Chez les plantes, la synthèse de la bufoténine va se réaliser à partir de la Gramine, qui est un alcaloïde indolique présent dans de nombreuses plantes, en particulier chez les graminées. Ces dernières peuvent l'utiliser dans un rôle défensif, la molécule étant toxique pour de nombreux organismes, en effet, ce composé est toxique pour de nombreux organismes (mammifères, insectes - notamment pucerons, bactéries...) et permet donc à la plante de résister à ces agresseurs.

La toxicité de la Gramine est explicable par son action inhibitrice du métabolisme des organismes qui l'absorbent : inhibition de la phosphorylation, des réactions impliquant l'ATP... et à de plus fortes doses, une inhibition des transferts électroniques impliqués dans la chaîne respiratoire a été notée.

En nomenclature officielle, elle est nommée (1H-indol-3-yl)-N,N-diméthylméthanamine.

Le L-Tryptophane sera un élément majeur de la formation de la bufoténine chez les plantes, ce dernier sera issu d'une synthèse endogène à partir du D-Glucose pour donner du D-érythrose-4-phosphate, qui couplé à du phosphoénolpyruvate donnera du 3-désoxy-7-phospho-D-arabinoheptulosonate. Ce composé sera alors oxydé par du NAD⁺ puis réduit par du NADPH pour former de l'acide shikimique.

La suite de la réaction empruntera la voie du shikimate, il y aura formation de chorismate puis de l'acide anthranilique. L'acide anthranilique est obtenu grâce à l'enzyme Anthranilate synthase, cette enzyme va utiliser le chorismate et la L-glutamine comme substrat puis permet d'obtenir de l'anthranilate, du pyruvate ainsi que du L-glutamate comme produits.

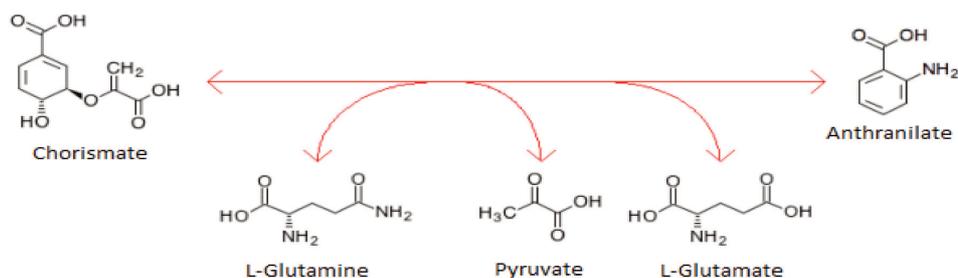


Figure : Formation de l'anthranilate

Sources et utilisations traditionnelles

L'acide anthranilique va ensuite servir de précurseur et permettre d'obtenir le tryptophane qui est un acide aminé essentiel. Cet acide aminé va être un intermédiaire de synthèse pour la gramine mais également pour l'auxine (qui est une hormone de croissance chez les plantes).

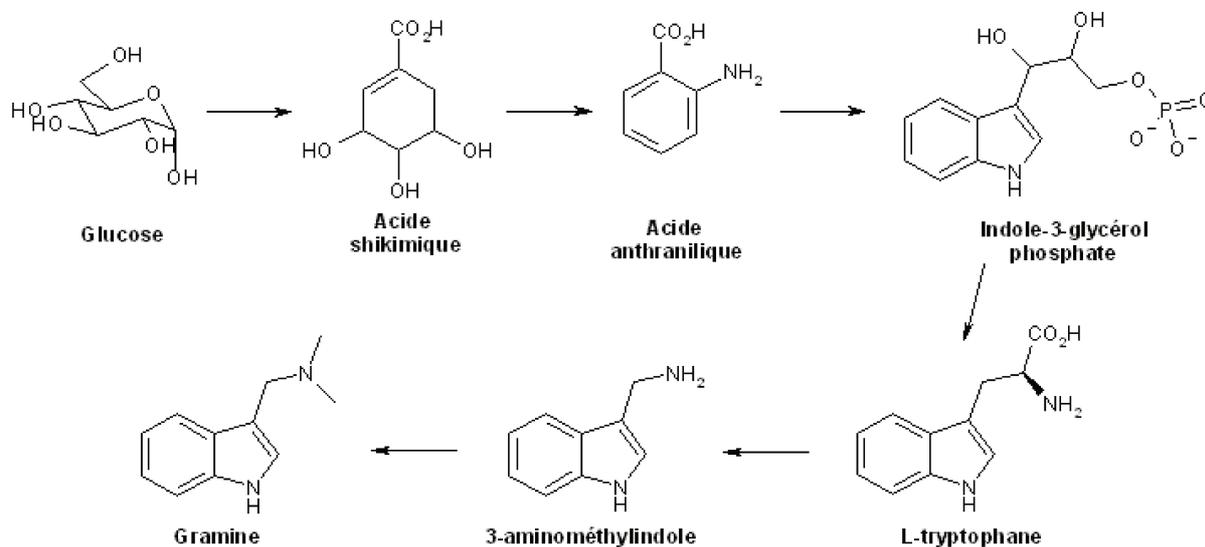


Figure : Synthèse endogène de la Gramine chez les plantes.

La suite de la synthèse est mal connue, nous savons juste que la gramine va être l'intermédiaire de synthèse de molécules de type 2-indoléthylamine tel que la bufoténine ou l'acide lysergique.

2 Monographie des plantes contenant de la bufoténine

1. Plantes du genre *Anadenanthera*

1) *Anadenanthera peregrina*

i) Taxonomie

Classe : Magnoliopsida

Clade : Spermatophyta

Ordre : Fabales

Famille : *Fabaceae*

Genre : *Anadenanthera*

Sources et utilisations traditionnelles

Le nom scientifique de cette espèce est *Anadenanthera peregrina* (L) Speg., elle était anciennement nommée *Mimosa peregrina*. Son nom le plus connu est le Yopo mais elle possède également d'autres noms vernaculaires tels que Candelon De Teta, Cohoba, Tamarindo De Teta, ou encore Parica ou Arbre à calcium.

ii) Description



C'est un arbre mesurant 3 à 20m de haut avec un tronc d'une épaisseur de 60cm, il possède une écorce cornée d'une couleur marron à noir.

Ses feuilles sont longues et divisées en quinze à vingt petites folioles vertes capables de se replier la nuit puis s'ouvrir le matin.

Ses fleurs sont petites, de forme sphérique et de couleur blanche à jaune pâle, elles viennent composer de petits bouquets axillaires ou terminaux.

Il possède également des fruits sous forme de gousses, elles sont d'une couleur marron à gris-noir, plates et resserrées entre chaque graines qu'elles contiennent, nous pouvons y retrouver entre 3 et 10 graines lorsqu'elles sont arrivées à maturité.

Les graines de yopo sont noires, plates et rondes, ce sont elles qui contiennent la bufoténine. Pour être consommé, elles sont prisées et cette poudre sera utilisée à des fins hallucinogènes.

iii) Localisation et habitat

Cet arbre est tropical, il est retrouvé en Amérique du Sud, plus précisément dans les Caraïbes, en Colombie, au Venezuela et en Amazonie brésilienne.

iv) Composition chimique

La diméthyltryptamine (DMT), la 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine et la hydroxy-5 diméthyltryptamine (bufoténine) font partie des tryptamines de *Anadenanthera*.

On trouve également dans cette plante des méthyl-2 et di-méthyl-1,2 méthoxytétra-6 hydro-carboline.

v) *Utilisations traditionnelles*

Le Yopo était utilisé par les Tainos d'Hispaniola, peuple indigène occupant les Caraïbes avant l'arrivée des Européens au XVe siècle, ils l'utilisaient sous forme de poudre qu'ils inhalaient pour communiquer avec les esprits. Ils perdaient d'abord connaissance puis avaient ensuite les bras qui s'engourdisaient puis avaient la tête qui se mettait à tourner.

Il fut aussi utilisé par les indiens de l'Orénoque et par les tribus chibchan de Colombie, il était utilisé comme poudre hallucinogène, associé au tabac ou de la coca il était chiqué. Ceux qui le consommaient perdaient alors connaissance, ce qui leur permettait de parler au démon et d'avoir des visions qu'ils prenaient très au sérieux, d'autant plus que des morts pouvaient ainsi parfois être annoncées.

Les Walka, indigènes du sud du Venezuela et du nord du Brésil, ont aussi consommé cette plante. Les chamans se rassemblaient, chantaient pour invoquer l'esprit Hekula avec qui ils communiquaient après avoir inhalé la poudre de yopo au travers d'un tube en bois à base de tige de Marantaceae, ils pouvaient alors soit l'inhaler seul, ce qui engendrait un faible effet, soit une autre personne venait souffler dans le tube pour ainsi envoyer une forte quantité de poudre dans les narines de celui effectuant le rituel, cela permettait ainsi d'inhaler une plus grande quantité de poudre et d'ainsi mieux ressentir les effets du yopo.

À certaines périodes, le Yopo fut pris quotidiennement comme stimulant, chez les Guahibo par exemple. Très souvent, il était administré par les chamans, pour provoquer des trances et des visions pour que les indigènes puissent communiquer avec l'esprit Hekula. Il servait également souvent à favoriser les prophéties, à protéger la tribu des malheurs, des maladies et à rendre plus agiles et plus vigilants les chasseurs et leurs chiens.

2) Anadenanthera colubrina

i) *Taxonomie*

Classe : Magnoliopsida

Clade : Spermatophyta

Ordre : Fabales

Famille : *Fabaceae*

Genre : *Anadenanthera*

Le nom scientifique de cette espèce est donc l'*Anadenanthera colubrina* et elle possède plusieurs noms vernaculaires tels que Cebil ou Vilca.

ii) *Description*



C'est un arbre mesurant de 3 à 18m de haut et possédant tout comme l'*A. peregrina* une écorce cornée de couleur marron foncé à noire.

Ses feuilles sont composées de plusieurs fines folioles pouvant atteindre les 30cm de long et possède également de petites fleurs sphériques, de couleur blanche à jaunâtre.

Nous pourrions y retrouver des fruits sous forme de cosses qui peuvent atteindre les 35 cm de long. Elles sont de couleur marron foncé et sont assez coriaces, elles vont contenir des graines de forme ronde ou carrée qui seront plates. Elles mesurent 1 à 2 cm de large et sont d'une couleur marron-roux.

Ce sont ces graines qui contiennent la bufoténine et qui sont utilisées dans diverses rituels. Cet arbre est ainsi très semblable à l'*A. peregrina*.

iii) *Localisation et habitat*

C'est un arbre vivant dans un climat tropical, il est majoritairement retrouvé dans des pays d'Amérique du sud, notamment au niveau du nord-ouest de l'Argentine.

iv) *Composition chimique*

Les graines de Cebil vont contenir principalement des tryptamines notamment la bufoténine.

v) *Utilisations traditionnelles*

Les graines sont utilisées rituellement comme hallucinogène depuis environ 4500 ans par des Indiens des Andes méridionales. Elles sont transformées en poudre à priser, fumées ou ajoutées à de la bière. C'est le chamanisme qui les utilise essentiellement.

II. *Plantes du genre Phalaris*

Les plantes du genre *Phalaris* contiennent une quantité en alcaloïdes variable en fonction des espèces et des saisons. Un apport d'azote dans le sol permettrait aussi d'augmenter la concentration en alcaloïdes. Ce taux diminue au fil de la vie de ces plantes, il ne serait plus qu'à 50% lorsque la plante entre en phase végétative, avant de mourir.

Leur composition chimique est une contenance en alcaloïdes, glucosides, huile essentielle et diterpènes (léosibiricine, léosibirine, isoléosibirine).

On peut aussi trouver en moyenne une contenance de 100mg de DMT pour 100g de plante sèche, mais aussi de la 5-MeO-DMT, de la bufoténine et de la gramine.

Enfin ces plantes ont aussi une contenance en eau variant entre 65 et 80% en fonction des variétés.

1) *Phalaris aquatica*

i) *Taxonomie*

Classe : *Equisetopsida*

Clade : *Spermatophyta*

Ordre : *Poales*

Famille : *Poaceae*

Genre : *Phalaris*

Anciennement nommée *Phalaris tuberosa*, elle possède comme noms vernaculaires : Alpiste aquatique, alpiste tubéreux, phalaris noueux ou encore herbe de Harding.

ii) Description



Phalaris aquatica est une plante herbacée vivace, cespiteuse et très vigoureuse, aux tiges dressées de 50 à 100 cm de long, généralement tubéreuse. Elle pousse en touffes et ses feuilles, velues, ont une couleur vert bleuté, avec une ligule membraneuse et sans oreillettes, et un limbe large. Les feuilles sont insérées à la base de la plante en période végétative, et au niveau des nœuds supérieurs lorsque les inflorescences commencent à se former. Les racines sont profondes et persistantes.

L'inflorescence est une panicule dense, spiciforme, composée d'épillets allongés formés d'un unique fleuron hermaphrodite et sous-tendus de glumes ailées coriaces, à la marge entière ou denticulée, qui émerge de la plupart des touffes, provoquant leur mort subséquente, ce qui provoque la repousse des bourgeons de base. La graine est petite, couverte par des bractées lisses et très claires.

iii) Localisation et habitat

Phalaris aquatica est une plante retrouvée à la base dans le bassin méditerranéen et le Moyen-Orient. Elle a ensuite été introduite dans d'autres régions au climat semblable à celui méditerranéen, elle est ainsi retrouvée aux États-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Afrique du Sud, mais aussi en Asie orientale et tropicale.

Sa période de floraison s'étend du mois de Mai au mois du Juillet.

Il est à noter que l'espèce introduite dans les différents pays est principalement originaire d'Afrique du nord.

Ces plantes poussent dans sur un sol ayant un pH neutre (voire faiblement acide), riches en éléments nutritifs, et en milieu humide.

iv) Composition chimique

La sous espèce qui va nous intéresser le plus ici est *Phalaris aquatica* var. *Sirocco*, après analyse par chromatographie sur couche mince il a été observé la présence majoritaire de 5-MeO-DMT, cette plante contenait aussi de la gramine et en plus faible quantité de la bufoténine et des β -carbolines. La contenance en alcaloïdes de la plante serait cinq fois supérieure en automne par rapport à l'hiver, elle représenterait 0,3% du poids sec de *Phalaris*.

v) *Utilisation traditionnelle*

Peu d'usages détournés sont connus concernant *Phalaris aquatica*.

Cette plante a été responsable de la mort de troupeaux d'ovins au Canada suite à son ingestion, leur décès serait lié à la toxicité de la gramine.

Phalaris aquatica ne présenterait que peu d'effets hallucinogènes contrairement à *Phalaris arundinacea* qui entrerait dans la composition d'un analogue de l'Ayahuasca.

2) *Phalaris arundinacea*

i) *Taxonomie*

Classe : *Equisetopsida*

Clade : *Spermatophyta*

Ordre : Poales

Famille : *Poaceae*

Genre : *Phalaris*

Phalaris arundinacea est une plante possédant de nombreux noms vernaculaires, elle est ainsi connue sous les noms d'Alpiste roseau, de Baldingère faux-roseau, ou encore d'aiguillette d'arme, de ruban de la vierge, de chiendent...

ii) *Description*



Phalaris arundinacea est une plante herbacée vivace aux rhizomes allongés et écaillés, et ayant des tiges dressées et fortes, mesurant de 80 à 200 cm de long.

Sa période de floraison s'étend de mai à juillet dans l'hémisphère nord.

La partie aérienne de la plante est de couleur verte, ses rhizomes sont noirs et rampants. Cette plante se présente souvent en touffe, dont les tiges dressées sont fortes avec des feuilles larges de 8 à 20 mm sur 10 à 20 cm de long.

L'inflorescence est une panicule ramifiée, contractée, vert-blanchâtre à violacée. Elle est composée d'épillets fertiles, ovales, fortement comprimés latéralement, et mesurant de 3,5

à 7,5 mm de long, ils sont composés de 2 fleurons stériles à leur base ainsi que d'un fleuron fertile.

A maturité, les épillets se désarticulent sous chaque fleuron fertile. Les glumes qui soutiennent les épillets sont persistantes, similaires, de forme elliptique. Elles sont de consistance cartacée, aspéruleuses en surface, et présentent 3 nervures. Les glumelles sont glabres et luisantes.

Les fleurons comptent 2 lodicules membraneuses ciliées, 3 anthères de 2,5 à 3 mm de long et un ovaire glabre.

iii) Localisation et habitat

Phalaris arundinacea peut être retrouvé en Europe ; Asie tempérée ; Afrique et Amérique boréales. C'est une plante commune en France métropolitaine et en Corse, même si sa distribution est plus faible dans la région méditerranéenne.

Elle est localisée dans des zones où les sols sont riches en bases et en éléments nutritifs, dont le pH est neutre à légèrement acide. Elle apprécie les sols assez humides à mouillés, c'est pourquoi elle peut fréquemment être retrouvée au bord de cours d'eau.

iv) Composition chimique

Toute la plante contient des alcaloïdes indoliques très variables selon le lieu et le moment de la récolte. Il s'agit surtout de diméthyltryptamine et de 5-méthoxy-diméthyltryptamine. On trouve parfois un taux élevé de gramine, alcaloïde très toxique.

On a isolé au moins huit alcaloïdes présents chez *Phalaris arundinacea*. Ces alcaloïdes sont en particulier un alcaloïde phénolique (l'hordénine), cinq alcaloïdes indoliques (dont la gramine, la DMT, la 5-MeO-DMT et la bufoténine et deux dérivés de la β -carboline (2,9-diméthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline et 2-méthyl-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline).

v) Utilisation traditionnelle

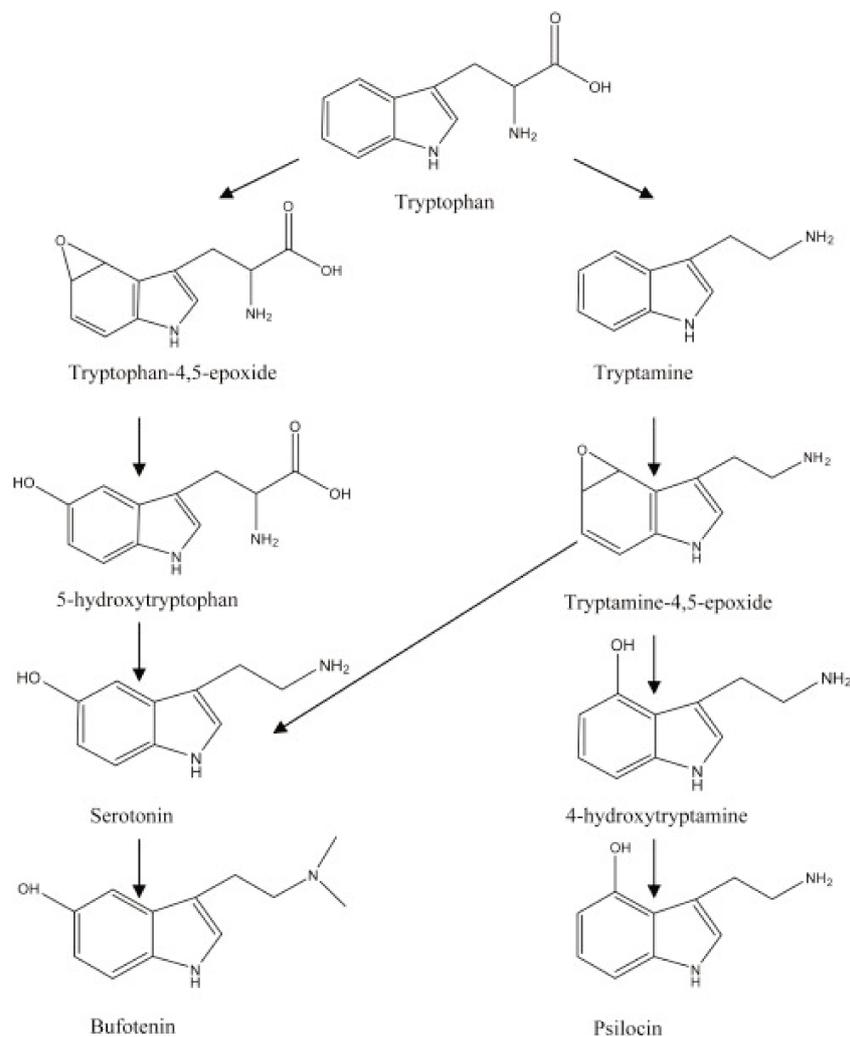
L'alpiste roseau était déjà connu dans l'Antiquité, mais on ne sait rien d'un usage traditionnel comme psychotrope. C'est l'analyse phytochimique à l'usage de l'agriculture qui a révélé le caractère psychotrope de *Phalaris*.

Depuis quelques années, les « chamans des caves » essaient de concocter des analogues de l'ayahuasca et des extraits de DMT à partir de ses principes actifs psychotropes. Un extrait de feuilles et de racines de *Phalaris arundinacea* combiné avec le

Peganum harmala aurait, une fois bu, des effets hallucinogènes similaires à ceux de l'ayahuasca.

3. Espèces fongiques

1 Synthèse de la bufoténine chez les champignons



Comme pour les espèces animales et végétales, le tryptophane va être le point de départ de la biosynthèse de la bufoténine chez les champignons. La synthèse allant ici être détaillée n'est qu'hypothétique, aucune étude n'a actuellement permis de la démontrer.

Deux voies seraient alors possibles et coexistantes :

- une première passant par l'hydroxylation du tryptophane par une tryptophane hydroxylase va permettre d'obtenir le 5-hydroxytryptophane qui sera lui même

converti en sérotonine via une 5-HTP décarboxylase,

- la seconde voie aurait pour métabolite intermédiaire la tryptamine, les réactions seraient identiques à la première voie de synthèse, à la seule différence qu'une décarboxylase agirait en premier temps sur le tryptophane, donnant ainsi la tryptamine qui ensuite subirait l'action d'une enzyme hydroxylase permettant d'obtenir la sérotonine.

Pour terminer, la sérotonine subirait l'action de méthyl-transférases, ce qui permettrait d'obtenir la bufoténine.

2 Monographie des champignons contenant de la bufoténine

1) *Amanita citrina*

i) *Taxonomie*

Règne : *Fungi*

Division : *Basidiomycota*

S/Division : *Agaricomycotina*

Classe : Agaricomycètes

S/Classe : *Agaricomycetideae*

Ordre : Agaricales

Famille : *Amanitaceae*

Genre : *Amanita*

Cette espèce était anciennement nommée *Agaricus mappa*, puis fut nommée *Amanita mappa* avant d'obtenir son nom actuel. C'est son nom d'*Amanita mappa* qui a valu le nom de mappine (synonyme de bufoténine) à la 5-OH-DMT. Ses noms vernaculaires sont Amanite citrine, Orongue ciguë jaunâtre ou encore Orongue jaune.

ii) *Description*



Son chapeau mesure de 4 à 12 cm de diamètre, d'abord hémisphérique puis étalé, il est non strié, de couleur jaune pâle, parfois jaune citron, ou vert-jaunâtre ou parfois totalement blanc. Sa cuticule est humide, luisante, et facilement séparable, elle est revêtue de larges plaques membraneuses qui sont en réalité des débris de la volve, de couleur blanchâtres chez les jeunes pousses

Sources et utilisations traditionnelles

puis brunissantes avec l'âge. Ses lames sont serrées, libres, mesurant de 6 à 8 mm de hauteur et de couleur blanche.

Son pied est cylindrique, élancé, séparable. Il est blanc à jaune pâle, il est dilaté à la base en un gros bulbe marginé, avec parfois les restes de la volve enveloppant le bulbe ; ce pied est strié au dessus d'un large anneau, ample, pendant, persistant, brunissant au contact, lui aussi strié sur le dessus.

Concernant sa chair, elle est épaisse, ferme, blanche, avec une odeur prononcée rappelant la pomme de terre crue ou la rave.

Enfin, cette espèce d'Amanite possède une sporée de couleur blanche.

iii) Localisation et habitat

Cette amanite est certainement la plus commune de la famille, *Amanita citrina* se rencontre un peu partout, elle est présente de juillet à novembre. On peut la trouver sous les résineux ou les feuillus, avec une petite préférence pour les chênes, les terrains légers et acides.

iv) Composition chimique

La bufoténine, la bufoténine-N-oxyde, la sérotonine, la N-méthyl-sérotonine, le 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine et la N,N-diméthyltryptamine ont été identifiées par chromatographie dans des extraits de sporocarpe de *A. citrina*.

On a aussi découvert que des cultures de surface d'*A. Citrina* étaient capables de biosynthétiser de la bufoténine et de petites quantités d'alcaloïdes pouvant être détectés dans le mycélium, dans le milieu de culture.

Concernant la toxicité, cette amanite n'est pas toxique mais elle n'est qu'un comestible médiocre, sa consommation n'a donc aucun intérêt.

2) *Amanita porphyria*

i) *Taxonomie*

Règne : *Fungi*

Division : *Basidiomycota*

S/Division : *Agaricomycotina*

Classe : Agaricomycètes

S/Classe : *Agaricomycetideae*

Ordre : Agaricales

Famille : *Amanitaceae*

Genre : *Amanita*

Elle était anciennement nommée *Amanita recutita*. Son nom français est Amanite porphyre.

ii) *Description*



Son chapeau mesure de 5 à 8 cm de diamètre, il est initialement hémisphérique puis étalé convexe, avec ou sans mamelon et à marge constamment lisse. Sa cuticule est de couleur gris porphyre à brun grisâtre, elle est nuancée de reflets violacés ou pourprés. Elle est plus ou moins humide, brillante et fibrilleuse radialement avec de rares lambeaux vélaire gris brunâtres.

Ses lames sont libres à adnées, elles sont épaisses, arrondies, assez serrées, blanches à grisâtre violacé pâle et entrecoupées de lamelles tronquées. Sa sporée est blanche.

Son pied mesure 5 à 12 cm de long, il est cylindrique ou légèrement rétréci au sommet, il se termine à la base par un bulbe arrondi et nettement marginé. Ce pied est finement strié au dessus de l'anneau et fibrilleux au dessous, il est blanchâtre avec des reflets gris violacés évidents et ayant tendance à brunir. Cette amanite possède un fin anneau membraneux, rapidement oblitéré et facilement apprimé au stipe, il est blanchâtre ou gris pâle au début puis rapidement gris lilacé à brunâtre violacé sur les bords. Elle possède aussi une volve submembraneuse, friable, mince, à bords plus ou moins libres et de couleur blanchâtre à grisâtre avec une tendance vers l'ocracé rougeâtre.

Enfin, concernant sa chair, elle est blanche à tendance brunissante, nuancée de violet sous la cuticule. Elle dégage comme sa voisine l'Amanite citrine une odeur de pomme de terre crue ou de radis. L'Amanite porphyre semble ainsi être une réplique de l'Amanite

citrine ayant un chapeau brun purpurin et étant pourvue d'un anneau plus fragile de couleur gris violacé.

iii) *Localisation et habitat*

Ce champignon peut être trouvé sur la période s'étalant de juin à novembre, principalement dans les zones montagneuses. Il se développe préférentiellement sur des sols acides, non calcaires, on le retrouvera dans des forêts mêlées ou de conifères, de préférence sous les sapins blancs (*Abies alba*) ou les épicéas communs (*Picea abies*).

iv) *Composition chimique*

La composition d'*A. Porphyria* est très similaire à *A. citrina*, suite à une chromatographie réalisée sur des extraits de sporocarpe, il a été identifié la présence de bufoténine, de bufoténine-N-oxyde, de sérotonine, de N-méthyl-sérotonine et de 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine.

Tout comme l'amanite citrine, l'amanite porphyre n'est qu'un comestible médiocre et n'est pas considérée comme un champignon toxique, sa consommation n'a donc aucun intérêt et elle ne présenterait aucun risque.

3) *Amanita muscaria*

i) *Taxonomie*

Règne : *Fungi*

Division : *Basidiomycota*

S/Division : *Agaricomycotina*

Classe : Agaricomycètes

S/Classe : *Agaricomycetideae*

Ordre : Agaricales

Famille : *Amanitaceae*

Genre : *Amanita*

Les noms vernaculaires de cette amanite sont Amanite tue-mouche ou encore fausse orange. En anglais nous retrouvons aussi le nom de « fly agaric ».

ii) Description



L'amanite tue-mouche est un champignon composé d'un chapeau mesurant de 8 à 20 cm de largeur et de couleur rouge à orangée, il est luisant, couvert de verrues blanches qui sont en fait un reste de son voile général.

Elle possède des lames libres, serrées et blanches, ainsi qu'une sporée blanche.

Nous pouvons également observer un voile partiel composé d'une volve en sac, ainsi que d'un anneau blanc, on les retrouve sur son pied qui est blanc et mesurant en général 10 à 20 cm de long.

iii) Localisation et habitat

Cette amanite peut être observée dans les régions tempérées et boréales sur la période de juin à septembre, elle est présente dans des sous-bois de conifères et de feuillus, elle peut être retrouvée en particulier sous des bouleaux.

iv) Composition chimique

Comme son nom l'indique, l'*Amanita muscaria* contient de la muscarine, substance ayant des effets anticholinergiques en se fixant sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. La muscarine étant par contre présente en faible quantité, elle ne sera pas responsable de la toxicité de ce champignon.

Les substances responsables de sa toxicité sont l'acide iboténique et le muscimol (dérivé de l'acide iboténique après décarboxylation). L'acide iboténique et le muscimol agissent en mimant l'action des neurotransmetteurs (acide glutamique et aspartique) au niveau du système nerveux central. Ces toxines peuvent altérer les neurones sensibles aux acides aminés excitateurs (aspartate et glutamate).

L'acide iboténique, comme le glutamate, est un neurotransmetteur agissant au niveau des récepteurs post-synaptiques neuronaux. Le muscimol n'exerce aucun effet anticholinergique au niveau de la jonction neuromusculaire, mais comme le GABA, il joue le rôle de neuromédiateur potentiellement inhibiteur au niveau de cette jonction. Ce sont de faux neurotransmetteurs.

L'acide iboténique et le muscimol sont responsables de la majorité des signes cliniques :

- Effet anticholinergique, effets agonistes sur le SNC

Sources et utilisations traditionnelles

- Action antispasmodique au niveau du tube digestif et des voies biliaires et urinaires, ralentissant la vidange gastrique et diminuant les sécrétions gastriques, salivaires, lacrymales et sudorales
- Les troubles psychiques (délire, spasmes musculaires et somnolence) sont imputables à l'acide iboténique, ainsi qu'au muscimol.

Ce tableau clinique est ce que l'on appelle le syndrome panthérinien, l'apparition des symptômes se fait dans les 30 minutes aux 3 heures suivant l'ingestion du champignon, ils s'estompent ensuite dans les 8 à 24 heures suivantes.

Nous pouvons également retrouver de la muscazone, qui est un autre alcaloïde isoxazolique ayant des propriétés sédatives et hypnotiques, se formant également à partir de l'acide iboténique.

Pour en revenir à la bufoténine, elle a été isolée à partir d'*A. muscaria* en 1953 par Wieland. La consommation de ce champignon se faisant par voie orale et cette molécule étant fortement inactivée par cette voie, aucun des signes cliniques ne peuvent lui être imputés.

v) *Utilisation traditionnelle*

La première utilisation connue de l'amanite tue mouche est décrite dans des textes sanskrits, le Rigveda, textes datant d'il y a 3500 ans. Ces textes comportent plus de milles hymnes et ont été rédigés par le peuple aryen, sur ces milles hymnes environ cent-vingt sont consacrés au soma, drogue utilisée durant les rituels puis qui fut divinisée. Ce narcotique sacré était en fait l'Amanite tue-mouche, elle est ainsi la plus ancienne substance hallucinogène employée connue à ce jour.

A. muscaria fut également utilisée par des chamans sibériens en tant que substance enivrante. Avant l'introduction de l'alcool dans cette région, les champignons y étaient le seul moyen connu de provoquer l'ivresse. On les faisait sécher au soleil pour les consommer tels quels ou en décoction dans de l'eau, du lait de renne ou du jus de diverses plantes sucrées. Quand on les consommait secs, on les humidifiait dans sa bouche ou on les donnait à une femme qui en faisait une boule avec sa propre salive, puis

on les avalait.

L'emploi cérémoniel de l'amanite tue-mouches donna naissance à la coutume de boire de l'urine, en effet les principes psychotropes sont éliminés tels quels dans les urines sans même subir de métabolisation, ainsi le peuple Koriak, peuple de l'extrême-Orient russe, faisait bouillir ces champignons dans de l'eau puis buvait l'infusion pour s'enivrer, les plus pauvres n'avaient pas les moyens de se constituer une provision de champignons, ils recueillaient donc l'urine des plus riches dans des bols en bois pour s'enivrer à leur tour.

Enfin, des utilisations traditionnelles de ce champignon sont aussi recensées en Amérique.

Tout d'abord en Amérique centrale, au niveau du Guatemala et du Mexique, les Mayas l'utilisaient en tant qu'hallucinogène, ils l'appelaient kakulja-ikox (« champignon de l'éclair ») et l'associaient à Rajaw Kakulja, le dieu de l'éclair.

D'après des découvertes récentes, la signification magico-religieuse de l'amanite tue-mouches peut être retracée jusqu'à des cultures nord-américaines. On a trouvé des indices d'une utilisation hallucinogène de *Amanita muscaria* par les Athabaskans Dogrib des monts Mac-Kenzie dans le nord-ouest du Canada, où elle constitue un sacrement chamanique.

4. Conclusion

Il semblerait ainsi que la bufoténine soit une molécule présente dans différentes espèces, qu'elles soient à la fois végétales, fongiques ou animales. De plus, certaines sources mentionneraient la présence de la bufoténine également dans le venin de certaines abeilles, ainsi que dans l'étoile de mer *Patiria pectinifera*, mais en l'absence de documentation fiable ceci n'a pas été développé.

Sa biosynthèse semble dériver dans tous les cas de l'acide aminé essentiel qu'est le tryptophane, cette molécule aurait ainsi un rôle défensif dans la nature de par ses propriétés hallucinogènes, hypertensives et paralysantes, propriétés ayant rapidement été découvertes puis détournées pour des utilisations rituelles au fil des siècles.

III. Chimie de la bufoténine

1. Famille chimique

On désigne par le nom d'alcaloïde une molécule organique, le plus souvent hétérocyclique et à base azotée. Les alcaloïdes sont la plupart du temps d'origine végétale et possèdent un suffixe en -ine, on pourra par exemple retrouver dans cette famille la morphine, la caféine, l'atropine ou encore la nicotine.

Habituellement en chimie biologique, les alcaloïdes sont des dérivés des acides aminés, dans notre cas la bufoténine est un dérivé du L-tryptophane.

On les trouve sous forme de mélanges complexes, souvent à base de plusieurs, voire de dizaines de molécules d'alcaloïdes différentes, avec leurs précurseurs, en tant que métabolites secondaires, principalement chez les végétaux, mais aussi chez les champignons et quelques groupes animaux peu nombreux.

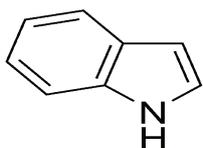


Figure - Indole

Parmi les alcaloïdes nous pourrions en différencier plusieurs classes chimiques, notamment les alcaloïdes indoliques. Comme leur nom l'indique, ils possèdent un groupe fonctionnel indole issu d'un précurseur qu'est l'acide aminé Tryptophane. Parmi ces alcaloïdes nous pourrions

retrouver la sérotonine, la tryptamine, la psilocine ou encore la bufoténine.

Comme pour la majorité des alcaloïdes nous retrouvons une origine végétale à la bufoténine qui a été initialement découverte dans *Anadenanthera peregrina*, mais elle a pour particularité d'être inter-espèce et d'être retrouvée dans des champignons de la famille des *Amanita* et dans certaines espèces animales, notamment *Bufo*.

2. Particularités physico-chimiques de la molécule

1 Dénominations chimiques :

5-hydroxy-diméthyltryptamine (5OH-DMT) ou 3-(2-diméthylaminoéthyl)-5-indolol

2 Formule brute :

$C_{12}H_{16}N_2O$

3 **Masse molaire :**

= 204,2682 g/mol

4 **Température de fusion :**

Elle est comprise entre 146 et 147°C

5 **pKa :**

= 9,67 → La bufoténine est une base faible.

6 **LogP :**

= 1,29 → Le logP de la sérotonine est de 0,21, l'ajout des deux groupements methyl lui permettent donc d'avoir une meilleure lipophilie et donc de mieux passer la barrière hémato-encéphalique que la sérotonine bien que ce cette valeur indique une faible lipophilie.

7 **Solubilité :**

La bufoténine dérive du tryptophane, un acide aminé apolaire et hydrophobe. Ceci fait que cette molécule est presque insoluble dans l'eau mais aura une plus forte solubilité dans l'éther, et encore plus dans l'alcool.

8 **Relation structure-activité :**

L'azote est un atome polyvalent, et dispose à ce titre d'une grande liberté conformationnelle. On conçoit alors son intérêt dans les phénomènes chimiques dont le système nerveux est le siège. L'azote n'est pas placé n'importe où dans la molécule, puisqu'on le trouve dans une structure particulière : le noyau indole, c'est le cas avec les ergolines proches des alcaloïdes dérivés de l'ergot de Seigle.

Dans d'autres cas, l'azote se trouve sur une chaîne latérale fixée sur un noyau benzénique, c'est le cas de la mescaline. On parle toutefois de cycle indolique potentiel pour la mescaline. Dans la plupart des publications, il est fait mention de comparaisons entre les trois principales drogues mexicaines et il est remarqué que la psilocybine et les dérivés lysergiques ont en commun un noyau indole substitué en 4.

La mescaline, quant à elle constitue un cycle indolique potentiel. Ces molécules sont des dérivés de la tryptamine, elles sont reliées au tryptophane, acide aminé essentiel très répandu parmi les peptides et les protéines végétales.

De même, elles présentent une analogie avec la sérotonine, qui n'est autre que la 5-

Chimie de la bufoténine

hydroxytryptamine, médiateur chimique du système nerveux central. On trouve une structure commune aux dérivés lysergiques, à la tryptamine et à la sérotonine.

Une comparaison d'un grand nombre de molécules indoliques a démontré que la méthylation et l'hydroxylation déclenchent ou augmentent les propriétés hallucinogènes.

Sur le noyau de l'indole, les carbones 4 et 5 occupent une position de choix, et leur hydroxylation semble favorable à l'apparition des effets spécifiques ; la bufoténine est hydroxylée en 5 et la psilocybine l'est en 4. Or, ce même carbone 4 est bloqué dans la molécule d'acide lysergique et de tous ses dérivés, le LSD notamment.

La méthylation aura d'autant plus d'impact qu'elle sera réalisée sur les groupements hydroxyles ou l'azote. Les effets de la méthylation sur l'azote apparaissent nettement lorsque l'on compare la tryptamine, métabolite normal résultant de la dégradation du tryptophane, à ses dérivés méthylés. Mais plus on allonge les chaînes carbonées fixées sur l'azote, plus l'activité diminue. Le cas idéal est représenté par la simple méthylation présente avec la bufoténine.

3. Extraction

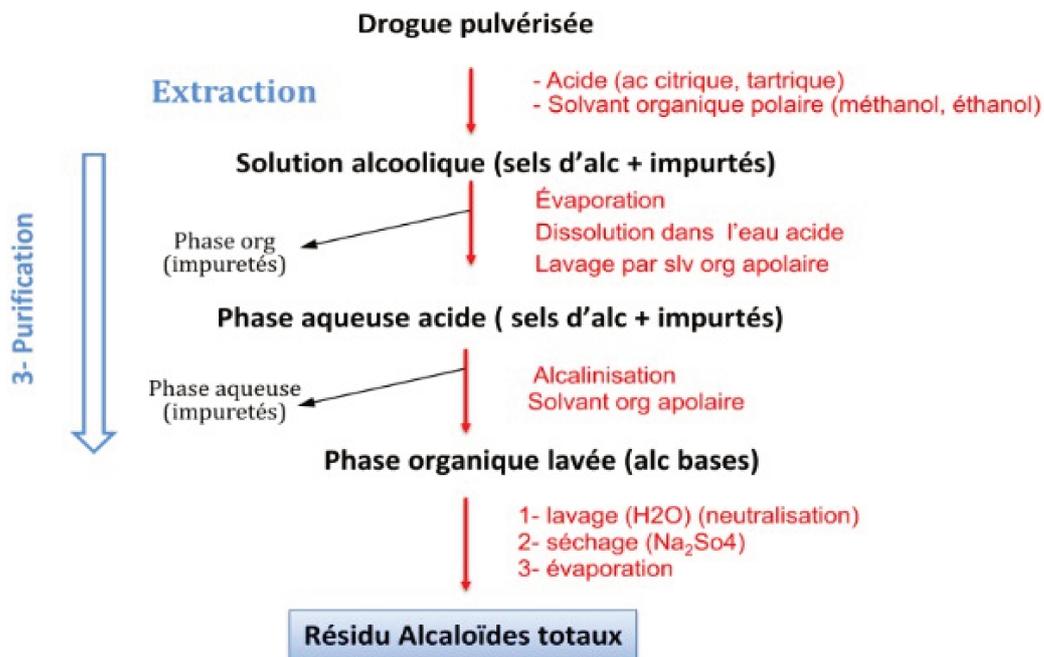


Schéma d'extraction des alcaloïdes par solvant organique polaire

Il est alors obtenu une phase organique contenant les alcaloïdes purs (sous forme de bases) et une phase aqueuse contenant le reste des impuretés.

Il ne reste alors plus qu'à éliminer les traces d'eau de la solution organique contenant les sels d'alcaloïdes, pour se faire il va être utilisé du sulfate de sodium anhydre, la solution est ensuite filtrée, puis le solvant est évaporé afin d'obtenir un résidu d'alcaloïdes totaux dont la bufoténine.

Les différents alcaloïdes pourront ensuite être isolés par chromatographie, électrophorèse, spectrométrie ou leur présence pourra aussi être vérifiée par réactions de précipitations.

Exemple d'isolement de la bufoténine, Stromberg, 1954

Nous allons maintenant détailler un procédé d'extraction de la bufoténine à partir de la graine d'*Anadenanthera peregrina*, Yopo, c'est ce procédé qui a été utilisé lors de la première extraction de la molécule par Wieland en 1934.

La technique ici utilisée est une extraction en milieu acide :

Chimie de la bufoténine

- 1) Broyer 891g de graines d'*Anadenanthera peregrina*
- 2) Réaliser une extraction à l'aide de 4L d'acide tartrique éthanolique à 1% pendant 2h et à 55°C puis réaliser une seconde extraction en suivant le même procédé. Le marc est ensuite jeté.
- 3) Filtrer les 8L de solution ainsi obtenu et réaliser une concentration par évaporation pour arriver à un volume restant de 1L.
- 4) Diluer la solution avec 2,5L d'eau.
- 5) Acidifier la solution à l'aide d'acide chlorhydrique 2N pour obtenir une solution contenant des sels d'alcaloïdes impurs.
- 6) Neutraliser la solution acide à l'aide de carbonate de calcium solide
- 7) Réaliser ensuite un épuisement à l'aide de chloroforme (solvant non miscible)
- 8) Éliminer le solvant et garder la solution organique d'alcaloïdes
- 9) Évaporer la solution.

→ Obtention de 20,95g de bases organiques mélangées, parmi ces bases nous pouvons en obtenir 10,11g d'alcaloïdes brut.

- 10) Réaliser une séparation des alcaloïdes en réalisant une chromatographie liquide sur oxyde d'aluminium. La phase mobile utilisée est un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol.

→ Résultat : La bufoténine représente 0,94% des composants de la graine d'*Anadenanthera peregrina*.

4. Méthode de synthèse chimique de la bufoténine

Nous allons maintenant détailler une méthode de synthèse chimique de la molécule.

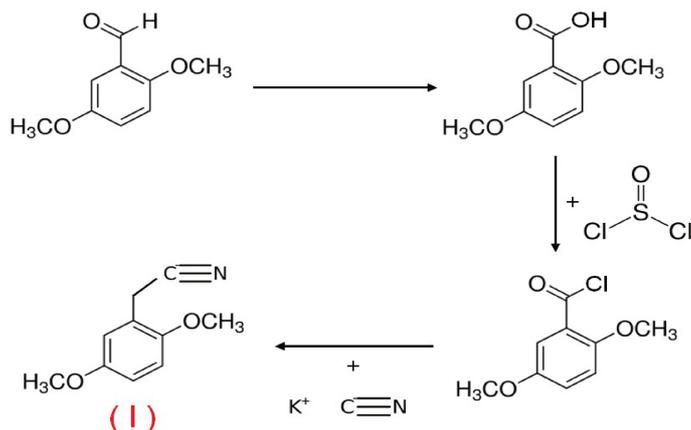
En 1952, Cromartie et Harley-Mason ont démontré que l'oxydation par du ferricyanure de la 2,5-dihydroxyphényl éthylamine permet d'obtenir du 5-hydroxy-indole à haut rendement. Cette réaction a ainsi permis de pouvoir synthétiser du 5-hydroxy-tryptamine (= sérotonine).

La synthèse de la bufoténine a été réalisée pour la première fois en 1935 par Hoshino et

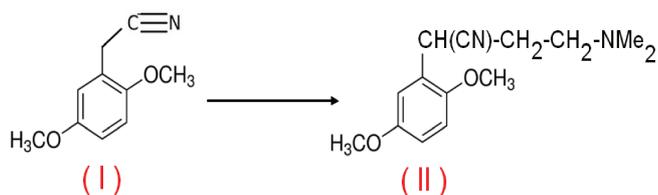
Chimie de la bufoténine

Shimodaira. Le produit de départ était donc le cyanure de 2,5-diméthoxybenzyle (I).

Cette molécule I peut être obtenue à partir du 2,5-diméthoxybenzaldéhyde auquel nous allons effectuer une hydrogénation catalytique en alcool de la fonction $-CH=O$, puis on va ensuite le convertir en chlorure en utilisant du chlorure de thionyle. Le chlorure va ensuite être traité par du cyanure de potassium permettant ainsi d'obtenir la fonction $-CH_2-CN$.



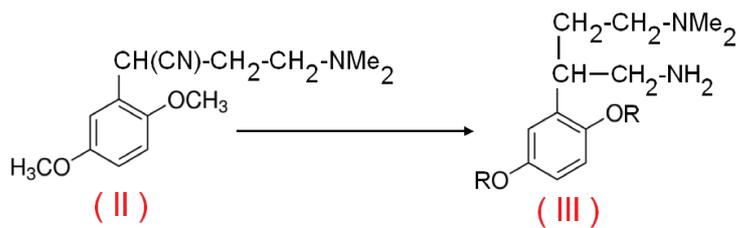
Pour en revenir à la synthèse de la bufoténine, la molécule I va subir une alkylation en utilisant du chlorure de 2-diméthylaminoéthyle et de l'amidure de sodium, ce qui va donner du 1-(2,5-diméthoxyphényl)-3-diméthylaminopropyl-cyanure (II).



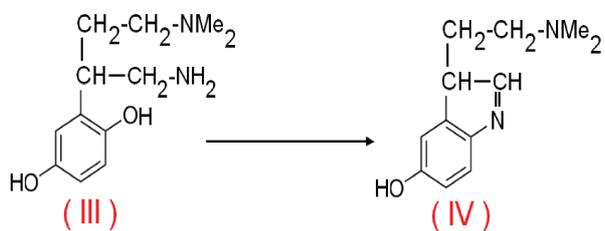
Une hydrogénation de II est ensuite effectuée, permettant ainsi d'obtenir du 2-(2,5-diméthoxyphényl)-4-diméthyl-aminobutylamine. (III ; R=Me).

Cette substance est ensuite bouillie en présence d'acide bromhydrique pour obtenir de l'hydroxy-diamine (III ; R=H).

Chimie de la bufoténine



La dernière étape de la synthèse va consister en une réaction d'oxydation en ajoutant du ferricyanure de potassium, la Bufoténine (IV) est ainsi obtenue avec un bon rendement..



IV. Statut légal de la substance

Généralement considérées par leurs consommateurs comme un substitut légal aux produits réglementés, les nouvelles substances psychoactives représentent un risque sous-estimé pour la santé dans le monde entier. Librement disponibles sur Internet, les nouvelles substances psychoactives sont encore légales dans certains pays.

Elles sont annoncées comme des substances sûres et, dans la plupart des cas, indétectables par les tests de dépistage classiques, ce qui les rend très populaires et attrayants pour les toxicomanes.

Elles induisent généralement des effets négatifs plus fréquents et plus graves que le précurseur qu'elles sont supposés imiter, et sont associées à une toxicité grave et à des intoxications mortelles.

En Europe, on dénombre plus de 450 nouvelles substances psychoactives de 1997 à 2018, dont plus des deux tiers sont apparues depuis 2008. Parmi elles, 222 de ces substances ont été recensées en France pour y avoir circulé au moins une fois. Ces substances appartiennent en grande partie à la famille des cannabinoïdes synthétiques ou à la famille des phénéthylamines.

Parmi ces substances nous allons retrouver des produits stimulants, dissociatifs ou encore hallucinogènes telle que la bufoténine.

Malgré le nombre croissant de mesures de contrôle réglementaires, l'utilisation de ces substances est très répandue dans certains pays et représente un problème de santé, mais aussi un problème juridique en constante évolution.

1. Réglementation en France

La réglementation française relative aux stupéfiants est basée sur différentes conventions :

- La Convention unique de 1961 sur les stupéfiants, amendée par le protocole de 1972, qui a été ratifiée par l'ONU.
- La Convention de 1971 sur les substances psychotropes ayant également été

Statut légal de la substance

ratifiée par l'ONU.

- La Convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes ayant été mise en œuvre au niveau de l'union européenne.

« Ces conventions mettent en place un dispositif de contrôle permettant d'encadrer la production, l'importation, l'exportation, la détention, l'utilisation de stupéfiants et de psychotropes afin de limiter l'usage exclusivement à des « fins médicales et scientifiques ». Elles posent les bases pour le contrôle de la disponibilité des produits à des fins médicales et scientifiques (tout en empêchant leur diffusion sur le marché illicite).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est responsable de l'évaluation des substances relevant des Conventions de 1961 et 1971, en collaboration permanente avec les institutions scientifiques, les centres collaborateurs comme le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDC), les services de santé, les organismes de réglementation, les autorités sanitaires et de police, les organismes intergouvernementaux et les organisations non gouvernementales (ONG). Par ailleurs, l'OMS s'appuie sur les compétences de son Comité d'experts de la pharmacodépendance pour l'évaluation du potentiel d'abus et de pharmacodépendance des différentes substances.

L'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) est chargé, quant à lui, d'évaluer les substances relevant de la Convention de 1988. Chaque année, l'OICS publie un rapport assorti de rapports techniques sur les évolutions qualitatives et quantitatives au cours de l'année écoulée, et sur l'utilisation des stupéfiants et des psychotropes au niveau international. » (Inserm)

En France l'usage de la bufoténine reste très rare, elle n'est donc actuellement pas répertoriée comme drogue ni stupéfiant, son usage et sa possession restent donc tout à fait légal. De plus, l'achat et la possession de crapauds Bufo comme par exemple le *Bufo alvarius* est aussi légal, les détournements et mésusages sont donc possibles.

Même si la bufoténine (ou 5-OH-DMT) n'est pas référencée, la diméthyltryptamine (DMT), elle, l'est. En effet, elle est classée comme faisant partie de l'annexe 3 de la liste des substances classées comme stupéfiants. L'annexe 3 reprend des substances de la Convention internationale sur les psychotropes de 1971, on y trouve par exemple les amphétamines ou le LSD.

La possession de DMT est donc illégale, l'article 222-37 alinéa 1 du Code pénal prévoit

Statut légal de la substance

une peine de 10 ans d'emprisonnement avec période de sûreté automatique et 7 500000€ d'amende, encourues en cas de détention de stupéfiants.

2. Réglementation en Allemagne

Tout comme la France, les états européens membre de l'ONU se basent sur la législation de la Convention internationale sur les psychotropes de 1971, rappelons-le, cette convention ne concerne pas la bufoténine mais classe la DMT comme stupéfiant.

Dans certains pays, comme l'Allemagne la bufoténine est référencée comme substance stupéfiante, en effet le German Betäubungsmittelgesetz (loi allemande sur les stupéfiants) classe la DMT, la 5-OH-DMT et la 5-MeO-DMT comme drogues de l'annexe 1, c'est à dire comme des substances contrôlées ne pouvant pas faire l'objet de commerce. Ces substances ne sont disponibles que sur autorisation spéciale des autorités, qui est accordée uniquement à des fins scientifiques ou à d'autres fins d'intérêt général.

La section 6 de la loi sur les stupéfiants définit les infractions pénales et le régime des peines applicables. Ainsi, est punissable d'une peine d'emprisonnement de cinq ans ou d'une amende, toute personne qui, de façon illicite, cultive, produit, importe, exporte, vend ou possède des stupéfiants.

3. Réglementation au Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, la bufoténine est une drogue de classe A au sens de la loi Misuse of Drugs Act 1971.

Les drogues de classe A sont les plus nocives et celles auxquelles s'appliquent les sanctions les plus sévères. Cette catégorie comprend, entre autres, l'héroïne, la morphine, la méthadone, la cocaïne, l'opium, l'ecstasy, ainsi que les hallucinogènes tels que le LSD. Ainsi que toutes les drogues de catégorie B préparées pour injection.

Pour les drogues de classe A, les peines maximales encourues sont les suivantes :

- sept ans de prison et/ou une amende illimitée pour possession ;

Statut légal de la substance

- prison à vie et/ou amende illimitée pour production ou trafic ;
- une peine obligatoire de sept ans en cas de troisième condamnation pour trafic. La peine obligatoire en cas d'une troisième condamnation pour trafic est prévue dans le *Criminal Sentences Act* de 1997.

4. Réglementation en Australie

La bufoténine est classée dans la catégorie des substances réglementées du tableau I conformément au règlement du code pénal du gouvernement du Commonwealth d'Australie. Elle figure également sur la liste des substances de l'annexe 9 de la norme sur les poisons (octobre 2015).

Dans la loi de 1964 sur les poisons, les drogues et poisons de l'Annexe 9 sont définis comme des substances et des préparations qui, en vertu de la loi, ne peuvent être utilisées qu'à des fins de recherche. La vente, la distribution, l'utilisation et la fabrication de telles substances sans autorisation sont strictement interdites par la loi. Les autorisations d'utilisation à des fins de recherche sur l'homme doivent être approuvées par un comité d'éthique reconnu en matière de recherche sur l'homme. On retrouve par exemple dans ces drogues le LSD, la Psilocine, la feuille de coca ou encore le cannabis.

En vertu de la loi de 1981 sur l'utilisation abusive des drogues, 6 grammes suffisent pour le procès et 2,0 grammes sont considérés comme une intention de vente et de fourniture.

Les peines encourues sont :

- Une personne commet une infraction simple si elle fabrique une substance psychoactive. Sanction: amende de 48 000 \$ ou emprisonnement de 4 ans, ou les deux.
- Une personne commet une infraction simple si elle vend ou fournit une substance psychoactive. Sanction: amende de 48 000 \$ ou emprisonnement de 4 ans, ou les deux.

Une personne commet une infraction simple si: a) elle promeut une substance ayant un effet psychoactif sur une personne qui en consomme; ou b) fournit des informations, sous quelque forme que ce soit, sur le mode et le lieu où une substance psychoactive peut être

Statut légal de la substance

acquise. Peine: une amende de 24 000 \$ ou un emprisonnement de 2 ans ou les deux. (2) Pour l'application de l'alinéa (1) a), une personne fait la promotion d'une substance si elle prend des mesures qui visent ou semblent avoir pour effet de faire connaître ou de promouvoir la substance, que des moyens visuels ou auditifs soient utilisés et si la substance: est directement représenté ou évoqué, ou un symbolisme quelconque est employé, y compris une action du genre prescrit par les règlements.

5. Réglementation aux États Unis

La bufoténine est enregistrée au code 74333 par la Drug Enforcement Administration (DEA), elle est réglementée en tant que drogue de l'annexe I du *Controlled Substances Act* et est classifiée dans les substances hallucinogènes par la DEA au niveau fédéral aux États-Unis. Il est donc illégal d'acheter, de posséder et de vendre cette substance, elle nécessite aussi d'avoir une autorisation émanant du gouvernement fédéral pour pouvoir être utilisée dans des recherches.

Les drogues classifiées dans l'annexe 1 sont des drogues considérées comme ne pouvant avoir aucun usage médical et ayant un potentiel d'abus élevé.

6. Conclusion

La bufoténine ayant un usage encore limité dans certains pays tel que la France, son statut légal reste encore assez flou, il semblerait qu'il soit légal d'en consommer, ou d'en posséder tandis que son dérivé, la DMT soit parfaitement illégale.

Pour d'autres pays, il ne fait aucun doute que la bufoténine soit un stupéfiant possédant des actions psychotropes, la loi interdit ainsi la possession ou l'utilisation de cette drogue.

Nous sommes en droit de penser que dans les années à venir le statut légal de la bufoténine en France changera, son utilisation risquant de devenir plus fréquente suite à sa consommation croissante dans les pays asiatiques, anglo-saxons et sud-américains.

V. Pharmacologie

1. Pharmacodynamie

Comme vu précédemment, la bufoténine possède une structure chimique très proche de celle de la sérotonine, ce qui en fait un agoniste des récepteurs sérotoninergiques. Elle va ainsi exercer une action sur les récepteurs 5HT₁ à 5HT₇, et notamment sur les récepteurs 5HT₂ eux même subdivisés en les récepteurs 5HT_{2A}, B et C.

En ce qui concerne le mécanisme d'action, la bufoténine possède une forte affinité pour plusieurs récepteurs de la sérotonine : 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Ces deux récepteurs sont couplés à une protéine G inhibitrice non liée à l'adenylate cyclase. La bufoténine est également un agoniste efficace des récepteurs 5-HT_{1D} ce qui signifie que son pouvoir agoniste est étroitement lié à son affinité de liaison. Vis à vis du récepteur 5-HT₆, la bufoténine est un agoniste plus puissant que la sérotonine mais moins que le L.S.D. Il semble que le groupe hydroxyle en position 5 sur le noyau indole soit important pour l'activité agoniste. Là encore, l'affinité de la bufoténine correspond à sa puissance d'activation.

Bien que la bufoténine montre une forte affinité pour le récepteur 5-HT₂, elle manque d'activité agoniste détectable. Il est intéressant de noter que la bufoténine ait une grande affinité pour ce récepteur 5-HT₂ car des drogues hallucinogènes comme le L.S.D, la présentent également. Il est à savoir qu'une dose de 4 à 16mg de bufoténine va produire des effets similaires à ceux de la mescaline, elle aurait une affinité particulière pour les récepteurs 5HT_{2A} et 5HT_{2B} tout comme le LSD, c'est cette affinité qui leur conférerait leur action hallucinogène.

Lors de son action avec les récepteurs 5HT_{2A}, la sérotonine se fixe en formant deux ponts hydrogènes via son groupement amine, or la bufoténine possède une diméthylation sur ce groupement et ne peut ainsi réaliser qu'un seul pont hydrogène avec ces récepteurs.

Cette différence va faire que bufoténine et sérotonine n'auront pas le même arrangement stérique auprès de ces récepteurs, la bufoténine ne sera ainsi qu'un agoniste partiel des

Pharmacologie

récepteurs sérotoninergiques, elle possède une activité intrinsèque environ égale à 70% de celle de la sérotonine.

La sérotonine va donc engendrer différentes actions en agissant sur ses différents récepteurs, tout d'abord au niveau central elle va causer :

- Une action anti-dépressive
- Une action inhibant la transmission du message douloureux au niveau spinal
- Une action favorisant le sommeil
- Une action anxiolytique via les récepteurs 5HT_{1A}
- Une action anxiogène, anorexigène et des symptômes similaires à ceux de la schizophrénie tels que les hallucinations via les récepteurs 5HT₂

Puis au niveau périphérique, où elle agira plutôt en causant :

- Une vasoconstriction suite à une contraction des muscles vasculaires lisses via les récepteurs 5HT₁
- Une vasodilatation suite à une synthèse de NO stimulée par les récepteurs 5HT₂
- Une action chronotrope positive et une augmentation de la motilité intestinale suite à une synthèse d'acétylcholine stimulée via les récepteurs 5HT₄
- Une action bronchoconstrictrice suite à une contraction des muscles lisses bronchiques via les récepteurs 5HT₂
- Une action émétique par stimulation des récepteurs 5HT₃ de la zone gachette chimio-réceptive.

Des études plus récentes ont aussi permis de démontrer que cet alcaloïde était capable de se fixer aussi à la sous-unité α_7 des différents récepteurs nicotiques, récepteurs capables de fixer l'acétylcholine, ce qui confère ainsi certaines propriétés anticholinergiques à la bufoténine.

Nous allons ainsi retrouver un certain nombre de ces effets suite à une administration de

bufoténine par voie intraveineuse. Il sera le plus souvent rencontré une difficulté respiratoire transitoire accompagnée d'une cyanose, de la paresthésie, une mydriase pouvant être accompagnée d'un nystagmus, une légère augmentation de la pression artérielle, et nous aurons aussi des hallucinations pouvant être accompagnées d'une psychose transitoire.

Il est néanmoins à noter que des études récentes ont démontré que la bufoténine n'exerçait aucune action par voie orale et que ses effets ne sont ressentis que par voies intraveineuse, intramusculaire ou inhalée.

Les effets hallucinogènes rencontrés avec le Yopo ou les crapauds du genre Bufo seraient plutôt liés à la présence de DMT ainsi que de 5-MeO-DMT...

2. Pharmacocinétique

1 **Absorption**

La biodisponibilité de la bufoténine par voie orale est mal connue mais il semblerait qu'elle soit majoritairement inactivée par une mono-amine oxydase périphérique présente au niveau de l'estomac, de l'intestin et du foie, elle va venir détruire le noyau tryptamine par désamination oxydative.

C'est pour cela que les substances contenant la bufoténine sont généralement utilisées par voie nasale ou injectable.

Les substances ayant une action par voie orale agiraient plutôt grâce à la présence d'autres bufotoxines, la bufoténidine subit la même désactivation que la bufoténine.

2 **Distribution**

La bufoténine est peu liposoluble contrairement à la 5-MeOT et à la DMT, elle a un caractère amphotère faisant qu'elle ne devrait pas franchir la barrière hémato-encéphalique.

En 1995, Fuller a réalisé une expérience chez le rat, des doses de 1, 30 et 100 mg/kg de

bufoténine leur ont été administrées puis les animaux furent décapités afin d'observer la distribution de la molécule à des intervalles de temps variés. Le résultat est qu'une heure après administration, on retrouve une accumulation particulière au niveau des poumons et de la rate, et une très faible quantité au niveau du foie et du cerveau.

Pour rappel, la bufoténine est la 5-OH-DMT, après administration, une partie de la molécule injectée va subir une méthylation pour devenir de la 5-MeO-DMT qui est plus liposoluble, cela va lui permettre de passer faiblement la barrière hémato-encéphalique.

A l'heure actuelle nous ne connaissons toujours pas le mode de transport de la bufoténine au travers de cette barrière, mais ce que nous savons c'est que la sérotonine est capable de la traverser via des transporteurs spécifiques Na^+ dépendants.

Une fois dans le cerveau, nous retrouvons une accumulation spécifique de la bufoténine dans certaines zones, en effet nous la retrouverons dans l'hypothalamus et le tronc cérébral et un peu plus faiblement dans le striatum et le cortex.

3 Métabolisme

Comme indiqué précédemment la bufoténine n'exerce aucune action après administration par voie orale, ceci est dû au fait que nous retrouvons la présence d'une mono-amine oxydase (MAO) au niveau de l'estomac, du duodénum, du foie et des reins.

Cette enzyme va aussi être responsable du métabolisme de la bufoténine en l'inactivant par destruction du noyau tryptamine, pour cela elle va faire disparaître la fonction amine par désamination oxydative et ainsi donner du 5-hydroxyindole acétaldéhyde qui sera lui même métabolisé par une aldéhyde déshydrogénase pour donner de l'acide 5-hydroxyindolacétique.

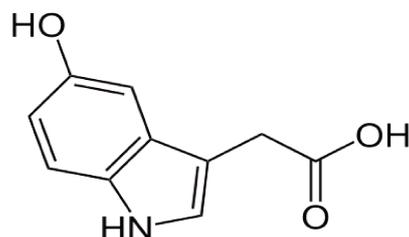


Figure : Acide 5-hydroxyindoleacétique

Les MAO sont réparties en deux types : les MAO-A et les MAO-B, les MAO-A vont être prédominantes au niveau des alvéoles dans les poumons et au niveau du duodénum, tandis que les MAO-B vont être prédominantes au niveau du myocarde.

L'expérience réalisée par Fuller en 1995 a également permis de montrer qu'une heure après administration de bufoténine chez le rat, que la concentration d'acide 5-hydroxyindoleacétique est plus importante que celle de la bufoténine au niveau du cerveau et du foie, alors qu'aux poumons et au cœur c'est la concentration en bufoténine qui était majoritaire, cela laisse donc supposer que le métabolisme se fait de manière plus rapide au cerveau et au foie.

4 Conclusion

L'expérience de Fuller a donc montré que chez le rat, la bufoténine (à dose de 1 à 100µg/kg) administrée par voie sous-cutanée se distribue principalement dans les poumons, le cœur et le sang et, dans une bien moindre mesure, dans le cerveau (hypothalamus, tronc cérébral, striatum et cortex cérébral) et le foie.

La concentration maximale plasmatique est atteinte en une heure et l'élimination est presque entièrement réalisée en huit heures.

Chez l'Homme, la bufoténine administrée par voie orale subit un important métabolisme de premier passage par l'enzyme monoamine oxydase. 4% de la dose de bufoténine injectée est éliminée de façon non métabolisée par voie urinaire. La majorité de la dose sera éliminée par voie urinaire sous forme d'acide 5-hydroxyindolacétique.

3. La bufoténine, seule, est-elle réellement psychoactive ?

Pratiquement tous les rapports qui caractérisent la bufoténine en tant que psychotomimétique remontent à une expérience unique réalisée par un médecin, Howard Fabing, dans les années 1950. Fabing a obtenu l'autorisation d'injecter de la bufoténine

par voie intraveineuse à plusieurs détenus du pénitencier d'État de l'Ohio.

Le receveur de la dose la plus faible s'est plaint de nausées, de picotements au visage et d'une légère difficulté à respirer. Avec des doses plus élevées, ces symptômes sont devenus plus prononcés et le visage et les lèvres du sujet sont devenus violacés. La dernière dose a provoqué de légères hallucinations et un délire, la peau du détenu a pris rouge-violacée. Les hallucinations étaient éphémères. Trois minutes après l'injection, le sujet a vomi et «a vu passer des tâches rouges devant ses yeux et des taches rouge-violet sur le sol. En moins de 2 minutes, ces phénomènes visuels ont disparu, mais ils ont été remplacés par une vision jaune.» (Fabing et Hawkins , 1956).

Des expériences ultérieures ont tenté, sans succès, de reproduire ces résultats. Harris Isbell, chercheur au Public Health Service Hospital de Lexington, dans le Kentucky, a expérimenté la bufoténine en tant que tabac à priser. Ni l'inhalation de bufoténine pure dans une suspension aérosol, ni l'ingestion orale de bufoténine à des doses allant jusqu'à 100 mg n'a provoqué d'effet psychoactif (Holmstedt et Lindgren, 1967).

Turner et Merlis (1959) ont essayé d'injecter de la bufoténine par voie intramusculaire. Ils ont noté qu'avec une dose de 40 mg, le receveur «avait soudainement développé une tachycardie, aucune impulsion n'a pu être obtenue, aucune pression artérielle n'a été mesurée. Le patient a développé un début de fibrillation auriculaire., une cyanose s'est développée ». Des procédures de réanimation ont dû être immédiatement mises en œuvre, le pouls du sujet est finalement revenu à la normale. (Chilton et al., 1979).

Après l'échec de cette expérience et d'autres, les chercheurs ont conclu qu'« il faut rejeter la bufoténine comme étant capable de produire la phase aiguë de l'intoxication par le cohoba (*Anadenathera peregrina*) »(Chilton et al., 1979, p. 64).

Cette conclusion est liée au fait que la bufoténine possède une très faible solubilité dans les lipides et est relativement incapable de franchir la barrière hémato-encéphalique, ce qui la rendrait incapable de provoquer des effets sur le système nerveux central.

La barrière hémato-encéphalique constitue l'un des mécanismes de protection les plus efficaces de l'organisme, et la présence de jonctions serrées et imperméables entre les cellules endothéliales ne permet pas la pénétration de la bufoténine qui est amphotère. Il existe néanmoins une circonstance pour laquelle la barrière hémato-encéphalique devient moins imperméable : c'est le cas lors d'épisodes de crises hypertensives. Il a été démontré par McBride qu'au cours de ces crises, les neurotransmetteurs mono-

amininiques (tels que la sérotonine) pouvaient entrer dans le cerveau à cause d'une distension de la lumière des vaisseaux sanguins, ce qui permettrait ainsi la pénétration de substances normalement exclues du système nerveux. La bufoténine subirait ainsi le même phénomène, les effets sérotoninergiques qu'elle induit à de fortes doses permettrait une certaine perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et donc des effets psychoactifs.

4. Biosynthèse chez l'être humain

La synthèse de la bufoténine va débuter au niveau du cerveau, plus précisément dans la glande pinéale située juste au dessous de l'hypothalamus.

Cette synthèse est liée à la synthèse de la mélatonine, elle va suivre le rythme circadien.

L'acide aminé L-Tryptophane va être le point de départ de cette synthèse, il est apporté par l'alimentation, il va subir dans un premier temps une conversion en sérotonine.

La sérotonine va ensuite subir une acétylation par une N-AcetylTransférase, ce qui sera suivi d'une réaction de méthylation. La molécule ainsi obtenue est la mélatonine, aussi nommée 5-Methoxy-N-Acetyl-Tryptamine.

Il est à savoir que la sécrétion de la N-AcetylTransférase peut être inhibée par la lumière, ainsi, de faibles intensités lumineuses sont capables de bloquer la synthèse de la mélatonine et donc aussi de la bufoténine.

La mélatonine est par la suite métabolisée en 5-MéthoxyTryptamine puis en 5-MéthoxyDiMéthylTryptamine (5MeO-DMT) sous l'action d'une 2 Indoleamine-N-Méthyl Transférase.

La dernière étape de la synthèse va être une déméthylation de la 5Meo-DMT, ce qui nous permettra d'obtenir de la 5OH-DMT, la bufoténine.

Pharmacologie

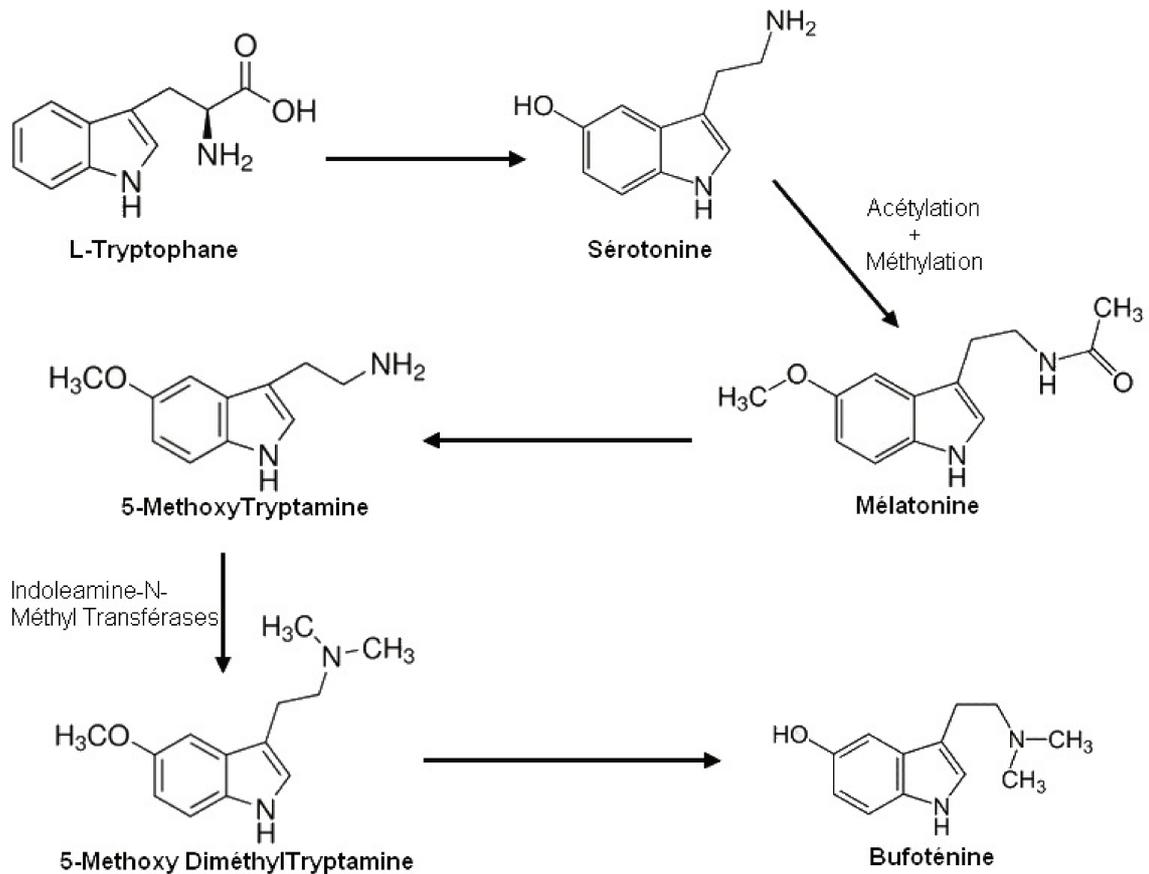


Figure : Synthèse endogène de la bufoténine chez l'Homme.

La synthèse de la bufoténine et d'autres dérivés de la diméthyltryptamine se fait ainsi de façon naturelle la nuit par notre cerveau, il existe même une hypothèse qui suggère la sécrétion de ces substances hallucinogènes serait à l'origine de nos rêves (Fort Lewis College).

Les méthyltransférases responsables de la synthèse des tryptamines psychédéliques à partir de la sérotonine sont présentes dans le cerveau de l'Homme, mais également dans le liquide céphalo-rachidien, les poumons, le foie et le cœur.

5. Intoxication au venin de crapaud Bufo chez les chats ou chiens

Rappelons-le, le venin contenu dans les glandes cutanées du crapaud Bufo contient des hétérosides cardiotoniques (bufotoxine et bufogénine), des catécholamines (adrénaline, sérotonine) et des composés hallucinogènes (bufoténine). Ce venin acide a en plus des propriétés très irritantes, et n'est relâché que par un mécanisme de défense du crapaud.

Ces différents constituants sont fréquemment responsables d'intoxications chez les animaux, en effet, après contact cutané avec un crapaud (le plus souvent dans la gueule de l'animal) et plus rarement après ingestion, le venin produit par le crapaud va engendrer des effets toxiques sur le chien ou le chat. Les effets engendrés seront d'une gravité dépendante du gabarit du chien ou du chat (les petits étant plus sensibles que les grands, un seul crapaud peut être mortel pour un chat ou un petit chien) et de la dose de venin en contact avec les muqueuses buccales. Les premiers symptômes vont apparaître en deux à trois heures après le contact, ils vont être :

- Des **troubles digestifs**, tels que : une irritation de la langue et de la cavité buccale, une hyper-salivation, des vomissements, diarrhées, ainsi que des coliques qui vont faire placer l'animal en une position de prostration.
- Une **hyperthermie**
- Des **effets cardiaques** : l'animal va souffrir le plus souvent de bradycardie ou parfois de tachycardie, d'une arythmie telle que des extrasystoles ventriculaires, un bloc auriculo-ventriculaire, ou encore une fibrillation ventriculaire précédant sa mort.
- Des **signes neurologiques** : prostration, ataxie, hallucinations, trémulations, nystagmus, convulsions, un coma peut aussi être engendré.
- Des **signes oculaires** : si le venin entre en contact avec l'œil, la manifestation clinique sera alors une kérato-conjonctivite avec œdème de la cornée.

La prise en charge de l'intoxication va se faire par un traitement symptomatique et évacuateur.

Si le chien ou le chat a pris le crapaud dans sa gueule, il faudra procéder à un rinçage

Pharmacologie

abondant de la cavité buccale avec une solution de bicarbonate de sodium 1,4%, cette solution va venir neutraliser le venin acide du crapaud. On pourra en plus mettre de l'eau à disposition de l'animal pour qu'il puisse boire à volonté.

Si le venin est entré en contact avec l'œil, il faudra alors procéder à un rinçage à l'aide d'une solution de sérum physiologique tiède.

Le traitement symptomatique sera à adapter en fonction des symptômes rencontrés, il pourra être nécessaire :

- d'administrer un pansement digestif pour protéger les muqueuses gastrique et intestinale
- d'utiliser des corticoïdes à action rapide à dose anti-choc, par exemple du SOLUMEDROL® (méthylprednisolone) à une dose de 20 à 40mg/kg en intraveineuse, pouvant être renouvelée six heures plus tard si nécessaire
- d'injecter un anticonvulsivant par voie intraveineuse, on pourra alors utiliser du VALIUM® (diazepam) à une dose de 2mg/kg
- d'administrer en cas de bradycardie de l'atropine à une dose allant de 0,2 à 0,5mg/kg ou du ROBINUL-V® (glycopyrronium bromure), ces produits peuvent être administrés par voie intramusculaire ou sous-cutanée
- d'administrer en cas de tachycardie un bêta-bloquant tel que l'AVLOCARDYL® (propranolol) à une dose allant de 0,01 à 5mg/kg en intraveineuse
- et enfin de venir administrer en cas de déshydratation, prostration et pour limiter l'état de choc, une solution parentérale de NaCl 0,9% afin de réhydrater l'animal.

Les crapauds Bufo sont ainsi un important risque d'intoxication pour les chats et chiens, ces symptômes peuvent facilement être retranscrits chez l'Homme. L'intoxication fera suite à un contact avec les glandes du crapaud, ce contact pouvant se faire par préhension, léchage ou ingestion.

L'atteinte est bien souvent bénigne, mais il est tout de même à noter que dans certains cas elle a pu conduire à la mort de l'animal, c'est pourquoi il est nécessaire de prendre en charge sérieusement et rapidement toute intoxication.

Enfin, notons que des complications telles qu'une insuffisance rénale, une insuffisance

hépatique ou encore une insuffisance cardiaque sont possibles.

6. Cas d'intoxications au venin de crapaud Bufo chez l'Homme

Source : Case report : Poisoning by toxic animals in China – 18 autopsy case studies and a comprehensive literature review, Long Chen, Guang-zhao Huang, 2013

1 **Cas n°1**

La victime est un chinois de 42 ans ayant parié avec d'autres personnes qu'il avalerait du crapaud vivant. Quelques heures après l'ingestion, des symptômes tels que de la somnolence et des douleurs abdominales furent ressenties.

Le matin du troisième jour, il est soudainement tombé dans le coma. Le patient convulsait, une mousse blanche coulait de sa bouche et il déféquait une substance noire fétide. Lors de l'examen clinique, il était dans un coma profond, ses pupilles s'étaient contractées, des liquides mousseux roses s'écoulaient de sa cavité nasale, son rythme cardiaque était de 140 battements / minute et il présentait une arythmie, de plus à l'examen pulmonaire des râles étaient entendus.

Les données sur l'électro-cardiogramme ont indiqué des contractions ventriculaires prématurées et fréquentes, une dépression du segment ST et une onde aplatie et inversée.

La victime est décédée 48h après l'ingestion.

L'autopsie a révélé que ses lèvres, ses doigts et ses orteils étaient cyanotiques, et des pétéchies ont été retrouvées sur la conjonctive bulbaire droite.

À l'examen microscopique, on a décelé une congestion interstitielle du myocarde, une congestion pulmonaire, un œdème et une hémorragie focale, un œdème cérébral grave, un œdème du foie, une congestion rénale et une dégénérescence du tubule rénal.

Une analyse toxicologique par CCM a vérifié la présence de *venenum bufonis* (= venin de Bufo) dans les tissus du foie et de l'estomac. La cause de la mort était l'intoxication par le *venenum bufonis*.

Quatre sujets d'origine chinoise, âgés de 7 à 11 ans (un garçon de 7 ans, une fille de 7 ans, une de 9 ans et une de 11 ans) ont bu une soupe qui était contenue dans un pot d'argile, cette soupe contenait du ch'an su et donc du venin de crapaud.

Trente minutes après l'ingestion, ils ont présenté des vomissements, un engourdissement de la langue, une distension abdominale, des douleurs abdominales ainsi qu'une diarrhée.

Les quatre sujets sont décédés dans les 4h. Aux quatre autopsies les observations furent les mêmes, c'est-à-dire qu'il y avait du sang dans la cavité nasale, ainsi que des lèvres et des ongles cyanotiques. Un écoulement vert clair a été observé dans les zones péri-anales des filles de 7 et 11 ans. Des hémorragies éparses dans la plèvre et l'épicarde pulmonaires, un liquide sanglant et mousseux dans la trachée, une congestion pulmonaire et un œdème, ainsi qu'une hémorragie dans la muqueuse gastrique.

Des observations microscopiques ont démontré une dégénérescence de cardiomyocytes, d'hépatocytes et de cellules épithéliales des tubules rénaux proximaux, il a aussi été découvert une congestion des poumons, de la rate et des reins. Enfin, une nécrose de la surface muqueuse intestinale a été découverte chez le garçon de 7 ans.

L'analyse toxicologique par chromatographie sur couche mince a permis de vérifier la présence de *venenum bufonis* dans les résidus de la soupe. La cause du décès des quatre enfants était ce venin.

VI. Utilisations médicales modernes

1. La bufoténine, une molécule présente dans le sang et les urines des schizophrènes et autistes ?

Il existe de nombreux rapports dans la littérature selon lesquels la DMT, la bufoténine et la 5-MeO-tryptamine sont présentes dans l'urine et le sang de schizophrènes ou d'autistes.

Tout d'abord, définissons les termes, qu'est ce que la schizophrénie ?

La schizophrénie est une maladie se manifestant par des épisodes aigus de psychose, suivis de divers symptômes pouvant perdurer dans le temps. Le diagnostic implique la présence de deux (ou plus) des symptômes suivants (avec au moins un des trois premiers) : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs. Ceux-ci sont associés à une dégradation du fonctionnement social et/ou professionnel. Les perturbations durent au moins 6 mois. Pendant cette période, les symptômes de la phase active doivent avoir été présents au moins 1 mois. Des signes avant-coureurs peuvent être dépistés avant la phase active et des symptômes résiduels souvent négatifs peuvent la suivre.

Qu'est ce que l'autisme ?

L'autisme est un état pathologique apparaissant au cours des 36 premiers mois de la vie. Parfois, des signes sont présents dès les premiers mois de la vie, parfois les signes apparaissent après une période plus ou moins longue de développement apparemment normal. L'autisme va durer toute la vie du patient et interférer avec le développement et les apprentissages.

L'hétérogénéité du développement est caractéristique de l'autisme et des Troubles Envahissants du Développement (TED), c'est-à-dire que certains domaines de développement vont être très atteints, d'autres beaucoup plus légèrement ou pas du tout. Des compétences cognitives particulières sont également fréquemment retrouvées chez les personnes atteintes d'autisme. Les tableaux cliniques présentés par les personnes avec autisme ou TED sont donc très variables.

Les troubles autistiques peuvent être isolés, ou associés à d'autres anomalies, troubles ou maladies.

Le diagnostic de cette pathologie est clinique et va reposer sur ces trois observations :

- Altération qualitative des interactions sociales
- Altérations qualitatives de la communication
- Caractère restreint, répétitif et stéréotypé du comportement, des intérêts et des activités.

1 Hypothèses sur l'implication de la bufoténine dans la schizophrénie

I. Hypothèse 1 :

Pour de nombreux auteurs, les maladies mentales pourraient résulter d'une accumulation anormale d'amines biogènes comme la sérotonine, cette accumulation serait suivie d'une méthylation ou d'une autre modification de sa structure et aboutirait ainsi à des concentrations anormales indoliques trop méthylées ou trop hydroxylées dans le cerveau. Plusieurs recherches vont dans ce sens, nous en étudierons quelques unes par la suite.

En effet, on a retrouvé dans l'urine des schizophrènes des proportions anormalement élevées du dérivé diméthylé de la sérotonine qu'est la bufoténine, le principal hallucinogène du venin de crapaud *Bufo*.

Ainsi, si le stock de sérotonine devenait trop important, le cerveau tenterait alors de s'en débarrasser en engageant l'excès de sérotonine dans une voie métabolique déviée, ce qui engendrerait donc le processus d'aliénation mentale. Il en résulterait entre autres la formation dans le cerveau de bufoténine pathogène, retrouvée dans l'urine des malades.

II. Hypothèse 2 :

L'autre hypothèse voudrait que les structures psychodysleptiques, comme les alcaloïdes indoliques puissent également intervenir au niveau de la cellule nerveuse qui les fixerait à la place de la sérotonine, interrompant ainsi la communication normale entre les cellules nerveuses, ce qui entraînerait une amplification des signaux transmis et donc les

hallucinations.

Ce phénomène viendrait ainsi s'ajouter à l'activité agoniste de la bufoténine sur les récepteurs 5HT₂ sérotoninergiques, activité pouvant causer des effets anxiogènes et des hallucinations.

2 Étude de 1970 chez des patients atteints de schizophrénie.

Source : Studies on urinary elimination of bufotenine-like substances in schizophrenia, E. Fischer et H. Spatz

Une étude réalisée par Fischer, en 1970 a permis de trouver des substances analogues à la bufoténine en quantités comprises entre 1,2 et 8,9 µg / 100 ml (avec une valeur moyenne de 3,5 µg / 100 ml) dans des urines de 113 patients non schizophréniques.

Dans cette étude il y avait aussi 86 patients atteints de schizophrénie aiguë et n'ayant pas encore été placés sous traitement médicamenteux, sur ces 86 patients il y en eu 69 qui ont éliminé des quantités plus élevées allant jusqu'à 37,5 µg / 100 ml (avec une moyenne de 16,6 µg / 100 ml).

Il y eut aussi 45 patients atteints de schizophrénie chronique et/ou sous traitement médicamenteux, parmi eux, seuls 12 patients (soit 26,6% des cas) ont éliminé de grandes quantités de bufoténine dans leurs urines.

3 Étude de 1995 chez des patients atteints d'autisme et de schizophrénie.

Source : Bufotenine reconsidered as a diagnostic indicator of psychiatric disorders, Naokuni Takeda, 1995

Cette étude avait pour but de détecter la présence de produits résultant de la dégradation de la sérotonine tels que la N-méthyl-sérotonine et la bufoténine dans les urines de patients atteints de troubles psychiatriques et chez des patients sains.

La méthode de détection ici utilisée fut une HPLC tridimensionnelle avec détection électrochimique.

Les résultats furent les suivants :

- Il y avait 18 patients atteints d'autisme associé à un retard mental ainsi que de l'épilepsie, la bufoténine fut détectée dans les urines de ces 18 patients.
- Il y avait 47 patients atteints d'autisme associé à un retard mental, la bufoténine fut détectée chez 32 de ces 47 patients.
- 15 patients atteints de schizophrénie participaient également à cette étude, l'urine de 13 de ces patients contenait de la bufoténine.
- Enfin, il fut analysé également l'urine de patients atteints de dépression sévère, sur 18 patients la bufoténine fut retrouvée chez 15 d'entre eux.

En comparaison, un groupe témoin composé de 200 patients participa à l'étude, il n'y eut détection de bufoténine uniquement dans l'urine de 2 de ces patients.

La N-méthylsérotonine a également été détectée dans certains cas de chaque trouble mais sa présence semblerait moins spécifique.

La conclusion de cette étude serait donc que la présence et les concentrations de bufoténine pourraient être des marqueurs utiles et importants de certains troubles psychiatriques.

4 Étude de 2010 chez des patients atteints d'autisme et de schizophrénie.

Source : Elevated urine levels of bufotenine in patients with autistic spectrum disorders and schizophrenia, Enzo Emanuele, Neuroendocrinology Letters, Volume 31, 2010

Une autre étude, réalisée en 2010 et dirigée par E. Emanuele, incluait 15 patients atteints d'autisme, 15 patients atteints de schizophrénie et 18 patients témoins.

L'étude a été réalisée sur des échantillons d'urines collectés dans des récipients stériles puis ayant été transportés à l'abri de la lumière et après avoir été congelés à -40°C dans les trois heures ayant suivies le prélèvement.

Les concentrations de bufoténine ont été déterminées par une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance et l'étude a été réalisée en simple aveugle, par un personnel de laboratoire ne connaissant pas l'état pathologique des

patients.

Les résultats de l'étude montrent qu'il n'y a aucune différence dans les paramètres démographiques et cliniques des différents groupes de patients mais que :

- les taux de bufoténine sont significativement plus élevés chez les patients atteints d'autisme avec une moyenne de $3.30 \pm 0.49 \mu\text{g/L}$, et une $p\text{-value} < 0.05$.
- les taux de bufoténine sont aussi significativement plus élevés chez les patients atteints de schizophrénie avec une moyenne de $4.39 \pm 0.43 \mu\text{g/L}$, et une $p\text{-value} < 0.001$.

Alors que nous avons une concentration moyenne dans les urines chez des sujets sains de $1.53 \pm 0.30 \mu\text{g/L}$.

Tab. 1. General characteristics of the study participants.

	ASD patients (n=15)	Schizophrenia (n=15)	Controls (n=18)	<i>p</i> -value
Age, years	31.0±7.5	32.7±8.6	31.9±8.0	0.59
Males/females	13/2	10/5	15/3	0.35
Body mass index, kg/m ²	23.9±3.3	24.7±3.6	24.6±3.4	0.47
Glucose, mmol/L	4.6±0.7	4.5±0.6	4.7±0.7	0.77
Creatinine, mg/dL	0.82±0.14	0.84±0.18	0.83±0.19	0.61
Total cholesterol, mmol/L	4.6±0.7	4.8±0.8	4.7±0.7	0.69
LDL cholesterol, mmol/L	2.8±0.8	2.9±1.0	3.1±1.0	0.30
HDL cholesterol, mmol/L	1.4±0.4	1.5±0.4	1.4±0.5	0.89
Triglycerides, mmol/L	1.6±0.9	1.6±1.0	1.5±1.1	0.67
Serum sodium, mmol/L	141.9±3.2	142.0±3.5	140.8±3.0	0.91
Serum potassium, mmol/L	4.1±0.5	4.0±0.5	4.0±0.6	0.84
Systolic blood pressure, mmHg	128±9	130±10	126±7	0.21
Diastolic blood pressure, mmHg	82±7	84±11	81±6	0.18
Urine bufotenine, $\mu\text{g/L}$	3.30±0.49	4.39±0.43	1.53±0.30	< 0.001

p-values are calculated by means of ANOVA or χ^2 test, as appropriate.

En conclusion cette étude a permis de montrer une élévation significative du taux de bufoténine dans l'urine des patients atteints de schizophrénie et d'autisme par rapport à une population témoin.

De plus, lors de cette étude il fut constaté une corrélation positive entre les concentrations de bufoténine retrouvées et les scores d'hyperactivité selon l'échelle de comportement adaptatif de Vineland chez les patients atteints de troubles autistiques (l'échelle de Vineland est une échelle basée sur un questionnaire permettant d'évaluer le degré d'autonomie chez les personnes atteintes d'autisme, elle comprend notamment des items sur la

sociabilité, l'autonomie ou encore communication). Il ne fut par contre constaté aucune corrélation entre les taux de bufoténine dans les urines et la sévérité des symptômes chez les patients atteints de schizophrénie.

Les conclusions sont donc qu'une altération du métabolisme de la sérotonine pourrait engendrer une surproduction de bufoténine et jouer un rôle dans la pathogenèse de la schizophrénie et de l'autisme. La bufoténine serait ainsi chez ces patients un puissant facteur hallucinogène qui pourrait être lié à une mutation génique et donc pourrait potentiellement être utilisé comme marqueur de pathologie.

5 Conclusion sur le rôle de la bufoténine dans la schizophrénie et l'autisme

Ainsi nous avons pu voir que les urines des patients atteints d'autisme et de schizophrénie contiennent des concentrations élevées en dérivés diméthylés de la sérotonine (la N-méthyl-sérotonine et la bufoténine), ce qui laisse supposer que soit ils produisent en excès ces molécules, soit leur système de dégradation de la sérotonine est défaillant.

De plus, l'impact de ces molécules sur ces pathologies est encore mal connu, à l'heure actuelle nous ne savons toujours pas si elles en sont une cause. Nous savons par contre que des agonistes sérotoninergiques tels que la mescaline, le LSD ou encore la psilocine ayant une certaine similarité structurale avec la bufoténine sont capables d'induire des effets similaires aux symptômes de la schizophrénie, nous pourrions ainsi penser que la bufoténine pourrait en parti être une cause de cette pathologie.

Un autre point intéressant est le fait que la bufoténine semble d'après les nombreuses études être présente en quantité significative dans les urines des patients atteints de schizophrénie et d'autisme alors que ces pathologies ne peuvent actuellement être diagnostiquées que sur des critères cliniques. Cette molécule pourrait à l'avenir peut être servir au développement de tests diagnostic à ces pathologies, ces tests pourraient intervenir en complément des critères cliniques afin d'obtenir un diagnostic de certitude ou un dépistage chez des sujets à risque en cas de positivité du test.

La bufoténine ayant une structure fortement similaire à la sérotonine, nous pouvons alors imaginer que la réalisation de tests de dosage de la bufoténine seraient semblables aux tests actuels de dosage de sérotonine. Nous pourrions alors utiliser différentes

Utilisations médicales modernes

techniques : chromatographie liquide haute performance en phase inverse avec une détection électrochimique ; immuno-enzymologie ou encore radio-immunologie. Les dosages pourraient être réalisés sur le sang total, le plasma ou sur les urines.

2. Action anti-rabique sur des cellules BHK-21 : Étude de 2014

Source : Bufotenine is able to block rabies virus infection in BHK-21 cells, Hugo Vigerelli, 2014

1 Contexte de l'expérience

La rage est une maladie zoonotique mortelle qui sévit dans plus de 150 pays et qui touche plus de 55 000 personnes chaque année, principalement en Asie et en Afrique.

Elle est causé par un virus à ARN simple brin enveloppé qui affecte le système nerveux central, par le biais d'une infection initiée par des récepteurs nicotiniques musculaires capables de fixer l'acétylcholine. D'autres molécules, notamment la neurotrophine p75, la molécule d'adhésion des cellules neuronales (NCAM) et les glycosides de la membrane cellulaire, sont également capables de participer à l'entrée du virus de la rage dans les cellules, elles pourraient être impliquées dans différents stades de l'infection.

Des études conformationnelles sur un tétrapeptide interne de la glycoprotéine du virus de la rage (Asn¹⁹⁴ -Ser¹⁹⁵ -Arg¹⁹⁶ -Gly¹⁹⁷) ont estimé qu'il s'agissait d'un élément essentiel du site de liaison du virus au récepteur de l'acétylcholine et avaient démontré que les chaînes latérales de l'asparagine et l'arginine peuvent, apparemment, imiter la structure spatiale de l'acétylcholine, ce qui serait ainsi responsable de la liaison du virus aux récepteurs de l'acétylcholine.

Étant donné que le virus de la rage peut se lier aux récepteurs de l'acétylcholine et que certains alcaloïdes tels que la nicotine, lobeline, cytisine, anabasine, etc... le peuvent aussi, il a été mis en place une étude sur l'utilisation d'un alcaloïde tel que la bufoténine en tant qu'inhibiteur d'entrée du virus de la rage dans les cellules.

2 Méthode

Pour cette expérience, de la bufoténine obtenue à partir de glandes parotides de *Rhinella jimi* a été utilisée. Il fut aussi utilisé de la bufoténine extraite à partir de graines d'*Anadenanthera colubrina*.

Après extraction la structure de la bufoténine fut confirmée par RMN ¹H.

Les cellules de rein de hamster (BHK-21) ont été cultivées en mono-couche cellulaire dans un milieu minimum essentiel Eagle, complété avec 10% de sérum de veau foetal (MEM-10), à 37 ° C sous atmosphère humidifiée à 5% de CO₂.

Le virus utilisé fut le virus inactivé présent dans le vaccin rabique Pasteur venant de l'Institut du Brésil.

Avant réalisation de l'expérience, un test de cytotoxicité de la bufoténine a été réalisé. Il fut aussi réalisé un test qualitatif où des anticorps anti-rabiques étaient couplés à des substances fluorescentes pour démontrer la pénétration du virus de la rage dans les cellules BHK-21.

Pour l'expérience, un test d'inhibition positif de la fluorescence fut donc réalisé, en test positif il fut déposé de la kétamine dans l'un des puits, pour le test négatif il ne fut déposé que du MEM-10 dans l'un des puits. Pour la réalisation de l'expérience il fut ainsi déposé de la bufoténine à concentration croissante dans les différents puits puis une étude de la fluorescence fut réalisée. Cette expérience fut aussi réalisée en inoculant la bufoténine à des temps différents.

Si le test est positif aucune fluorescence ne sera observée alors qu'un test négatif montrera une fluorescence importante.

3 Résultats de l'expérience

1. Effet cytotoxique de la bufoténine sur les cellules BHK-21 :

La dose de 3,9 mg/mL de bufoténine utilisée dans les tests virologiques a présenté des effets cytotoxiques statistiquement significatifs sur la viabilité des cellules BHK-21 (66% des cellules viables) par rapport aux contrôles négatifs (cellules + MEM-10) et positifs (cellules + DMSO 20%).

Il fut ainsi possible de déterminer la valeur de la concentration cytotoxique à 50% (CC₅₀) qui était de 7,6 mg/mL.

II. Effet antiviral de la bufoténine :

Le test d'inhibition de la fluorescence a montré que la Bufoténine a été capable d'inhiber l'infection de manière significative, montrant un effet dose-réponse lorsqu'elle était testée à une concentration allant de 0,5 à 3 mg/mL.

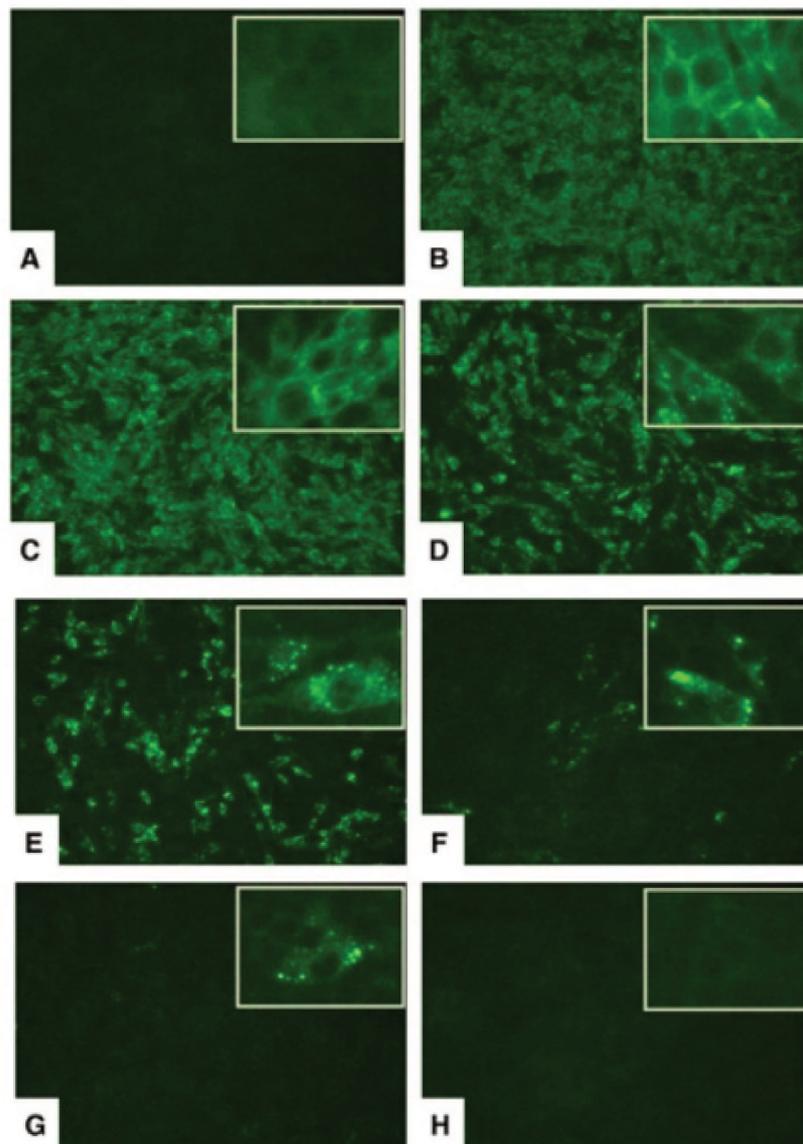


Figure 2
Effets de la bufoténine de *Anadenanthera colubrina* sur le test d'inhibition de la fluorescence. (A) contrôle d'inhibition positif (kétamine); (B) contrôle négatif (cellules + MEM-10); concentrations de bufoténine: (C) 0,5 mg / mL, (D) 1,0 mg / mL, (E) 1,5 mg / mL, (F) 2,0 mg / mL, (G) 2,5 mg / mL, (H) 3,0 mg / mL. Grossissement 100 ×. Zoom grossissement 200 ×.

Utilisations médicales modernes

Lors du test il fut constaté qu'à une concentration de 3,9mg/mL la bufoténine était capable d'inhiber à 100% l'entrée du virus dans les cellules. Il fut constaté que cette inhibition était dose-dépendante et une concentration inhibitrice à 50% (CI50) de $1,57 \pm 0,03$ mg/mL fut déterminée.

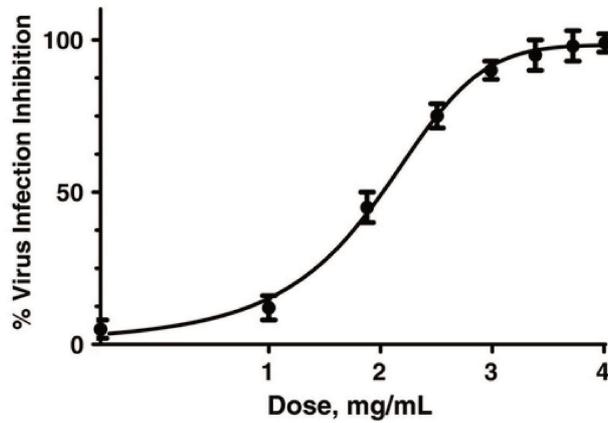


Figure 5
Pourcentage d'inhibition du virus PV de différentes concentrations de bufoténine dans le test d'inhibition de la focalisation par fluorescence par rapport aux témoins négatifs (cellules + MEM-10) et positifs (kétamine).

Il fut aussi constaté que cette inhibition perdait de son efficacité au fil du temps, en effet l'inhibition de l'entrée du virus rabique dans les cellules était très efficace à t0 mais administrée 1h après le virus de la rage, la bufoténine n'avait alors plus aucun effet.

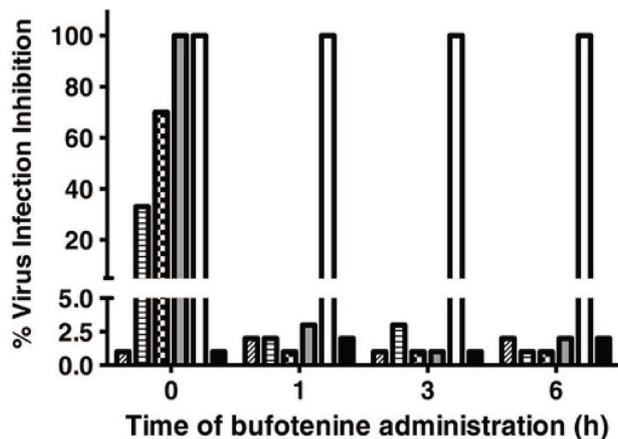


Figure 4
Effet d'inhibition du virus PV de la bufoténine ajoutée à différents moments (0, 1, 3 et 6 heures) sur le test d'inhibition de la mise au point par fluorescence, par rapport aux témoins négatif (cellules + MEM-10) et positif x (kétamine) (colonnes noire et blanche, respectivement). Concentrations en bufoténine: 3,9 mg / ml (colonnes grises), 1,95 mg / ml (colonnes à damiers), 0,97 mg / ml (colonnes à bandes) et 0,48 mg / ml (colonnes à rayures diagonales).

4 Conclusion

La bufoténine posséderait donc bien des propriétés inhibitrices quant à la pénétration du virus de la rage dans les cellules de mammifères. Elle agirait en tant qu'inhibiteur compétitif en se fixant sur les récepteurs à l'acétylcholine puisqu'elle n'a montré une action que lors de ses administrations simultanées avec le virus rabique. Cependant, l'élucidation de ce mécanisme dépendra des expériences électrophysiologiques et/ou de patch-clamp qui seront réalisées dans le futur.

Bien qu'il n'ait pas été possible de démontrer sans équivoque que l'effet inhibiteur de la bufoténine était induit par sa liaison au récepteur de l'acétylcholine, les résultats de ce travail ouvrent des perspectives importantes dans l'étude du mécanisme d'action de la bufoténine, ainsi que dans l'élucidation du mécanisme de la pathogénie du virus.

Ce travail ne présente ni ne propose la bufoténine en tant que médicament destiné au traitement de la rage, notamment à cause des effets hallucinogènes et psychotropes de la molécule, mais il pourrait par contre aider au développement de molécules actives de 2^{ème} génération.

La rage est ainsi toujours une maladie sans pronostic thérapeutique et tuant chaque année des milliers de personnes dans le monde entier mais pourrait peut être bénéficier d'un traitement dérivé de cette molécule à l'avenir.

3. Le Ch'an Su, un traitement traditionnel chinois

Source : Effects of Chan Su, a traditional Chinese medicine, on the calcium transients of isolated cardiomyocytes: Cardiotoxicity due to more than Na, K-ATPase blocking

Le Ch'an Su est un traitement utilisé traditionnellement en Chine et dans d'autres pays asiatiques. Il est utilisé à de petites doses pour stimuler la contraction du myocarde, pour traiter les palpitations, mais également pour le traitement de l'amygdalite et de maux de gorge.

Il est préparé à base des glandes cutanées et des glandes parotides de *Bufo melanostictus Schneide* et de *Bufo gargarizans gantor*.

Le Ch'an Su est aussi utilisé en tant que composants d'autres médicaments traditionnels chinois tels que :

- Le Liu-Shen-Wan (Pilule de six merveilles) : traitement ayant une action anti-inflammatoire, antipyrétique et antalgique, couramment utilisé pour le traitement de fièvre, de gorges enflées et douloureuses ou encore pour le traitement d'abcès.
- Le Kyushin : traitement qui améliorerait la circulation et qui est donc utilisé dans le cadre de palpitations et d'essoufflements, il aurait aussi des propriétés revitalisantes qui lui permettraient de traiter des états apathiques, des pertes de connaissance et des vertiges.

Plusieurs principes actifs sont présents dans le Ch'an Su, on y retrouve notamment la bufoténine mais aussi des bufadiénolides tels que la bufaline, la cinobufagine et la résibufogénine. Par voie orale la bufoténine ne possède que très peu d'effets, elle ne serait donc pas le composant responsable de ses indications premières, il est par contre à noter que des cas d'injection de Ch'an Su ont été répertoriés dans le cadre d'utilisations récréatives où là, elle aurait un rôle à jouer...

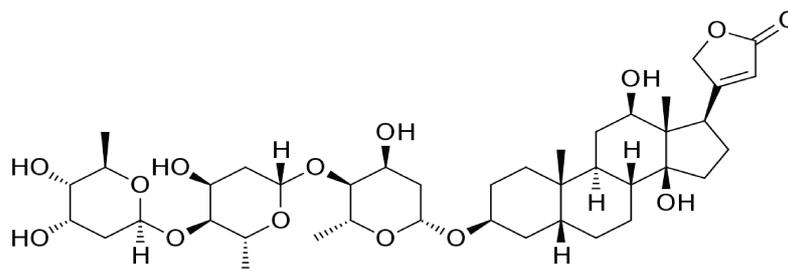
Les effets cardiotoniques du Ch'an Su seraient plutôt liés à la présence de la bufaline, molécule connue pour avoir des propriétés vasoconstrictrices, capable d'augmenter la résistance vasculaire ainsi que la tension artérielle en ayant une activité inhibitrice des pompes Na/K ATPases.

Utilisations médicales modernes

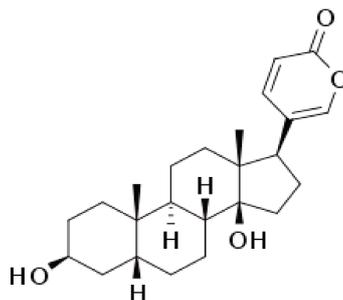
Des études plus récentes ont aussi permis de démontrer que la bufaline induisait l'apoptose dans les cellules HL60 de la leucémie humaine et dans les cellules tumorales.

À fortes doses, Ch'an Su provoque une arythmie cardiaque, des convulsions et un coma. En 1996, la mort d'une femme est rapportée après la consommation d'une tisane chinoise contenant du Ch'an Su. Cette toxicité serait liée au fait que la bufaline possède une structure très similaire à la Digoxine, de plus la consommation de Chan Su cause une interférence avec le dosage immunologique de Digoxine.

Une étude réalisée par Panesar en 1992 montre que la consommation de Liu-Shen-Wan chez des volontaires sains permet de retrouver en moyenne des digoxinémies à 0,9 ng/mL alors que l'index thérapeutique de la molécule est de [0,8 - 1,9 ng/mL]. Il y a d'ailleurs eu un cas de décès chez une patiente sans antécédent médical, celle-ci consommait quotidiennement des pilules de Liu-Shen-Wan, un dosage sanguin post-mortem a permis de retrouver une digoxinémie à 4,9ng/mL.



Molécule : Digoxine



Molécule : Bufaline

Aux États-Unis, la population générale a de plus en plus recours aux médecines alternatives. La plupart des gens considèrent que pour diverses affections, les médecines alternatives sont une alternative sûre aux traitements occidentaux, mais des cas d'intoxications et même de décès ont été reportés...

Une de ces médecines alternatives est le Ch'an Su. Il a été démontré que des médicaments similaires contiennent d'autres bufanolides puissants comme la

Utilisations médicales modernes

résibufogénine par exemple, leurs effets sur les propriétés électrochimiques de la fibre de Purkinje, les courants potassiques et l'activité Na/K ATPase ont été documentés.

Les actions cardio-actives de ces composés ont ainsi conduit à un certain nombre de décès dus à l'ingestion de Ch'an Su et de médicaments similaires, plus connus sous les noms de « Love Stone » ou « Hard Rock ».

Il semblerait également que l'antidote de la Digoxine, DIGIBIND® ou DIGIFAB® (fragments Fab d'anticorps antidigitaliques) puissent être utilisé en tant qu'antidote pour traiter les intoxications au Ch'an Su.

4. Effets anticancéreux de la bufoténine ?

1 **Utilisation du Huachansu en complément de la chimiothérapie dans le cadre de cancers gastriques avancés**

Source : Efficacy and safety of Huachansu combined with chemotherapy in advanced gastric cancer : A meta-analysis, Xuefeng Xie. Medical Hypotheses, Volume 81, Issue 2, Pages 243-250. 2013

Huachansu (ou Hua Ch'an Su) est un médicament chinois à base de venin séché de *Bufo gargarizans cantor* et de *Bufo melanostictus Schneider*.

Dans cette étude il a été étudié les taux de réponse totale, la qualité de vie et le taux de survie à un an chez des patients atteints de cancer gastrique avancé et étant traité par une association chimiothérapie + Huachansu en comparaison à des patients traités par la chimiothérapie seule.

De nombreuses études in vitro et in vivo suggèrent que le Huachansu présente une activité antitumorale significative, notamment l'inhibition de la prolifération cellulaire, l'induction de la différenciation cellulaire, l'induction de l'apoptose, la perturbation du cycle cellulaire, l'inhibition de l'angiogenèse cancéreuse, l'inversion de la résistance à plusieurs médicaments. et régulation de la réponse immunitaire.

Ses deux principaux composants biologiquement actifs sont les alcaloïdes indoliques (bufoténine, bufoténidine, cinobufoténine et sérotonine) et les glycosides cardiaques stéroïdiens (bufaline, résibufogénine, cinobufagine, cinobufotaline, marinobufagine et bufotaline). Les glycosides cardiaques, dont la bufaline, la résibufogénine et la cinobufagine, sont les trois principaux constituants auxquels l'activité antitumorale de Huachansu peut être attribuée.

Il semblerait que ces glycosides cardiaques aient un rôle dans la prévention et le traitement de maladies prolifératives telles que le cancer, et que la pompe Na/K-ATPase soit une cible médicamenteuse potentielle pour ce groupe de composés. Certains types de cancer vont présenter une sur-expression de certaines sous-unités α ou β de la pompe Na/K, en les fixant, les glycosides cardiaques sont impliqués dans des voies de transduction de signalisation cellulaires complexes et conduisent à un contrôle sélectif de

la tumeur humaine mais pas à une prolifération cellulaire normale. Les glycosides cardiaques peuvent donc représenter une contribution à la chimiothérapie anticancéreuse ciblée.

Le cancer gastrique est la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde et reste un problème de santé publique majeur. Sa prévalence a progressivement augmenté au cours des dernières décennies et de nombreux patients présentaient une maladie avancée ou métastatique au moment du diagnostic. De plus, les résistances de ces cancers face aux traitements et leurs graves effets secondaires font que de plus en plus de patients se tournent vers les médecines traditionnelles et complémentaires, d'où cette étude sur le Huachansu.

L'étude ici réalisée est une méta-analyse incluant des littératures rédigées en anglais et en chinois, extraites de Pubmed, Cochrane et différentes bases de données médicales chinoises, elle incluait uniquement des patients majeurs. Au total, 15 études ont été gardées pour l'analyse, toutes mentionnant une allocation aléatoire, dans ces quinze études, plusieurs chimiothérapies combinées ont été réalisées pour traiter un cancer gastrique avancé :

- deux études ont utilisé un schéma posologique FLF (Zhang, 2001; Wang XW 2012)
- quatre études ont utilisé le schéma thérapeutique FOLFOX4 (Ren LX, 2008; Wang YH, 2009; Wang WM, 2010; Wang, 2012)
- les autres ont utilisé HLF (Zhang, 2004), FAM (Zheng, 2007), EOF (Zou, 2012)...

NB :

FLF = etoposide, folinate de calcium et 5-fluorouracile

FOLFOX4 = fluorouracil, oxaliplatine et folinate de calcium

HLF = hydroxycamptothécine, folinate de calcium et 5-fluorouracile

FAM = 5-fluorouracil, doxorubicine et mitomycine C

EOF = epirubicine, oxaliplatine et 5-fluorouracile

Les résultats ont montré que le Huachansu associé à la chimiothérapie était supérieur au traitement par chimiothérapie simple car :

Utilisations médicales modernes

- Cette association augmenterait le taux de réponse totale, c'est à dire qu'elle améliorerait la disparition des signes et symptômes de la maladie (RR = 1,28 ; IC₉₅ % : [1,11-1,18]) et qu'elle améliorerait également l'indice de Karnofsky (RR = 1,31 ; IC₉₅ % : [1,18-1,45]).
- Elle permettrait une réduction des effets indésirables gastro-intestinaux (RR = 0,71 ; IC₉₅ % : [0,61-0,82]) et des leucocytopénies (RR = 0,75 ; IC₉₅ % : [0,64-0,87]).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative sur le taux de survie à un an entre le groupe associant les traitements et le groupe de chimiothérapie simple (RR = 1,25 ; IC₉₅ % : [0,73-2,14]).

En conclusion, même si l'association du Huachansu avec la chimiothérapie ne permet pas d'améliorer le taux de survie à un an, il semblerait que cette association montre un intérêt dans l'amélioration de la qualité de vie du patient de par la réduction des effets indésirables et de par l'amélioration de la réponse totale.

2 Les glycosides cardiaques, un intérêt dans la thérapie anti-cancéreuse ?

Tableau : Études cliniques rétrospectives évaluant l'impact des glycosides cardiaques sur l'oncogénèse, la progression tumorale et la réponse au traitement

(**Source :** Trial watch ; Cardiac glycosides and cancer therapy, Laurie Menger, 2013)

Agent	Types de cancer	Nombre de patients	HR, OR ou RR, (IC 95%), p-value	Notes	Ref
Digitoxine	Divers types de cancer	9271	HMs: 0.57, (0.30–1.08), p = 0.008 KC/UTC: 0.45, (0.24–0.83), p = 0.05	Corrélation inverse entre les concentrations plasmatiques de digitoxine et le risque de développer une HM, un KC et un UTC	1
Digitoxine, Digoxine et autres glycosides cardiaques	Cancers du sein	33	Non disponible	L'utilisation de glycosides a diminué le taux de rechute	2
Digoxine	Cancers du sein	28	Non disponible	Les cellules tumorales des patients traités présentaient comparativement des caractéristiques plus bénignes	3
		175	Non disponible	L'utilisation de digoxine a diminué le taux de mortalité	4
		324	1.30, (1.14–1.48)	L'utilisation de digoxine a augmenté le risque chez les femmes ménopausées	5
		104648	1.39, (1.32–1.46) ER ⁺ : 1.35, (1.26 - 1.45)	L'utilisation de digoxine a augmenté le risque, principalement de développer des lésions ER +	6
	Carcinomes	145	Global: 0.62, (0.46–0.84), p = 0.002 BC p = 0.04 CRC p = 0.03 HCC p = 0.04 HNC p = 0.02	L'utilisation de digoxine a augmenté la survie globale	7
	Cancers de la prostate	786	0.69, (0.47–1.01) p = 0.059	L'utilisation de digoxine a diminué le taux de mortalité liée au cancer	8
		1006	p = 0.046	Corrélation inverse entre l'utilisation de digoxine et la survie	9
		47884	Utilisateurs réguliers : 0.54, (0.37–0.79) p < 0.001 Utilisateurs ≥ 10 ans : 0.76, (0.61–0.95)	L'utilisation de digoxine (en particulier ≥ 10 ans) a diminué le risque	10
	Cancers de l'appareil reproducteur	638	CC, utilisateurs : 1, (0.79–1.25) OC, utilisateurs : 1.06, (0.92–1.22) UC, utilisateurs actuels : 1.48, (1.32–1.65) UC, utilisateurs ≥ 36 mois : 1.91, (1.51–2.41) UC, anciens utilisateurs: 1.20, (0.99–1.45)	L'utilisation actuelle (et peut-être antérieure) de digoxine a diminué le risque de contracter un cancer utérin, mais pas les cancers du col utérin et ovarien	11

Abréviations :

BC : cancer du sein ; CC : cancer du col utérin ; IC : intervalle de confiance à 95% ; CRC : cancer colorectal ; ER : récepteur des œstrogènes ; HCC : carcinome hépatocellulaire ; HNC : cancer de la tête et du cou ; HMs : hémopathie maligne ; HR : ratio de risque ; KC : cancer du rein ; OC : cancer de l'ovaire ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; UC : cancer de l'utérus ; UTC : cancer des voies urinaires

Lors de ces dernières années, plusieurs études cliniques rétrospectives, principalement épidémiologiques, ont cherché à savoir si l'utilisation de glycosides cardiaques allait influencer l'incidence et / ou les résultats cliniques de plusieurs tumeurs malignes (cf tableau).

Les premières études ont montré que, cinq ans après la mastectomie, le taux de récurrence de cancer du sein chez les patientes ayant reçu des glycosides cardiaques était 9,6 fois inférieur à celui des sujets n'en ayant pas reçu. De plus, les cellules néoplasiques isolées de patientes atteintes de cancer du sein et traitées par ces glycosides présentaient des caractéristiques plus bénignes que les cellules obtenues chez des patientes ne recevant pas ces molécules.

Dans le cadre d'une étude de suivi à long terme (22,3 ans) portant sur un total de 175 patientes atteintes d'un cancer du sein (dont 32 sous traitement par glycosides cardiaques), les mêmes auteurs ont signalé un taux de mortalité significativement inférieur (6%) chez les patientes ayant reçu un traitement anticancéreux couplé aux glycosides par rapport à celles n'en ayant pas reçu (34%).

1 : Haux J, Klepp O, Spigset O, Tretli S.

Digitoxin medication and cancer ; case control and internal dose-response studies. 2001

2 : Stenkvist B, Bengtsson E, Dahlqvist B, Eriksson O, Jarkrans T, Nordin B.

Cardiac glycosides and breast cancer, revisited. 1982

3 : Stenkvist B, Bengtsson E, Eriksson O, Holmquist J, Nordin B, Westman-Naeser S.

Cardiac glycosides and breast cancer. 1979

4 : Stenkvist B.

Is digitalis a therapy for breast carcinoma ? 1999

5 : Ahern TP, Lash TL, Sørensen HT, Pedersen L.

Digoxin treatment is associated with an increased incidence of breast cancer : a population-based case-control study. 2008

6 : Biggar RJ, Wohlfahrt J, Oudin A, Hjulter T, Melbye M.

Digoxin use and the risk of breast cancer in women. 2011

7 : Menger L, Vacchelli E, Adjemian S, Martins I, Ma Y, Shen S, et al.

Cardiac glycosides exert anticancer effects by inducing immunogenic cell death. 2012

8 : Flahavan E, Bennett K, Sharp L, Barron TI.

Digoxin exposure and prostate cancer mortality : A matched cohort study. 2012

9 : Niraula S, Pond G, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF, Joshua AM.

Influence of concurrent medications on outcomes of men with prostate cancer included in the TAX 327 study. 2011

10 : Platz EA, Yegnasubramanian S, Liu JO, Chong CR, Shim JS, Kenfield SA, et al.

A novel two-stage, transdisciplinary study identifies digoxin as a possible drug for prostate cancer treatment. 2011

11 : Biggar RJ, Wohlfahrt J, Melbye M.

Digoxin use and the risk of cancers of the corpus uteri, ovary and cervix. 2012

En 2001, une autre étude, portant sur plus de 9 000 patients a mis en évidence une corrélation inverse entre les taux plasmatiques de digitoxine et le risque de développer une leucémie, un lymphome, un cancer du rein et des tumeurs du tractus urinaire, bien que la sous-cohorte de patients utilisant des glycosides cardiaques ait a priori un risque plus élevé de cancer que les personnes du même âge et du même sexe qui ne sont pas atteintes de troubles cardiaques.

Plus récemment, l'incidence du cancer de la prostate a été mise en corrélation avec l'utilisation de glycosides cardiaques chez 47 884 hommes suivis de 1986 à 2006. Cette analyse a révélé que, par rapport aux personnes ne recevant pas ce traitement, les utilisateurs réguliers de digoxine présentent un risque relatif (RR) plus faible de développer un carcinome de la prostate (RR = 0,76 ; IC₉₅ % : [0,61–0,95]), ce risque diminue ensuite pour les utilisateurs à long terme, c'est à dire de plus de 10 ans (RR = 0,54 ; IC₉₅ % : [0,37–0,79] ; p-value = 0,001). De même, l'exposition à la digoxine a été associée à une réduction (légèrement sous-significative) du risque de mortalité liée au cancer de la prostate (RR = 0,69 ; IC₉₅ % : [0,47–1,01] ; p-value = 0,059) dans une cohorte de 786 patients (dont 395 ont reçu de la digoxine au pré-diagnostic de 90 jours).

Inversement, on a signalé que les patients atteints de cancer de la prostate utilisant la digoxine ou le vérapamil (un bloqueur des canaux calciques de type L couramment utilisé dans le traitement de diverses maladies cardiaques) pour des troubles cardiaques déjà présents, ainsi que la chimiothérapie survivaient moins longtemps (p-value = 0,046 et p-value = 0,011, respectivement).

Et qu'en est-il des glycosides contenus dans le venin de crapauds Bufo ?

La bufaline est un glycoside cardiaque que l'on retrouve dans le HuaChanSu, elle est capable d'exercer des effets anti-néoplasiques in vitro en ciblant la sous-unité α_3 de la pompe Na/K-ATPase.

Dans une étude impliquant 15 patients, dont 2 patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules, 11 carcinomes hépatocellulaires et 2 patients atteints de cancer du pancréas, le HuaChanSu a semblé être bien toléré et a favorisé la stabilisation des tumeurs (avec une durée moyenne de 6 mois) dans 40% de la cohorte, il y aurait également eu 6 individus ayant présenté une régression partielle sur une durée de 11

mois. (12)

Plus récemment, le profil d'innocuité et le potentiel thérapeutique de HuaChanSu, associé à la gemcitabine, un analogue nucléosidique, ont été étudiés dans le cadre d'un essai clinique de phase II portant sur 80 personnes atteintes d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique (étude NCT00837239). Dans ce contexte, le HuaChanSu était bien toléré, mais il n'a pas réussi à améliorer les taux de réponse radiographique, le délai de progression, la qualité de vie et la survie globale. (13)

3 **Activité cytotoxique et antimittotique des venins de *Rhinella schneideri* et *Rhinella marina***

Source : Cytotoxicity and antimittotic activity of *Rhinella schneideri* and *Rhinella marina* venoms, Sarah Abdelfatah, 2019

Rhinella schneideri et *Rhinella marina* sont des crapauds présents dans différentes parties du monde, notamment au Brésil, en Colombie et en Amazonie. Les venins extraits de ces espèces ont de nombreuses applications cliniques telles que les cardiotoniques antimicrobiens et le traitement du cancer.

Un large éventail de composés chimiques a été identifié comme constituant des venins de crapauds, notamment des peptides, des protéines, des amines (par exemple, la bufoténine), des stéroïdes et différentes classes d'alcaloïdes. Les bufadiénolides sont considérés comme des composants majeurs des venins toxiques de crapaud.

Des études antérieures ont montré que les bufadiénolides agissent sur les cellules cancéreuses en inhibant la pompe Na/K ATPase. Cette découverte est en accord avec le rôle physiologique normal des bufadiénolides dans la régulation de l'équilibre en sel et en eau dans la peau du crapaud en contrôlant la Na/K ATPase.

12 : Meng Z, Yang P, Shen Y, Bei W, Zhang Y, Ge Y, Newman RA, Cohen L, et al.

Pilot study of huachansu in patients with hepatocellular carcinoma, nonsmall-cell lung cancer, or pancreatic cancer. 2009

13 : Meng Z, Liu L, Shen Y, Yang P, Cohen L, Huo Y, et al.

A randomized phase II study of gemcitabine (G) plus the cardiac glycoside huachansu (H) in the treatment of patients with locally advanced (LAPC) or metastatic pancreatic cancer (MPC). 2011

L'étude ici réalisée a pour but d'examiner l'activité cytotoxique des venins de *R. schneideri* et *R. marina* sur les cellules leucémiques et leur mécanisme d'action avec un accent particulier sur leurs effets antimitotiques.

Les analyses de cytotoxicité ont été effectuées à l'aide du test de réduction de la résazurine, dans lequel différentes concentrations de venins ont été testées contre des cellules sensibles de leucémie CCRF-CEM et des cellules ADR / CEM5000 sur-exprimant la P-gp.

Les résultats de cette étude ont permis de déterminer une forte activité vis-à-vis des cellules CCRF-CEM lors des tests de cytotoxicité, et une activité plus modérée face aux cellules CEM / ADR5000 multirésistantes.

Le résultat de l'étude est que les venins ont induit comme mécanisme chimiotoxique l'apoptose des cellules cancéreuses.

Ils ont également induit un fort arrêt des cellules CCRF-CEM en phase G2/M, c'est à dire que les cellules cancéreuses ne pouvaient pas entrer en mitose et ne pouvaient donc plus se développer. Il semblerait que la cible majeure des venins soit la tubuline.

En effet, la fixation moléculaire in silico des constituants majeurs des venins, à savoir la bufaline, la marinobufagine, la télécinobufagine et l'hellébrigénine, a montré de fortes affinités de liaison à la tubuline. Ce résultat a également été vérifié in vitro, où l'inhibition de la synthèse des microtubules a pu être observée chez des cellules épithéliales d'ostéosarcome osseux humain suite à l'administration du venin de *Rhinella*.

4 Conclusion

En conclusion le venin de crapaud bufo posséderait bien des propriétés anticancéreuses, il semblerait par contre que la bufoténine en elle même ne possède pas ces propriétés. Le principe actif nous intéressant pour cette indication étant les bufadiénolides, leur mécanisme d'action n'est pas encore bien élucidé mais les études ont permis de montrer que l'action cytotoxique serait à la fois liée à l'inhibition de la pompe Na/K ATPase, mais aussi une forte affinité avec la tubuline qui induirait une apoptose cellulaire.

Enfin, d'autres études telles que celle réalisée par Ching-Han Yu (*Apoptotic signaling in*

Utilisations médicales modernes

bufalin and cinobufagin-treated androgen-dependent and independent human prostate cancer cells) en 2008 laisse supposer que la bufaline et la cinobufagine pourraient plutôt induire une apoptose des cellules cancéreuses par une stimulation des protéines Bax, des caspases et du cytochrome C.

Une autre étude, menée par Z. Zhang en 2012 concerne un dérivé de la bufoténine : la déhydro-bufoténine, il semblerait que cette molécule puisse posséder une activité anti-tumorale par inhibition de la topoisomérase de type II de l'ADN mais actuellement peu d'études ont été réalisées sur l'intérêt de cette molécule.

La bufoténine ne posséderait donc finalement aucun intérêt dans le traitement des cancers mais il semblerait que le venin de *Bufo* puisse potentiellement être une source d'innovations dans le traitement et l'amélioration de la qualité de vie dans certains cancers.

5. Homéopathie : Rana bufo

RANA BUFO est un médicament homéopathique préparé à partir du venin contenu dans les glandes dorsales et parotoïdes du crapaud commun (*Bufo bufo*).

Type sensible RANA BUFO : C'est un médicament homéopathique d'action limitée.

Sa sphères d'action est variée, il peut être utilisé en cas :

- De suppuration cutanée, lymphangite
- D'excitation sexuelle
- De détérioration intellectuelle, d'arriération mentale avec des tendances convulsives

1 Les indications de RANA BUFO en homéopathie :

1 - En dermatologie et infectiologie :

- Suppurations cutanées avec tendance à la lymphangite
- Panaris avec risque de lymphangite : les douleurs irradient au bras, une traînée rouge se dessine sur l'avant-bras et remonte vers les ganglions de l'aisselle.
- Adénopathies inguinales ou axillaires, adénites suppurées.
- Inflammation, infection, lymphangite consécutive à une piqûre d'insecte.

2 - Excitation sexuelle irrépressible et incontrôlable.

3 - Troubles du comportement :

- Infantilisme ou sénilité
- Arriération mentale
- Absence de contrôle, comportement animal, colères furieuses pour des futilités,

tendance à mordre.

4 - Soins de support en cancérologie :

Douleurs brûlantes dans le cancer du sein ou de l'utérus.

2 Modalités :

Aggravation :

- Dans une chambre chaude
- Par l'excitation sexuelle
- Par les blessures (qui s'infectent facilement).

Amélioration :

- Par le saignement
- A l'air frais

3 La posologie de RANA BUFO :

• En dermatologie :

En première intention dans les lymphangites et lésions sur-infectées : prise de 3 granules en 5 CH toutes les heures, espacer ensuite ces prises dès l'amélioration des symptômes et poursuivre jusqu'à résolution complète à raison de 3 granules 3 fois par jour.

• Troubles du comportement :

Utiliser des dilutions allant de 9 à 15 CH, avec une posologie de 5 granules une fois par jour ou en doses espacées, par exemple une dose par semaine.

VII. Détournements

1. La love stone

La love stone est une préparation antillaise à base de venin de *Bufo gargarizans*, cette préparation s'utilise par voie topique et est réalisée dans un but aphrodisiaque. Il semblerait que la bufoténine soit le principe actif principal de cette préparation, son mode d'action est mal connu mais il semblerait que ce soit une action centrale, de plus la love stone ayant des effets psychoactifs, sa classification en fait un hallucinogène.

Une augmentation non spécifique du comportement sexuel est liée à la consommation de stimulants du système nerveux central, tels que l'amphétamine, la cocaïne, les agents dopaminergiques, la caféine, les médicaments antagonistes de la sérotonine, le cannabis et la marijuana, nous pouvons donc penser que le mécanisme d'action de la bufoténine dans cette stimulation sexuelle soit similaire à ces composés.

Cas d'intoxication, New-York, Novembre 1996 :

Le décès d'un homme de 23 ans résultant d'une toxicité semblable à la digoxine et d'une insuffisance cardiaque a été attribué à l'ingestion d'un aphrodisiaque antillais connu sous le nom de «Love Stone».

Des analyses GC / MS ont identifié la bufoténine, une substance contrôlée par les États-Unis. En outre, une série de bufadiénolides, à savoir la résibufogénine, la bufaline et la cinobufagine, ont également été identifiées. Les bufadiénolides, dérivés du venin ou des sécrétions de crapaud, sont des stéroïdes cardiotoniques qui provoquent des symptômes similaires à ceux de la digoxine.

Les analyses GC / MS du médicament chinois «Chan Su», produit dérivé du crapaud, ont produit un profil d'élution très similaire et contenaient les mêmes composés que la «Love Stone». Les données démontrent que l'aphrodisiaque est également dérivé du crapaud.

Cas d'intoxications, New-York, Février 1993 à Mai 1995

De février 1993 à mai 1995, le centre antipoison de la ville de New York a été informé de l'apparition d'une « maladie » chez cinq hommes auparavant en bonne santé qui auraient ingéré une substance commercialisée comme aphrodisiaque topique, quatre de ces hommes sont morts.

Le Département de la santé de la ville de New York, le Département de la protection de l'environnement de la ville de New York et la Food and Drug Administration (FDA) ont enquêté sur ces cas. Quatre cas ont été renvoyés au centre anti-poison et un cas au bureau du médecin légiste de la ville de New York.

Cas n°1

Le 23 février 1993, un homme de 26 ans a ingéré un morceau de l'aphrodisiaque topique. Plusieurs heures après l'ingestion, il a commencé à vomir, à souffrir de douleurs abdominales et d'une asthénie. Seize heures après l'ingestion, il a demandé des soins médicaux à un service d'urgence. À l'examen, sa tension artérielle était de 94/60 mm Hg, sa fréquence cardiaque de 90 bpm, sa fréquence respiratoire de 16 mouvements par minute et sa température était à 36,8°C.

Les premiers résultats des tests de laboratoire indiquaient :

- Sodium : 135 mEq/L (normal: 135-147 mEq/L)
- Potassium : 8,4 mEq/L (normal: 3,5-5,0 mEq/L)
- Chlorure de 102 mEq/L (normal: 95-105 mEq/L)
- Bicarbonate : 18 mEq/L (normal: 22-28 mEq/L)
- Urée :18 mg/dL (normal: 8-18 mg/dL)
- Créatinine : 3,2 mg/dL (normal: 0,6 à 1,2 mg/dL)
- Glucose de 164 mg/dL (normal: 70-110 mg/dL).

Détournements

Sur la base des résultats de laboratoire, une ingestion de substances toxiques a été diagnostiquée et le patient a été traité de manière empirique pour une hypotension et une hyperkaliémie. Son rythme cardiaque s'est détérioré du rythme sinusal normal à la fibrillation auriculaire en passant par la bradycardie sinusale progressive. Le patient a développé une fibrillation ventriculaire et est décédé d'un arrêt cardiaque 7 heures après son admission et environ 20 heures après l'ingestion de l'aphrodisiaque. En raison de son hyperkaliémie et de ses arythmies, un échantillon de sang prélevé avant la mort a évalué la digoxinémie, son taux de digoxine était de 2,8 ng/mL, la normale étant de 0 ng/mL et le seuil toxique étant à 2 ng/mL.

Cas n°2

Le 23 mai 1995, un homme de 17 ans a ingéré un cube brun foncé vendu comme aphrodisiaque topique. Une heure plus tard, il a commencé à vomir. Environ 24 heures après l'ingestion, quand il se rendit dans des services d'urgence, son rythme cardiaque était de 48 bpm.

Les analyses sanguines indiquèrent :

- Sodium :136 mEq/L
- Potassium :4,1 mEq/L
- Chlorure : 102 mEq/L
- Bicarbonate : 23 mEq/L
- Urée : 13 mg/dL
- Créatinine : 1,5 mEq/L.

En raison de similitudes avec les cas précédents, l'ingestion de substances toxiques a été supposément diagnostiquée. Le taux sérique de digoxine du patient était de 3,9 ng / mL.

Il était en bradycardie et il continuait de vomir.

Détournements

Trente-six heures après l'ingestion et 12 heures après l'admission, le patient a été traité de manière empirique avec Digibind® sur la recommandation du centre anti-poison.

Par la suite, ses vomissements ont cessé et le rythme cardiaque a atteint les 70 bpm. Après début du traitement l'état du patient s'améliora. Les taux sériques de digoxine étaient de 3,1 ng/mL 6 heures après le traitement par Digibind® et diminuèrent à 0,9 ng/ml au bout de 30 heures suivant le traitement.

2. Intoxications au ch'an su

La plupart des intoxications au ch'an su (ou huachansu) sont sans gravité, les symptômes seront alors des nausées, vomissements, des douleurs abdominales ainsi qu'une légère détresse respiratoire.

Nous allons ici voir un cas ayant eu lieu en Chine avec une femme enceinte de 25 ans, décédée suite à la prise de ch'an su. Cette dernière s'était rendue chez un herboriste afin d'obtenir un traitement de soutien pour sa grossesse, l'herboriste lui conseilla ainsi une préparation de thé contenant un mélange de diverses plantes et de ch'an su.

Quelques minutes après consommation du thé la patiente commença à se plaindre de nausées, puis souffra ensuite de vomissements et de douleurs abdominales, elle fut par la suite conduite dans un service d'urgences par son mari.

A l'examen clinique la patiente semblait somnolente, elle avait un pouls de 88 bpm, une tension artérielle à 120/80 mmHg, un rythme respiratoire à 20 mouvements/min avec une congestion au niveau des poumons, ainsi qu'une température à 36°C. Son abdomen était souple.

L'examen biologique indiquait :

- Hémoglobine : 12,5 g/dL
- Leucocytes : 19,5 G/L
 - Polynucléaires neutrophiles : 13,26 G/L
 - Lymphocytes : 5,46 G/L

Détournements

- Monocytes : 0,59 G/L
- Sodium : 133 mmol/L
- Potassium : 3,9 mmol/L
- CO₂ : 19 mmol/L
- Glucose : 8,4 mmol/L

Les taux d'urée sérique et de créatinine étaient normaux.

Environ 30 minutes après son admission la patiente est devenue pâle, bradycardique puis progressivement une hypotension s'est installée. Une injection d'atropine fut réalisée mais se développa ensuite une tachycardie sinusale puis finalement un arrêt cardio-respiratoire. Une procédure de réanimation fut mise en place mais la patiente développa aussi une tachycardie ventriculaire, puis une fibrillation auriculaire. La patiente est finalement décédée 2h30 après avoir ingéré le thé.

L'autopsie a permis de révéler la présence d'un fluide brun-vert dans les bronches et au niveau microscopique une congestion des viscères ainsi que de petits foyers nécrosés au niveau hépatique. La prise de sang post-mortem a permis de diagnostiquer la cause du décès, une digoxinémie à 6,3 mmol/L fut observée.

Ainsi le ch'an su fut le composant toxique de la préparation de thé, la patiente fut intoxiquée par les glycosides cardiaques (bufaline, bufadiénolides) venant du venin de crapaud *Bufo*.

Les signes d'une intoxication au ch'an su vont être une salivation profuse, des nausées, vomissements, une douleur abdominale, puis nous allons pouvoir retrouver également une fibrillation ventriculaire, une tachycardie ou une bradycardie ainsi qu'un bloc auriculo-ventriculaire. Enfin, pourront également être observés une vasoconstriction, une hypertension, des hallucinations et des crises convulsives.

Source : Lethal ingestion of Chinese herbal tea containing ch'an su, R. J. Ko, 1996

3. Le Vaudou

Le vaudou est un système de croyances complexe, pratiqué par environ 60 millions de personnes dans le monde. Le vaudou a été reconnu comme religion officielle du Bénin en 1996 et est la religion principale en Haïti. Il est également pratiqué en République dominicaine, au Ghana et dans les grandes villes sud américaines, telles que la Nouvelle-Orléans.

En Haïti, le zombie est un élément accepté de la culture et un millier de nouveaux cas de zombification sont signalés chaque année. Cependant, la manière exacte dont les sorciers zombifient leurs victimes reste sujette à discussion. Donc, aussi fascinante soit-elle, la zombification est un phénomène finalement déroutant.

En Haïti, la zombification est considérée comme un meurtre, même si la victime reste en vie. L'article 246 du code pénal haïtien dispose :

« Il sera également qualifié de tentative de meurtre l'emploi qui peut être fait contre toute personne de substances qui, sans causer la mort réelle, produisent un coma léthargique plus ou moins prolongé. Si, après l'inhumation de la personne, l'acte est considéré comme un meurtre, quel que soit le résultat. »

Le clergé haïtien attribue la création de zombies à la sorcellerie. La religion vaudou distingue le *corps cadavre* (le corps physique), le *gwo-bon anj* (principe animateur) et le *ti-bon anj* (agence, conscience et mémoire). Lors de la zombification de quelqu'un, le sorcier Vodun (ou *bokur*) extrait le *ti-bon anj* de la victime et le conserve dans un bocal en terre cuite (où il est alors appelé astral zombie).

Après analyse de poudres utilisées par les sorciers, il a été déterminé un certain nombre d'ingrédients, dont des toxines produites par le crapaud *Bufo marinus*, un agent irritant qui est le venin produit par une rainette (*Osteopilus dominicensis*). L'un des échantillons contenait également des traces de tétrodotoxine, une neurotoxine puissante produite par divers organismes marins, notamment le poisson-globe (*Fugu rubripes*).

- La tétrodotoxine serait l'ingrédient principal de la poudre, dont l'ingestion cause généralement la mort par paralysie. Cependant, à doses sublétales, elle entraîne une réduction significative de la fréquence cardiaque et de l'activité métabolique, ce

Détournements

qui place ses consommateurs dans un état dans lequel ils sont complètement paralysés mais pleinement conscients.

- Les composants venant du crapaud *Bufo marinus* (bufoténine, DMT) placeraient le sujet dans un état hallucinatoire et le désorienteraient.
- L'irritant contenu dans la poudre provoque de petites plaies à la surface de la peau, par lesquelles la tétrodotoxine et les bufotoxines pénètrent dans la circulation sanguine.

La victime est ainsi déclarée morte, puis partiellement enterrée vivante. Quelques jours plus tard, le sorcier retourne sur le lieu de sépulture et divise le "corps". Il administre alors à la victime une seconde drogue qui cette fois-ci est à base de *Datura stramonium* et *Datura metel*, plantes riches en atropine et scopolamine, substances ayant des propriétés hallucinogènes et dissociatives, la victime est alors complètement désorientée, dans un état de délire.

Cet état de désorientation ainsi que le retour de la victime après avoir été inhumée est ainsi responsable des histoires locales de « zombies ».

Source : Clinical findings in three cases of zombification, R. Littlewood et C. Douyon, 1997

4. Le toad-licking (léchage de crapaud)

Les glandes cutanées des espèces de crapaud bufo sécrètent l'hallucinogène bufoténine qui, bien que n'ayant que 0,1% de la puissance hallucinogène de l'acide lysergique, serait active par voie sublinguale et produirait les mêmes effets. Le *Bufo marinus* est généralement gardé comme animal de compagnie aux États-Unis et léché par ses propriétaires pour les effets hallucinatoires qui en résultent. Le phénomène a suscité tellement d'inquiétude que l'État de Caroline du Sud envisagerait d'adopter une loi interdisant la possession de ces crapauds.

Le problème est que la bufoténine n'est pas le seul composant du venin de Bufo, comme nous l'avons vu précédemment le venin contient également des glycosides cardiotoxiques pouvant être responsable de graves intoxications.

Détournements

Entre 1988 et 1992, une nouvelle expérience en matière de drogues illicites est arrivée sur la scène culturelle aux États-Unis, au Canada, en Amérique du Sud et centrale et en Australie. Les médias ont créé une frénésie de désinformation en rapportant le dernier engouement lié à la drogue appelé "léchage de crapaud". Au niveau interpersonnel et social, la couverture médiatique a contribué à créer et à maintenir le phénomène d'utilisation abusive, transformant une activité assez obscure en une épidémie potentielle.

Des effets secondaires sont fréquemment rencontrés lors du léchage de bufo, les plus fréquents sont : transpiration, palpitations, vomissements et défécation involontaire.

Cas d'intoxication

Un cas d'intoxication est relevé par Pulling, en 1990, un jeune ayant voulu ressentir les effets psychédéliques du venin de crapaud fut hospitalisé suite à des crises convulsives, le sujet avait consommé le venin oralement en touchant les glandes parotoïdes puis en se léchant les doigts.

Actuellement aucune méthode n'est connue pour neutraliser les autres composants du venin, il est donc probable que l'ingestion de venin de Bufo provoquerait la mort par insuffisance cardiaque ou par arrêt respiratoire avant même que le consommateur ne puisse expérimenter des altérations de conscience induites par la bufoténine.

A la même époque, un rapport de police publié en 1992, indique que 42 cas de consommation de bufoténine auraient été reportés. Il semblerait que dans ces cas elle ait été consommée sous forme de résine, cette résine aurait été vendue dans la rue en tant que « hashish », elle était couplée à de la marijuana puis fumée. Ce mode de consommation nous fait ainsi penser aux indiens de l'Orénoque qui consommaient les graines d'*Anadenanthera* en les couplant à du tabac.

5. Association de *Bufo alvarius* avec l'*Ayahuasca* ?

1 **Qu'est-ce que l'*ayahuasca* ?**

L'*ayahuasca* est une préparation fournissant à ses utilisateurs des hallucinations visuelles. C'est une préparation à base de lianes, elle est consommée sous forme de breuvage notamment par les chamans des tribus amérindiennes d'Amazonie qui l'utilisent traditionnellement pour entrer en transe dans un but divinatoire, comme outil thérapeutique ou encore comme puissant outil de purification lors de rituels de guérison sacrés. Cette boisson semble être consommée depuis 4 000 à 5 000 ans.

Dans un contexte traditionnel, l'*ayahuasca* est une décoction préparée à partir de l'écorce et des tiges d'une liane du genre *Banisteriopsis* et d'un additif nécessaire pour l'effet psychotrope. La composition du breuvage varie grandement selon les groupes ethniques.

Les effets de l'*ayahuasca* se ressentent dans les 30 minutes après sa consommation, le consommateur va alors avoir des hallucinations visuelles, se sentir dans un état ébrié et souffrir de nausées et vomissements.

De nos jours l'*ayahuasca* est beaucoup détourné dans le cadre d'usages récréatifs et cause ce que l'on appelle un tourisme récréatif...

2 **Association de l'harmaline avec la 5-MeO-DMT et la bufoténine**

L'une des plantes composant l'*ayahuasca* est le *Banisteriopsis caapi*, il s'agit d'une plante riche en β -carbolines notamment l'harmine et l'harmaline. Le mécanisme d'action principal de ces composants est qu'ils vont exercer un effet inhibiteur de la monoamine oxydase A, et rappelons-le, c'est normalement cette enzyme qui va venir métaboliser la bufoténine ainsi que la 5-MeO-DMT et qui va les dégrader au niveau intestinal, les empêchant d'être absorbés par voie orale.

Actuellement, au moins deux décès ont été enregistrés dans la littérature médicale au cours desquels de l'harmaline et du 5-MeO-DMT ont été découverts lors d'autopsies.

Le premier cas concerne une personne décédée après une séance d'*ayahuasca*. Lors de l'autopsie, du 5-MeO-DMT a été détecté. Il est donc possible que l'individu se soit auto-

Détournements

administré un composé contenant du 5-MeO-DMT à la fin de la séance d'ayahuasca, ce qui a eu un effet mortel. (*A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation, J. Sklerov, 2005*)

Le second est un cas où l'individu a associé de la 5-MeO-DMT à de l'harmaline pour tenter de reproduire les effets de l'ayahuasca. (*Monoamine Oxidase Inhibitor Poisoning Resulting from Internet Misinformation on Illicit Substances, D. Eric Bush, 2004*)

De plus, une étude menée sur des animaux en 2015 par Xi-Ling Jiang a montré que la combinaison d'harmaline et de 5-MeO-DMT potentialise l'apparition d'une hyperthermie. Les chercheurs ont découvert que la dérégulation des mécanismes de thermorégulation produisait des graves effets indésirables chez les animaux et pouvait être à l'origine de surdoses mortelles de composés sérotoninergiques.

Les effets indésirables ne se produisent que lors de l'association d'harmaline avec la 5-MeO-DMT ou la bufoténine par voie orale. Cela peut être dû au fait que l'harmaline va inhiber l'enzyme monoamine oxydase A, empêchant ainsi la destruction de ces composés dans le tractus gastro-intestinal, et va également inhiber leur métabolisme hépatique par le cytochrome 2D6, ce qui va ainsi augmenter la quantité de 5-MeO-DMT et de bufoténine atteignant le cerveau.

La 5-MeO-DMT et la bufoténine sont ensuite métabolisées dans le cerveau et produire des métabolites encore plus actifs. Ce phénomène peut ne pas produire d'effets secondaires importants lorsque les substances sont inhalées ou fumées, mais lorsqu'elles sont combinées aux principes actifs de l'ayahuasca, ces composés sont métabolisés plus lentement, ils vont ainsi rester plus longtemps dans l'organisme et être susceptible de causer des effets mortels.

3 Comment éviter d'autres décès liés à l'association de l'ayahuasca avec *Bufo alvarius* ?

Des études pharmacologiques ont montré qu'au moins un composé harmalinique (la tétrahydroharmine), ainsi que certains métabolites de l'harmaline présents dans l'ayahuasca, et possédant également des propriétés inhibitrices de la monoamine oxydase, restent dans le sang jusqu'à 24 heures après l'ingestion. (*Human Pharmacology*

of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics, Jordi Riba, 2003)

Pour éviter les interactions, les consommateurs doivent donc attendre au moins 24 heures après avoir ingéré de l'ayahuasca avant d'inhaler ou fumer les sécrétions de *Bufo alvarius*. Dans le cas où *Bufo alvarius* est fumé en premier, le sujet doit attendre au moins une heure avant d'ingérer de l'ayahuasca.

Ce conseil n'est que spéculatif et il convient donc de faire preuve de prudence car on ignore comment ces composés ou leurs métabolites interagissent dans le cerveau.

La 5-MeO-DMT et la bufoténine ne doivent en aucun cas être combinées oralement avec de l'ayahuasca et / ou des β -carbolines.

6. Néo-chamanisme

1 Définition

Le néo-chamanisme est un ensemble de discours et de pratiques impliquant l'intégration de techniques chamaniques et psycho-thérapeutiques autochtones, en particulier américaines, par des personnes issues de contextes urbains et occidentaux. Il est apparu, comme d'autres modes de spiritualité de l'ère moderne, en opposition au matérialisme et au positivisme de la modernité européenne et présente comme idée centrale la reconnexion des connaissances ancestrales indigènes que les occidentaux auraient soi-disant oubliées. Elle résulte dans une large mesure de la circulation de la littérature sur le chamanisme, des états de conscience altérés (impliquant souvent, mais pas toujours, l'utilisation de drogues psychoactives) et de la possibilité de générer de nouvelles modalités psycho-thérapeutiques.

Certains membres de cultures et de religions traditionnelles et autochtones critiquent le néo-chamanisme, affirmant qu'il représente une forme illégitime d' appropriation culturelle ou qu'il ne s'agit que d'une ruse de la part de chefs spirituels frauduleux pour dissimuler ou donner une légitimité fabriquée, ignorante et/ou dangereuse à certains éléments de leurs cérémonies.

2 Cas de néo-chamanisme

Cas de l'Église du crapaud de lumière

À la fin des années 1960, l'évangéliste du LSD Art Kleps fonda une église psychédélique appelée The Neo-American Church, le bulletin de l'église s'appelait « Sueur du crapaud divin ». En 1984, Albert Most, évangéliste du crapaud *Bufo*, révéla son église du crapaud de lumière avec sa publication du livre « *Bufo alvarius* : Crapaud psychédélique du Désert du Sonora ». Il a ainsi été créé au Mexique, dans le désert du Sonora, la Church (ou Sanctuary) of the light toad, soit l'Église (ou Sanctuaire) du crapaud de lumière. Cet organisme se présente comme un sanctuaire de protection du *Bufo alvarius*, où des pratiques néo-chamaniques seraient exercées.

Des articles et livre sur l'extraction du venin de *Bufo alvarius* ont également été rédigés par cet organisme, ceux-ci expliquent comment en extraire le venin sans faire de mal à l'animal, ainsi que des méthodes pour le faire cristalliser afin de le fumer.

Un temple, ainsi qu'un espace de méditation y sont disponibles pour que les adhérents ou touristes puissent faire l'expérience du venin de *Bufo* lors de rituels réalisés par des chamans, tout ceci étant présenté comme une médication naturelle.

VIII. Conclusion

La bufoténine est ainsi une molécule ayant trouvé une utilisation au travers des âges et ayant trouvé sa place dans divers organismes vivants, son rôle premier étant un mode de défense des crapauds, végétaux... face aux prédateurs. Ce sont ses vertus hallucinogènes qui lui ont permis de trouver une place dans les rites traditionnels lors de ces 3000 dernières années.

Ses propriétés psychotropes sont principalement induites par son activité sérotoninergique, elles lui ont valu une classification en tant que stupéfiant dans de nombreux pays, notamment les pays anglo-saxons où les usages détournés de cette molécule sont plus fréquents.

Hormis ces usages liés à l'activité psychotrope de la bufoténine nous pouvons de nos jours lui trouver un usage médical. En effet, il semblerait qu'elle puisse posséder des propriétés antivirales face au virus de la rage, notamment par un mécanisme compétitif en se fixant aux récepteurs cellulaires à l'acétylcholine.

De plus, elle est l'une des molécules composant le remède chinois Ch'an Su, remède ayant beaucoup été étudié pour ses propriétés anti-cancéreuses. Comme nous avons pu le voir la bufoténine n'en est pas le principe actif principal, il semblerait par contre qu'un de ses dérivés, la dihydrobufoténine puisse être l'objet de recherches ultérieures pour ses propriétés inhibitrices de la topoisomérase de type II. Les stéroïdes cardiotoniques du venin de crapaud *Bufo* pourraient également présenter une contribution à la chimiothérapie anticancéreuse ciblée.

En plus de ces propriétés potentiellement curatives, la bufoténine pourrait également présenter un intérêt diagnostique dans des pathologies telles que l'autisme ou la schizophrénie, sa présence en quantité significative dans leurs urines à valu de nombreuses recherches et pourrait permettre à l'élaboration future d'un test de confirmation, ou pourquoi pas de dépistage chez les sujets à risque pour ces pathologies.

Conclusion

La bufoténine est donc finalement une molécule dont la découverte reste relativement récente, les différentes études menées à son sujet ont permis de démontrer l'intérêt médical de cet alcaloïde, il ne fait ainsi aucun doute qu'à l'avenir, elle puisse être à l'origine de principes actifs ou de tests dont le service médical rendu sera important.

Bibliographie

Articles, livres et thèses :

Abdelfatah S, Lu X, Schmeda-Hirschmann G, Efferth T.

Cytotoxicity and antimitotic activity of *Rhinella schneideri* and *Rhinella marina* venoms. 2019

Ahern TP, Lash TL, Sørensen HT, Pedersen L.

Digoxin treatment is associated with an increased incidence of breast cancer : a population-based case-control study. 2008

Anger JP, Kintz P.

Bufoténine et bufoténidine : des alcaloïdes aux vertus hallucinogènes et aphrodisiaques extraits du venin de crapaud. 2006

Bessens C.

Étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la bufoténine chez le cheval. 2001

Bick RJ, Poindexter BJ, Sweney RR, Dasgupta A.

Effects of Chan Su, a traditional Chinese medicine, on the calcium transients of isolated cardiomyocytes: Cardiotoxicity due to more than Na, K-ATPase blocking. 2002

Biggar RJ, Wohlfahrt J, Melbye M.

Digoxin use and the risk of cancers of the corpus uteri, ovary and cervix. 2012

Biggar RJ, Wohlfahrt J, Oudin A, Hjulter T, Melbye M.

Digoxin use and the risk of breast cancer in women. 2011

Bibliographie

Biomnis.

Précis de biopathologie, analyses médicales spécialisées : Sérotonine. 2015

Bochne R, Goyffon M.

L'œuvre scientifique de Césaire Phisalix (1852-1906), découvreur du sérum antivenimeux. 2007

Chen L, Huang GZ.

Case report : Poisoning by toxic animals in China – 18 autopsy case studies and a comprehensive literature review. 2013

Cohen Y, Jacquot C.

Pharmacologie abrégés, 6e édition

Costa TOG, Morales RAV, Brito JP, Gordo M, Cardoso Pinto A, Bloch C.

Occurrence of bufotenin in the Osteocephalus genus. 2005

Cushnie TP, Cushnie B, Lamb AJ.

Alkaloids : An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. 2014

Dhaussy C.

Les principaux toxiques pour les animaux de compagnie : Enquête auprès de clients du Chuva et élaboration d'un recueil informatif. 2015

Eyme V.

Étude bibliographique des principaux animaux venimeux pour les principaux carnivore domestiques en France métropolitaine : description, localisation, venin et envenimation. 2003

Bibliographie

Fischer E, Spatz H.

Studies on urinary elimination of bufotenine-like substances in schizophrenia. 1970

Flahavan E, Bennett K, Sharp L, Barron TI.

Digoxin exposure and prostate cancer mortality : A matched cohort study. 2012

Fuller RW, Snoddy HD, Perry KW.

Tissue distribution, metabolism and effects of bufotenine administered to rats. 1995

Gander JE, Marum P, Marten GC, Hovin AW.

The occurrence of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-B-carboline and variation in alkaloids in *Phalaris arundinacea*. 1975

Harley-Masson J, Jackson AH.

Hydroxytryptamines Part I : Bufotenine, 6-hydroxybufotenine and serotonin. 1954

Haux J, Klepp O, Spigset O, Tretli S.

Digitoxin medication and cancer ; case control and internal dose-response studies. 2001

Howard T, Howard F, Foerstl H.

British Journal of Psychiatry. 1990

ICEERS Foundation.

Risks associated with combining *Bufo alvarius* with ayahuasca. 2017

INSERM.

Réglementation et systèmes de vigilance.

Bibliographie

Jacques-Chaquin N, Préaud M.

Le Sabbat des sorciers : XVe – XVIIIe siècles. 1993

Ko RJ, Greenwald MS, Loscutoff SM, Au AM, Appel BR, Kreutzer RA, Haddon WF, et al.

Lethal ingestion of Chinese herbal tea containing ch'an su, Western journal of medicine. 1996

Littlewood R, Douyon C.

Clinical findings in three cases of zombification. 1997

Lyttle T, Goldstein D, Gartz J.

Bufo Toads and Bufotenine : Fact and Fiction Surrounding an Alleged Psychedelic. 1996

Lyttle T.

Revue internationale des toxicomanies. 1993

McBride MC.

Bufotenin : toward an understanding of possible psychoactive mechanisms. 2000

Meng Z, Liu L, Shen Y, Yang P, Cohen L, Huo Y, et al.

A randomized phase II study of gemcitabine (G) plus the cardiac glycoside huachansu (H) in the treatment of patients with locally advanced (LAPC) or metastatic pancreatic cancer (MPC). 2011

Meng Z, Yang P, Shen Y, Bei W, Zhang Y, Ge Y, Newman RA, Cohen L, et al.

Pilot study of huachansu in patients with hepatocellular carcinoma, nonsmall-cell lung cancer, or pancreatic cancer. 2009

Menger L, Vacchelli E, Adjemian S, Martins I, Ma Y, Shen S, et al.

Cardiac glycosides exert anticancer effects by inducing immunogenic cell death. 2012

Bibliographie

Menger L, Vacchelli E, Kepp O, Eggermont A, Tartour E, Zitvogel L, Kroemer G, Galluzzi L.
Trial watch : Cardiac glycosides and cancer therapy. 2013

New York City Police Laboratory.

Bufotenine - A Hallucinogen in Ancient Snuff Powders of South America and a Drug of Abuse on the Streets of New York City. 1994

Niraula S, Pond G, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF, Joshua AM.

Influence of concurrent medications on outcomes of men with prostate cancer included in the TAX 327 study. 2011

Pimenta B, Canedo C.

Description of the tadpole of *Itapotihyla langsdorffii* (Anura: Hylidae). 2007

Platz EA, Yegnasubramanian S, Liu JO, Chong CR, Shim JS, Kenfield SA, et al.

A novel two-stage, transdisciplinary study identifies digoxin as a possible drug for prostate cancer treatment. 2011

Poisson J.

Alcaloïdes, Encyclopedia universalis

Sandroni P.

Aphrodisiacs past and present : a historical review. 2000

Schmuck P.

Les convolvulacées psychodysléptiques : du chamanisme au LSD. Contribution à la connaissance d'*Argyreia nervosa*. 1979

Schultes RE, Hoffman A.

Les plantes des dieux. 2000

Bibliographie

Scuro J, Rodd R.

Neo-Shamanism, Encyclopedia of Latin American Religions. 2015

Stenkvist B, Bengtsson E, Dahlqvist B, Eriksson O, Jarkrans T, Nordin B.

Cardiac glycosides and breast cancer, revisited. 1982

Stenkvist B, Bengtsson E, Eriksson O, Holmquist J, Nordin B, Westman-Naeser S.

Cardiac glycosides and breast cancer. 1979

Stenkvist B.

Is digitalis a therapy for breast carcinoma ? 1999

Stromberg VL.

The Isolation of Bufotenine from *Piptadenia peregrina*. 1954

Takeda N, Ikeda R, Ohba K, Kondo M.

Bufotenine reconsidered as a diagnostic indicator of psychiatric disorders. 1995

Tyler Jr. VE, Gröger D.

Investigation of the alkaloids of *Amanita* species – II. *Amanita citrina* and *Amanita porphyria*. 1964

Vigerelli H, Mozer Sciani J, Jared C, Antoniazzi MM, Medeiros Caporale GM, et al.

Bufotenine is able to block rabies virus infection in BHK-21 cells. 2014

Weil AT, Davis W.

Bufo alvarius : a potent hallucinogen of animal origin. 1994

Wieczorek PP, Zielińska K.

Bioactive Alkaloids of Hallucinogenic Mushrooms. 2015

Bibliographie

Wieland T, Motzel W, Merz H.

Über das vorkommen von bufotenine im gelben blätter pilz. Liebigs Ann Chem. 1953

Xie X, Huang X, Li J, Lv X, Huang J, Tang S, Sun Y.

Efficacy and safety of Huachansu combined with chemotherapy in advanced gastric cancer : A meta-analysis. 2013

Merck Index : Bufotenine

Sources internet :

<http://research.amnh.org/vz/herpetology/amphibia/index.php//Amphibia/Anura/Hylidae/Lophohylineae/Itapotihyla/Itapotihyla-langsdorffii>

<http://institut-symbiosis.com/2012/11/les-olmeques-civilisation-mere-de-la-mesoamerique/>

<http://lucidstate.org/forum/content.php/299-Phalaris-spp?s=c8bbd47514078d28fa213d0557067790&langid=1>

<http://toxivet.free.fr/afficherToxique.php?id=12>

http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_pharmacognosie19-alcaloides.pdf

<http://www.amphila.com/amphibien.php?id=55>

http://www.assemblee-nationale.fr/europe/comparaisons/2006_legislations_europeennes_droque.asp

<http://www.exchem.fr/Gramine.htm>

Bibliographie

https://amphibiaweb.org/cgi/amphib_query?where-genus=Anaxyrus&where-species=americanus&account=amphibiaweb

https://amphibiaweb.org/cgi/amphib_query?where-genus=Incilius&where-species=alvarius&account=amphibiaweb

https://champyves.pagesperso-orange.fr/champignons/fichier_htm/lames/amanite_citrine.htm

<https://fr.wikipedia.org/>

<https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2002sa0215.pdf>

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00039633.htm>

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01445>

<https://www.futura-sciences.com/planete/questions-reponses/grenouille-crapaud-grenouille-difference-7344/>

<https://www.homeophyto.com/rana-bufo-en-homeopathie>

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs1951/15/4/15_4_443/_pdf

<https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Amanita&espece=porphyria>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3028383/>

<https://www.schizophrenie.qc.ca/fr/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Fournier
Prénom : Maxime

Titre de la thèse : La bufoténine : sources, utilisations et pharmacologie

Mots-clés : Bufoténine ; 5OH-DMT ; Mappine ; *Bufo* ; Crapaud ; *Anadenanthera* ; Yopo ; Ch'an Su ; HuaChanSu ; *Venenum bufonis* ; Autisme ; Schizophrénie ; Cancer ; Rage

Résumé :

La bufoténine (5OH-DMT) est un alcaloïde psychotrope pouvant être retrouvé dans de nombreux organismes vivants : plantes, champignons et animaux, notamment les crapauds *Bufo* d'où elle tire son nom. Son usage traditionnel est ancestral et a traversé les générations.

De nos jours, des détournements de cette molécule pour un usage récréatif sont rencontrés dans certains pays, c'est pourquoi une législation en tant que stupéfiant est rencontrée notamment chez les anglo-saxons.

Dans cette thèse est également développé l'aspect physico-chimique de la molécule mais aussi sa pharmacodynamie et sa pharmacocinétique.

Il y est aussi développé les nombreux usages médicaux modernes de cette molécule, elle est par exemple retrouvée en quantité significative dans le sang et les urines de patients atteints de schizophrénie ou de troubles autistiques, des études démontrent également qu'elle pourrait avoir des propriétés antivirales, notamment face au virus de la rage. Enfin, sa présence se retrouve aussi dans le médicament traditionnel chinois Ch'an Su (HuaChanSu), médicament contenant du venin de crapaud *Bufo* et dont plusieurs études démontrent son éventuelle utilité dans certaines chimiothérapies anti-cancéreuses.

Membres du jury :

Président : Aliouat-Denis Cécile Marie, Maître de conférence des universités – Faculté des sciences pharmaceutiques de Lille, laboratoire de parasitologie et mycologie médicale

Directeur, conseiller de thèse : Roumy Vincent, Maître de conférence des universités – Faculté des sciences pharmaceutiques de Lille, laboratoire de pharmacognosie

Membre extérieur : Hochedez Denis, pharmacien d'officine