

# LES METABOLITES SECONDAIRES DES PLANTES ET DES CHAMPIGNONS, PROHIBES DANS LE CONTROLE ANTIDOPAGE CHEZ LE CHEVAL

---

THESE  
pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**MONTIER Lauriane**  
Née le 05/03/1996 à REIMS (51)

**Directrice de thèse : Mme Nathalie PRIYMENKO**

---

**JURY**

PRESIDENT :  
**M. Nicolas FABRE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURES :  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**  
**Mme Elodie LALLEMAND**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire**

**Directeur : Professeur Pierre SANS**

**PROFESSEURS CLASSE  
EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGÈRE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

**PROFESSEURS 2<sup>ème</sup> CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIÈRE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

## MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

## MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

## INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

# Remerciements

**A Monsieur le Professeur Nicolas Fabre**

Professeur de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier,

*Pharmacognosie*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse,

Hommages respectueux.

**A Madame le Docteur Nathalie Priymenko,**

Maitre de conférence à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,

*Nutrition et botanique appliquée*

Qui nous a fait l'honneur d'encadrer ce travail,

Sincères remerciements.

**A Madame le Docteur Elodie Lallemand,**

Maitre de conférence à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Chirurgie et locomotion équine*

Qui nous a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse,

Sincères remerciements.

# TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>Introduction</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>Partie I : État des lieux sur le dopage équestre en France</b> .....                            | <b>14</b> |
| <b>I. Généralités sur le dopage</b> .....  | <b>15</b> |
| 1. Définition.....   | 15        |
| 2. Les autorités responsables de la lutte anti-dopage chez le cheval et leurs objectifs.....       | 16        |
| 3. Classification des substances illégales.....  | 17        |
| 4. Cas particulier des substances spécifiées.....  | 17        |
| <b>II. La lutte antidopage en pratique</b> .....   | <b>19</b> |
| 1. Réalisation des contrôles antidopage.....   | 19        |
| 2. Réalisation des analyses.....   | 20        |
| 3. Sanctions.....  | 21        |
| <b>Partie II : Les substances naturelles prohibées dans le contrôle antidopage du cheval</b> ..... | <b>22</b> |
| <b>I. Les alcaloïdes d'ergot : ergométrine et ergotamine</b> .....                                 | <b>23</b> |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques des alcaloïdes d'ergot.....                                  | 23        |
| 2. Synthèse endogène des alcaloïdes d'ergot chez les champignons.....                              | 24        |
| 3. Biosynthèse.....  | 28        |
| 4. Pharmacologie des alcaloïdes d'ergot.....   | 30        |
| 5. Pharmacocinétique des alcaloïdes d'ergot.....   | 30        |
| 6. Valeur seuil des alcaloïdes d'ergot.....  | 31        |
| <b>II. Les alcaloïdes tricycliques : colchicine et démécoldine</b> .....                           | <b>31</b> |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques des alcaloïdes tricycliques.....                             | 31        |
| 2. Synthèse endogène des alcaloïdes tricycliques chez les plantes.....                             | 32        |
| 3. Biosynthèse végétale des alcaloïdes tricycliques.....   | 33        |
| 4. Pharmacologie des alcaloïdes tricycliques.....  | 34        |
| 5. Pharmacocinétique des alcaloïdes tricycliques.....  | 35        |
| 6. Valeur seuil des alcaloïdes tricycliques.....   | 35        |
| <b>III. Les alcaloïdes tropaniques : atropine, scopolamine et hyoscyamine</b> .....                | <b>36</b> |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques des alcaloïdes tropaniques.....                              | 36        |
| 2. Synthèse endogène des alcaloïdes tropaniques chez les plantes.....                              | 37        |
| 3. Biosynthèse des alcaloïdes tropaniques.....   | 40        |
| 4. Pharmacologie des alcaloïdes tropaniques.....   | 41        |
| 5. Pharmacocinétique des alcaloïdes tropaniques.....   | 42        |
| 6. Valeur seuil des alcaloïdes tropaniques.....  | 42        |
| <b>IV. Les méthylxanthines : caféine, théobromine, théophylline et paraxanthine</b> .....          | <b>43</b> |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques des méthylxanthines.....                                     | 43        |
| 2. Synthèse endogène des méthylxanthines chez les végétaux.....                                    | 43        |
| 3. Biosynthèse des méthylxanthines.....  | 48        |
| 4. Pharmacologie des méthylxanthines.....  | 48        |
| 5. Pharmacocinétique des méthylxanthines.....  | 49        |
| 6. Valeur seuil des méthylxanthines.....   | 50        |
| <b>V. La muscarine</b> .....   | <b>50</b> |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques de la muscarine.....   | 50        |
| 2. Synthèse endogène de la muscarine chez les champignons.....                                     | 51        |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 3. Biosynthèse de la muscarine .....   | 53                |
| 4. Pharmacologie de la muscarine.....  | 53                |
| 5. Pharmacocinétique de la muscarine .....   | 54                |
| 6. Valeur seuil de la muscarine.....   | 54                |
| <b>VI. Les opioïdes naturels : morphine, codéine, thébaine, papavérine et noscapine .....</b>  | <b>54</b>         |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques des opioïdes naturels .....  | 54                |
| 2. Synthèse endogène des opioïdes chez les végétaux.....   | 55                |
| 3. Biosynthèse des opioïdes .....  | 57                |
| 4. Pharmacologie des opioïdes .....  | 59                |
| 5. Pharmacocinétique des opioïdes .....  | 60                |
| 6. Valeur seuil des opioïdes .....   | 61                |
| <b>VII. Les <math>\beta</math>-phénéthylamines : hordénine et <i>p</i>-synéphrine.....</b>   | <b>61</b>         |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques des $\beta$ -phénéthylamines.....  | 62                |
| 2. Synthèse endogène des $\beta$ -phénéthylamines chez les plantes.....  | 62                |
| 3. Biosynthèse végétale des $\beta$ -phénéthylamines.....  | 70                |
| 4. Pharmacologie des $\beta$ -phénéthylamines .....  | 71                |
| 5. Pharmacocinétique des $\beta$ -phénéthylamines.....   | 72                |
| 6. Valeurs seuil des $\beta$ -phénéthylamines.....   | 72                |
| <b>VIII. Les phytocannabinoïdes .....</b>  | <b>72</b>         |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques des phytocannabinoïdes .....   | 73                |
| 2. Synthèse endogène des phytocannabinoïdes chez les végétaux .....  | 74                |
| 3. Biosynthèse des phytocannabinoïdes .....  | 78                |
| 4. Pharmacologie des phytocannabinoïdes .....  | 80                |
| 5. Pharmacocinétique des phytocannabinoïdes .....  | 80                |
| 6. Valeur seuil.....   | 81                |
| <b>IX. La spartéine .....</b>  | <b>81</b>         |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques de la spartéine.....   | 81                |
| 2. Synthèse endogène de la spartéine chez les plantes.....   | 82                |
| 3. Biosynthèse de la spartéine.....  | 83                |
| 4. Pharmacologie de la spartéine .....   | 83                |
| 5. Pharmacocinétique de la spartéine.....  | 83                |
| 6. Valeur seuil de la spartéine .....  | 85                |
| <b>X. Les tryptamines : bufoténine et N,N-diméthyltryptamine (DMT) .....</b>   | <b>85</b>         |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques des tryptamines .....  | 85                |
| 2. Synthèse endogène des tryptamines chez les plantes .....  | 86                |
| 3. Biosynthèse des tryptamines dans le règne végétal.....  | 93                |
| 4. Pharmacologie des tryptamines.....  | 93                |
| 5. Pharmacocinétique des tryptamines.....  | 95                |
| 6. Valeur seuil des tryptamines .....  | 97                |
| <b><i>Partie III : Synthèse sur les substances naturelles contaminantes à risque dans le contrôle antidopage en France .....</i></b> | <b><i>98</i></b>  |
| <b>I. Les plantes susceptibles de contaminer l'alimentation du cheval en France .....</b>  | <b>99</b>         |
| 1. Les plantes susceptibles d'être ingérées directement par le cheval .....  | 100               |
| 2. Les plantes utilisées dans l'industrie alimentaire animale susceptibles de contaminer la nourriture du cheval .....               | 102               |
| <b>II. Prévention du risque de contamination de l'alimentation du cheval .....</b>   | <b>103</b>        |
| 1. Prévention d'une contamination au cours du processus de fabrication.....  | 103               |
| 2. Les bonnes pratiques à l'écurie concernant l'alimentation .....   | 103               |
| <b><i>Conclusion .....</i></b>   | <b><i>105</i></b> |
| <b><i>Agrément de thèse signé.....</i></b>   | <b><i>106</i></b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Bibliographie .....</b>  | <b>108</b> |
| <b>Annexes .....</b>  | <b>125</b> |
| Annexe 1 : Liste des substances spécifiées de la FEI en 2021 (FEI, 2020).....   | 126        |
| Annexe 2 : Espèces du genre <i>Inocybe</i> contenant de la muscarine et sa teneur associée (Wang et Joullié, 1984)..... | 127        |
| Annexe 3 : Espèces de la famille des Cactacées contenant des $\beta$ -phénéthylamines (Smith, 1977) .....               | 128        |

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Structures chimiques de l'ergoline, l'ergométrine et l'ergotamine .....  | 24 |
| Figure 2 : Sclérote d'ergot sur un épi de seigle .....  | 25 |
| Figure 3 : Plant de fétuque élevée ( <i>Festuca arundinacea</i> ) .....   | 26 |
| Figure 4 : Plant de raygrass anglais ( <i>Lolium perenne</i> ) .....  | 27 |
| Figure 5 : Voie de biosynthèse de l'ergométrine et l'ergotamine chez <i>Claviceps purpurea</i> .....                              | 29 |
| Figure 6 : Structures chimiques de la colchicine et de la démécolcine .....   | 32 |
| Figure 7 : Plant de colchique d'Automne ( <i>Colchicum autumnale</i> ) .....  | 33 |
| Figure 8 : Biosynthèse de la démécolcine et de la colchicine à partir de la dopamine .....  | 34 |
| Figure 9 : Structures chimiques du tropane, de la (-)-scopolamine, de la (-)-hyoscyamine et de l'atropine .....                   | 36 |
| Figure 10 : Plant de <i>Datura stramonium</i> .....   | 38 |
| Figure 11 : Plant de belladonne ( <i>Atropa belladonna</i> ) .....  | 39 |
| Figure 12 : Voie de biosynthèse de la (-)-hyoscyamine et de la (-)-scopolamine .....  | 41 |
| Figure 13 : Structures chimiques de la xanthine, de la caféine, de la théobromine, de la théophylline et de la paraxanthine ..... | 44 |
| Figure 14 : Baie de café mûre ( <i>Coffea arabica</i> ) .....   | 45 |
| Figure 15 : Feuille et fleur de théier cultivé ( <i>Camellia sinensis</i> ) .....   | 45 |
| Figure 16 : Fève de cacao immature sur un cacaoyer ( <i>Theobroma cacao</i> ) .....   | 46 |
| Figure 17 : Voie principale de synthèse des méthylxanthines dans les plantes .....  | 48 |
| Figure 18 : Structure chimique de la muscarine .....  | 51 |
| Figure 19 : Sporophore d'amanite tue-mouche ( <i>Amanita muscaria</i> ) .....   | 52 |
| Figure 20 : Voie de biosynthèse de la muscarine (d'après Wang et Joullié, 1984) .....   | 53 |
| Figure 21 : Structures chimiques de la morphine, de la codéine, de la thébaine, de la noscapine et de l'oripavine .....           | 55 |
| Figure 22 : Plant de pavot somnifère ( <i>Papaver somniferum</i> ) .....  | 56 |
| Figure 23 : Voie de biosynthèse des dérivés morphiniques produits dans le genre <i>Papaver</i> .....                              | 58 |
| Figure 24 : Structures chimiques de la <i>p</i> -synéphrine, de l'adrénaline et de la hordénine .....                             | 62 |
| Figure 25 : Plant d'orge commune ( <i>Hordeum vulgare</i> ) .....   | 63 |
| Figure 26 : Panicule (à gauche) et plant (à droite) d'alpiste faux-roseau ( <i>Phalaris arundinacea</i> ) .....                   | 64 |
| Figure 27 : Plants de Sorgho commun ( <i>Sorghum bicolor</i> ) .....  | 65 |
| Figure 28 : Épis de blé tendre mûrs ( <i>Triticum aestivum</i> ) .....  | 66 |
| Figure 29 : Fleurs et fruits d'oranger ( <i>Citrus sinensis</i> ) .....   | 69 |
| Figure 30 : Voie de biosynthèse de la <i>p</i> -synéphrine et de la hordénine .....   | 70 |
| Figure 31 : Structures chimiques du cannabidiol (CBD) et du $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) .....             | 73 |
| Figure 32 : Plant de cannabis ( <i>Cannabis sativa</i> ) .....  | 75 |
| Figure 33 : Plant de réglisse ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ) .....   | 77 |
| Figure 34 : Voie de biosynthèse des acides de cannabinoïdes de base (CBCA, CBDA et $\Delta^9$ -THCA) .....                        | 79 |
| Figure 35 : Structure chimique de la spartéine .....  | 81 |
| Figure 36 : Inflorescence et feuilles de lupin bleu ( <i>Lupinus angustifolus</i> ) .....   | 82 |
| Figure 37 : Voie de biosynthèse de la spartéine .....   | 84 |
| Figure 38 : Structures chimiques de la bufoténine, la N,N-diméthyltryptamine et la sérotonine .....                               | 86 |
| Figure 39 : Plant d'alpiste tubéreux ( <i>Phalaris aquatica</i> ) .....   | 89 |
| Figure 40 : Plants de canne de Provence ( <i>Arundo donax</i> ) .....   | 90 |
| Figure 41 : Voie de biosynthèse de la DMT et de la bufoténine .....   | 94 |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-HIAA : Acide 5-hydroxyindolacétique  
5-HT : Récepteur 5-hydroxytryptamine  
AFLD : Agence Française de Lutte contre le Dopage  
AMA : Agence Mondiale Antidopage  
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique  
AQPS : Autre Que Pur-Sang  
ATF : Atypical findings – résultats atypiques  
BHM : Barrière hémato-méningée  
CAM : Métabolisme acide crassulacéen  
CBC : Cannabichromène  
CBCA : Acide cannabichroménique  
CBD : Cannabidiol  
CBDA : Acide cannabidiolique  
CBDAS : Acide cannabidiolique synthase  
CBE : Cannabielsoin  
CBG : Cannabigérol  
CBL : Cannabicyclol  
CBN : Cannabinol  
CNEF : Club de Nutrition Équine Français  
C6G : Codéine-6-glucuronide  
DMT : N,N-Diméthyltryptamine  
DMT-N-O : Diméthyltryptamine-N-oxide  
EFSA : European Food Safety Agency  
FEI : Fédération Équestre Internationale  
FFE : Fédération Française d'Équitation  
FNCH : Fédération Nationale des Courses Hippiques  
GPP : Géranyl-pyrophosphate  
IAA : Acide indole-3-acétique  
JC : Jésus-Christ  
JEM : Jeux Équestres mondiaux

JO : Jeux Olympiques  
LCH : Laboratoire des Courses Hippiques  
LSD : Diéthyllysergamide, acide D-lysergique  
MAO : Monoamine oxydase  
MMT : N-monométhyltryptamine  
MB : Matière brute  
MS : Matière sèche  
M3G : Morphine-3-glucuronide  
M6G : Morphine-6-glucuronide  
OA : Acide olivetolique  
OAC : Acide olivetolique cyclase  
PMT : Putrescine *N*-méthyltransférase  
MTHC : 2-méthyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline  
SNC : Système Nerveux Central  
STS : Salutaridine synthase  
THC : Tétrahydrocannabinol  
THCA : Acide tétrahydrocannabinolique  
THCAS : Acide tétrahydrocannabinolique synthase  
UIPAC : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée





## Introduction

Depuis des millénaires, de nombreuses espèces végétales ont été sélectionnées par l'homme et utilisées pour leur potentiel médicinal. Du pollen, trouvé dans une tombe vieille de 60000 ans, a été étudié et a révélé que les plantes enterrées avec le corps présentaient toutes des vertus médicinales. Les premiers écrits concernant les propriétés thérapeutiques des plantes remontent à l'Égypte ancienne (Jin-Ming *et al.*, 2003). Dans le cadre de l'amélioration des performances sportives, leur usage peut être détourné et contribuer au dopage.

Les sports équestres ne font pas exception et, aujourd'hui encore, des chevaux en compétition sont positifs au contrôle anti-dopage suite à l'administration par voie orale d'une ou de plusieurs substances actives, qu'elle soit volontaire ou non (Pheasant, 2016). Afin de palier au risque de contamination des aliments par les plantes, certains fabricants se sont regroupés et ont pris des mesures pour améliorer la qualité des aliments présents sur le marché. En France, le Club de Nutrition Équine Français (CNEF) créé en 1994, regroupe les marques Destrier, DP nutrition, Dynavena, Equigold, ACH, Royal Horse, Sanders, Spillers, Team et UAR. Ce groupe a mis en place en 2007 une charte qualité pour maîtriser le risque de contamination par les substances alimentaires prohibées, qui sont des substances connues comme étant présentes dans certaines matières premières, ou pouvant s'y retrouver par contamination accidentelle au cours de la récolte, du stockage ou du transport avant la livraison à l'usine d'aliments (CNEF, 2007).

L'objectif de cette étude est de présenter l'ensemble des espèces végétales potentiellement comestibles par le cheval mais contenant des principes actifs potentiellement dopants, afin de disposer d'une base de données complète et à jour des substances alimentaires prohibées. Après un rappel sur le contrôle antidopage en France, nous détaillerons l'origine végétale de chaque molécule, sa biosynthèse, ses données pharmacocinétiques et pharmacologiques, ainsi que sa valeur seuil au contrôle antidopage, si elle existe.

## Partie I : État des lieux sur le dopage équestre en France

Le dopage est une pratique ancienne, qui a été utilisée chez l'homme depuis l'Antiquité. Il était répandu dans les combats, afin de donner du courage aux soldats. Dans les compétitions sportives, comme les Jeux Olympiques (JO) antiques, il était mis en place dans le but d'améliorer les performances des sportifs, mais son utilisation était strictement interdite, avec l'établissement de sanctions sévères pouvant aller jusqu'à la peine de mort (Müller, 2009).

Les premiers cas de dopage équin rapportés dans le sport moderne datent de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle et l'un des premiers procès pour dopage équin a eu lieu au Canada en 1890. Au vu de la popularité des courses de chevaux, la presse répertoriait les cas de dopage avec minutie afin d'informer les parieurs qui subissaient les fraudes. Les premiers tests salivaires de dépistage dans les courses ont été développés en 1912 en Grande Bretagne, et ont été rapidement acceptés internationalement. Ainsi, tout au long du XX<sup>ème</sup> siècle, la lutte contre le dopage s'est développée et améliorée dans le monde entier (Gleaves, 2012).

## I. Généralités sur le dopage

### 1. Définition

La Fédération Équestre Internationale (FEI) définit le dopage comme l'occurrence d'une ou plusieurs violations des règles anti-dopage équin définies comme suit (FEI, 2020) :

- présence d'une substance interdite et/ou ses métabolites ou ses marqueurs dans l'échantillon d'un cheval, ou à une dose supérieure à la limite quantitative définie si elle existe ;
- utilisation ou tentative d'utilisation d'une substance interdite ou d'une méthode interdite ;
- éviter, refuser ou échouer de se soumettre à la récolte d'un échantillon ;
- falsification ou tentative de falsification de toute étape du contrôle anti-dopage ;
- administration ou tentative d'administration d'une substance interdite ;
- possession d'une substance interdite ou d'une méthode interdite ;
- trafic ou tentative de trafic de toute substance interdite ou de méthode interdite ;
- complicité : assistance, encouragement, aide, protection, dissimulation ou tout autre type de complicité vis à vis d'une violation ou d'une tentative de violation des règles établies ci-dessus ;

- association interdite avec toute personne faisant partie de la FEI en période d'inéligibilité ou toute personne engagée dans une potentielle violation des règles établies ci-dessus.

## 2. Les autorités responsables de la lutte anti-dopage chez le cheval et leurs objectifs

Les objectifs du contrôle antidopage sont multiples. En premier lieu, ils sont de préserver la santé des chevaux, des cavaliers et des jockeys, ainsi que le bien-être animal. De plus, ils sont de garantir une compétition saine et l'égalité des chances. Le contrôle antidopage est aussi nécessaire pour assurer la sélection des reproducteurs sur leurs qualités intrinsèques. Dans le cadre des courses hippiques, il permet de garantir aux parieurs la probité de la compétition. Enfin, il valorise l'image des courses hippiques et du sport équestre, en lui conférant la qualité de sport propre (Bruyas, 2013).

### *2.1. Les courses hippiques*

Il est important de distinguer le monde des courses hippiques des sports équestres. Les courses hippiques sont supervisées par la Fédération Nationale des Courses Hippiques (FNCH), qui est impliquée dans l'organisation des courses dans les hippodromes : courses de trot attelé ou monté, courses de plat ou courses d'obstacles, avec des chevaux de race Pur-Sang, Trotteur Français ou Autre que Pur-Sang (AQPS). La réglementation de lutte contre le dopage des courses hippiques ayant lieu en France est inscrite dans le code des courses (Bruyas, 2013).

### *2.2. Les sports équestres*

Les sports équestres regroupent les disciplines placées sous la responsabilité de la Fédération Française d'Équitation (FFE). Les fédérations nationales de 136 pays, dont la FFE, se sont regroupées sous la tutelle de la Fédération Internationale Équestre (FEI), créée en 1921. Elle est l'unique autorité pour l'organisation des concours internationaux.

La lutte contre le dopage dans les compétitions nationales, organisées par la FFE, est placée sous l'autorité de l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD). En revanche, les compétitions internationales suivent le règlement établi par la FEI. Il est à noter que la FEI

n'est pas liée par l'Agence Mondiale Antidopage (AMA), qui n'est impliquée que dans la lutte contre le dopage humain (Bruyas, 2013).

### 3. Classification des substances illégales

Les substances illégales listées par la FEI sont regroupées sous le terme de substances prohibées (FEI, 2020). Toute molécule exogène est prohibée, à l'exception des vaccins et des substances ayant une action antibiotique ou antiparasitaire stricte. Chaque substance active est désignée par son site d'action dans l'organisme : système nerveux, cardiovasculaire, respiratoire, digestif, urinaire, reproducteur, musculosquelettique, hémolympatique, circulation sanguine, système immunitaire, endocrinien, et agents masquant (Bruyas 2013).

Parmi elles, on distingue les substances contrôlées, les substances interdites et les substances spécifiées.

#### *3.1. Substance contrôlée*

Les substances contrôlées peuvent être utilisées sur un cheval sportif malade, après une prescription motivée, avec un arrêt temporaire de l'activité sportive, jusqu'à disparition de ses effets (Bruyas, 2013).

#### *3.2. Substance interdite*

Les substances interdites sont les molécules considérées comme des dopants majeurs : les stéroïdes anabolisants, les facteurs de croissance, les stimulants de l'érythropoïèse, les transporteurs synthétiques d'oxygène, etc. Elles ne doivent jamais être retrouvées dans les fluides des chevaux, même à l'entraînement et sont interdites de prescription, chez les chevaux de course et de sport, tout au long de leur vie (Bruyas, 2013).

### 4. Cas particulier des substances spécifiées

Les substances identifiées comme des substances spécifiées sont des molécules qui peuvent avoir été ingérées par l'animal dans un but autre que celui de l'amélioration de la performance sportive, par exemple *via* un aliment contaminé. D'après la liste des substances prohibées établie par la FEI, elles sont au nombre de vingt-trois en 2021 (annexe 1) (FEI, 2020). La liste est mise à jour chaque année. Les contaminations involontaires avec des plantes

contenant des substances spécifiées sont loin d'être anecdotiques : en 2005, 85% des cas positifs à un contrôle antidopage dans les courses hippiques étaient dus à des erreurs ou des dysfonctionnements, sans volonté de frauder (Battu *et al.*, 2005). Pour une dizaine de ces molécules, les instances internationales des courses ont défini des seuils pour les concentrations maximales admises dans le sang et/ou dans l'urine.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2021, la FEI a intégré au contrôle antidopage le concept d'« atypical findings » (ATF) ou résultats atypiques, dans le règlement sur le dopage et le contrôle des médicaments (FEI, 2020). Les ATF se produisent lorsque lorsqu'une substance est retrouvée dans un échantillon et qu'il faut plus d'enquêtes ou d'exams avant qu'il puisse être traité comme un résultat positif. La source de la ou des substance(s) retrouvée(s) dans l'échantillon doit être déterminée pour considérer le cas comme négatif. Si la source n'est pas établie, le panel ATF, constitué d'un président indépendant, du directeur vétérinaire de la FEI, du directeur juridique de la FEI et du président du groupe de liste de la FEI, traitera l'ATF comme un résultat positif.

Le panel ATF doit prendre en compte plusieurs facteurs lorsqu'il détermine si la source de l'ATF a été établie ou non : la présence d'ATF pour la ou les même(s) substance(s) interdite(s) dans des autres échantillons prélevés lors de l'événement concerné, la présence d'ATF pour la ou les même(s) substance(s) interdite(s) provenant d'autres échantillons prélevés lors d'événements précédents organisés sur le même site et/ou dans la même région, si des échantillons prélevés dans les aliments pour animaux ou dans la litière lors de l'événement concerné sont positifs pour la ou les substance(s) interdite(s) en question, s'il y avait d'autres substances interdites non ATF dans l'échantillon et le niveau de concentration de la ou des substance(s) interdite(s) particulière(s) dans l'échantillon (FEI, 2020).

La liste des substances prohibées considérées comme ATF est mise à jour chaque année. En 2021, elle comprenait :

- toute substance identifiée comme une « substance spécifiée » sur la liste des substances interdites pour les équidés de la FEI (annexe 1) ;
- les substances endogènes ;
- la ractopamine ;
- le zilpatérol (FEI, 2020).

## II. La lutte antidopage en pratique

### 1. Réalisation des contrôles antidopage

#### *1.1. Dans le milieu des courses hippiques*

Tout cheval engagé dans une course ou déclaré partant doit être exempt de substance exogène prohibée, c'est-à-dire qu'aucune substance ne doit être décelable dans ses urines ni dans son sang jusqu'à l'arrivée de la course. Si l'état de santé du cheval nécessite un traitement, le cheval doit être déclaré non partant, et son traitement doit être déclaré et attesté par un certificat vétérinaire (Bruyas, 2013).

En France, pratiquement sur chaque course, des contrôles sont réalisés de manière systématique, par prélèvements sanguin et urinaire. Ainsi, plus de 10% des partants en courses sur une année entière sont testés. Les contrôles peuvent aussi être réalisés à l'improviste, dans les écuries d'entraînement, sur les chevaux déclarés à l'entraînement. Toutes les substances prescrites par un vétérinaire doivent être consignées dans un classeur d'ordonnances tenu à jour, que le vétérinaire agréé par la FNCH peut demander de vérifier. De même, il arrive que certains chevaux sortent de l'entraînement, temporairement. S'ils nécessitent des soins, ils doivent être obligatoirement prescrits par un vétérinaire. Ces chevaux peuvent être contrôlés de la même manière que les chevaux à l'entraînement (Bruyas, 2013).

#### *1.2. Dans le milieu des sports équestres*

Les chevaux ne sont pas contrôlés à l'entraînement. Lors de compétition, les contrôles peuvent être effectués jusqu'à une heure après la dernière remise des prix du concours. La FEI les a rendus systématiques sur les concours les plus prestigieux comme les Jeux Olympiques, les championnats d'Europe et les championnats du Monde. La FEI établit chaque année la liste des événements qui feront l'objet de contrôles. L'accès aux écuries est interdit aux personnes non autorisées et les seuls traitements qui peuvent être réalisés sont ceux prescrits par le vétérinaire de terrain, désigné par le comité d'organisation. Ces traitements sont systématiquement déclarés au vétérinaire officiel du concours qui peut décider du retrait du cheval de la compétition si son état de santé et les substances reçues interfèrent avec sa santé ou sa capacité de performance. Les traitements ont lieu dans des boxes dédiés, afin

d'éviter toute contamination d'un autre cheval compétiteur et présent dans l'écurie (Bruyas, 2013).

Pour les compétitions françaises, ce sont actuellement mille prélèvements annuels qui sont réalisés, à la demande de l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD) (Bruyas, 2013).

## 2. Réalisation des analyses

Les échantillons sont prélevés selon une méthode standardisée pour chaque organisme. Pour chaque cheval testé, le vétérinaire agréé récupère de l'urine par miction spontanée et du sang sur tube hépariné. Il sépare les prélèvements en deux échantillons nommés A et B qui sont placés dans des contenants scellés et anonymes. A réception, l'échantillon A est immédiatement analysé, tandis que le B est conservé par congélation pour les urines, et réfrigération à +4°C pour le sang, dans le cas où il y aurait besoin d'une contre-expertise (FEI, 2016 ; Bruyas, 2013). Pour les courses hippiques et les compétitions nationales, en France, c'est le Laboratoire des Courses Hippiques (LCH), situé à Verrières-Le-Buisson (91), qui analyse les échantillons. Pour les compétitions internationales, la FEI dispose de cinq laboratoires : un laboratoire central, le LGC Limited à Cambridgeshire (Royaume-Uni), et quatre laboratoires de référence en Australie, à Hong-Kong, au Japon et le Laboratoire des Courses Hippiques (LCH) en France, respectivement (FEI, 2021).

Tous les échantillons prélevés sont analysés par chromatographie en phase liquide ou gazeuse et par spectrométrie de masse. Un screening des molécules présentes dans chaque prélèvement est ainsi effectué. Si une molécule anormale est détectée, elle est ensuite recherchée spécifiquement. La concentration des substances à seuil est précisément déterminée, tandis que pour toutes les autres molécules, c'est uniquement leur présence qui suffit à considérer l'échantillon comme positif (Bruyas, 2013).

Dans le cas d'un échantillon négatif, il est conservé selon la procédure du laboratoire puis détruit.

Si un échantillon A est positif sur une course hippique, l'échantillon B est automatiquement analysé par un laboratoire étranger pour contre-expertise. L'anonymat est

ensuite levé, afin qu'une équipe de terrain enquête chez l'entraîneur concerné pour déterminer les causes de la présence de la substance incriminée. Cette enquête permet de différencier les tentatives de tricherie des contaminations accidentelles ou des erreurs involontaires. Les sanctions sont ensuite décidées, en conséquence (Bruyas, 2013).

Lorsqu'un échantillon A revient positif lors d'une compétition FEI, si la substance identifiée est interdite avec une ou plusieurs substances prohibées, ou s'il s'agit d'une substance prohibée dans le cadre des Jeux Olympiques (JO) ou des Jeux Équestres Mondiaux (JEM), l'anonymat est levé avec des sanctions directes provisoires. En revanche, s'il s'agit d'une substance prohibée dans un autre cadre que les JO et les JEM, la personne responsable peut accepter directement la sanction ou demander une contre-expertise, avec la réalisation d'une analyse de l'échantillon B dans un laboratoire différent de l'initial. Si l'échantillon B est négatif, les charges sont abandonnées, sinon, une sanction est prononcée (FEI, 2016).

### 3. Sanctions

Dans tous les milieux, suite à la positivité d'un échantillon, le cheval est systématiquement déclassé, ses prix sont restitués et un bulletin officiel d'information est publié en mentionnant la structure concernée. Dans le milieu des courses, l'entraîneur s'expose généralement à entre 800 et 15000€ d'amende et à une suspension temporaire ou définitive de sa licence. Si la substance retrouvée est une substance interdite, une suspension de six mois à deux ans est prononcée.

Les sanctions dans le cadre du sport équestre français sont prévues par la loi. Elles peuvent impliquer un avertissement ou une suspension de licence de deux ans au minimum, et le cheval est suspendu jusqu'à ce qu'il soit testé avant de pouvoir l'engager pour attester de l'absence de substance prohibée, aux frais de la personne responsable. Une amende allant jusqu'à 45000€ peut être prononcée.

Les sanctions établies par la FEI sont le règlement des frais de procédure juridique, pouvant aller jusqu'à 15000 CHF et une suspension des compétitions internationales pendant maximum deux ans, avec alourdissement des peines en cas de récidive (Bruyas, 2013).

## Partie II : Les substances naturelles prohibées dans le contrôle antidopage du cheval

Chaque année, la FEI met à jour la liste des substances prohibées dans le contrôle antidopage. En 2021, année sur laquelle nous nous sommes basé pour établir notre base de travail, le nombre de substances naturelles prohibées, connues sous le terme de substances spécifiées établies par la FEI, était de vingt-trois (annexe 1) (FEI, 2020). Elles sont réparties en dix familles, issues de différentes plantes et avec différentes propriétés qui sont décrites ci-dessous.

Les données disponibles pour chaque molécule ont été rassemblées dans ce travail et regroupent les caractéristiques physicochimiques de chaque substance spécifiée, par quel végétal elles sont synthétisées et leur voie de biosynthèse, ainsi que leur mécanisme d'action, leur pharmacocinétique et la valeur seuil établie, si elle existe.

## I. Les alcaloïdes d'ergot : ergométrine et ergotamine

Les alcaloïdes d'ergot sont connus dans la médecine humaine et vétérinaire pour être à l'origine d'une intoxication à l'ergovaline nommée ergotisme, qui sévit lorsque les récoltes de céréales sont contaminées par l'ergot de seigle, mais aussi pour leurs propriétés pharmacologiques vasoconstrictrices.

### 1. Caractéristiques physico-chimiques des alcaloïdes d'ergot

Les alcaloïdes d'ergot sont des mycotoxines produites par des espèces du genre *Claviceps*. Cette classe d'alcaloïdes est construite à partir de l'ergoline, un composé tétracyclique et se divise en quatre branches : les alcaloïdes claviniques, les dérivés simples d'acide lysergique, les alcaloïdes d'ergopeptine et les alcaloïdes d'ergopeptame (figure 1). L'ergométrine et l'ergotamine sont les substances interdites appartenant aux alcaloïdes d'ergot et définies comme substances spécifiées par la FEI (FEI, 2020). Elles sont toutes deux dérivées du LSD (EFSA, 2017).

Les alcaloïdes d'ergot sont solubles dans les solvants organiques, ainsi que dans l'eau. Ils sont chargés positivement à pH faible, et non chargés à pH neutre ou basique. L'ergotamine est assez lipophile, ce qui lui permet de traverser la barrière hémato-encéphalique par comparaison avec l'ergométrine pour laquelle un transporteur actif a été identifié pour traverser la BHM (EFSA, 2012).

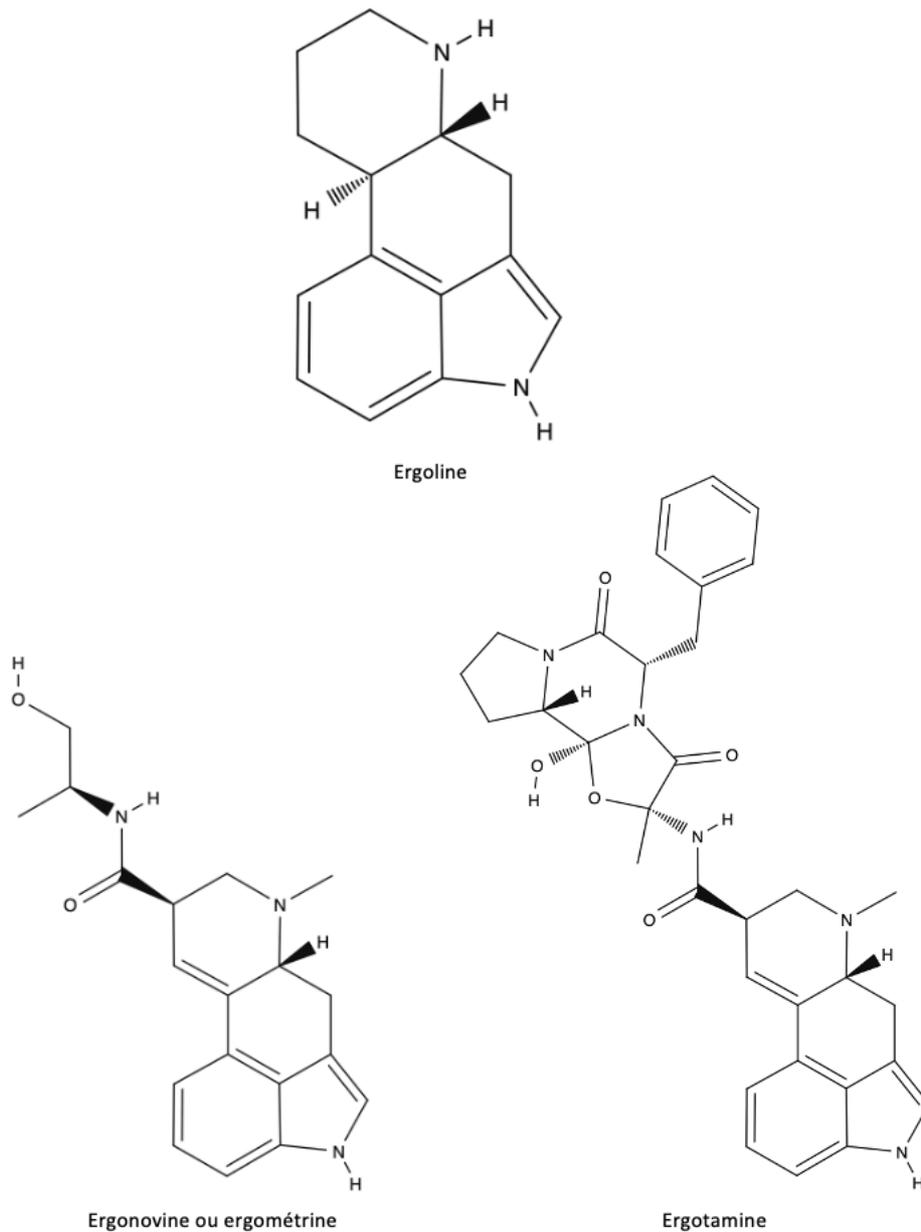


Figure 1 : Structures chimiques de l'ergoline, l'ergométrine et l'ergotamine

## 2. Synthèse endogène des alcaloïdes d'ergot chez les champignons

### 2.1. Les alcaloïdes d'ergot dans le genre *Claviceps*

Les ascomycètes du genre *Claviceps* sont des parasites des Poacées. Les hyphes du parasite, des filaments du mycélium, envahissent l'ovule de l'hôte et colonisent l'ovaire. Trois à quatre semaines l'infestation, le champignon macroscopique devient visible au niveau de

l'épi, en protrusion hors de l'épi sous forme de sclérote d'ergot, ce qui signe la phase finale de la parasitose (figure 2) (EFSA, 2012).



Figure 2 : Sclérote d'ergot sur un épi de seigle (par Jacquin, 2008)

Il existe seize espèces de *Claviceps*, qui sont principalement originaires des régions tropicales, et ont colonisé les graminées de la sous-famille des *Panicoideae*. Seules *Claviceps purpurea*, dans les régions tempérées, et *Claviceps phalaridis*, en Australie, sont des parasites des végétaux de la sous-famille des *Pooideae*. Les hôtes principaux de *Claviceps purpurea* sont le seigle (*Secale cereale*) et le triticales (*x Tritico-secale*), croisement du blé et du seigle et, dans une moindre mesure, le blé (*Triticum spp.*) (EFSA, 2012).

*Claviceps purpurea* est à l'origine de plusieurs alcaloïdes d'ergot, dont l'ergotamine et l'ergométrine. L'autorité européenne pour la sécurité alimentaire ou European Food Safety Agency (EFSA) a mesuré les concentrations en alcaloïdes de différents échantillons de seigle et de triticales venant d'Allemagne en 2007 et 2008. Dans les sclérotés de seigle, les concentrations en ergométrine ont varié entre 6,2 mg/kg et 168,1 mg/kg. Pour les sclérotés du triticales, elles étaient comprises entre 35,8 mg/kg et 406,4 mg/kg (EFSA, 2012). Les teneurs

en alcaloïdes des végétaux varient aussi avec la température, l'hygrométrie, la quantité d'intrants et le taux de dioxyde de carbone atmosphérique (Guerre, 2015).

## 2.2. Les alcaloïdes d'ergot dans le genre *Neotyphodium* spp.

Certaines espèces de *Pooideae* appartenant au genre *Festuca* peuvent être infestées par l'endophyte microscopique *Neotyphodium coenophialum*. En Amérique du Nord, plus de 90% des pâturages de fétuque élevée contiennent des plantes infectées par *Neotyphodium coenophialum*. La fétuque élevée (*Festuca arundinacea*) est d'une grande importance en tant qu'herbe fourragère dans plusieurs États des États-Unis (figure 3) (EFSA, 2012). C'est une graminée vivace originaire d'Europe et d'Afrique du Nord qui a été introduite en Amérique du Nord et du Sud. Les pousses de fétuque élevée produisent des tiges creuses composées de nœuds et d'entre-nœuds distincts appelés collectivement le chaume. Les chaumes sont généralement dressés, robustes, lisses et mesurent jusqu'à 2 m de hauteur. La base de la tige est généralement rougeâtre. Les feuilles mesurent de 3 à 12 mm de large et 10 à 60 cm de



Figure 3: Plant de fétuque élevée (*Festuca arundinacea*) (par Daderot, 2010)

long. Elles sont fortement striées sur la face supérieure et brillantes sur la face inférieure. Les feuilles se rétrécissent jusqu'à la pointe et les marges sont rugueuses et coupantes au toucher. L'inflorescence ramifiée est une panicule jusqu'à 50 cm de long, dont les rameaux courts portent plusieurs épillets pédicellés. Les épillets sont elliptiques à oblongs, 10 à 19 mm de long. Chaque épillet présente 3 à 10 fleurons, dont seulement environ la moitié produisent des graines. Les graines de fétuque élevée mesurent de 6 à 10 mm de long et de 0,04 à 1 à 1,5 mm de large en leur milieu (Hannaway *et al.*, 1999).

Aux États-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande, de nombreux cultivars de ray-grass vivace (*Lolium perenne*), de fétuque élevée (*Festuca arundinacea*) et de dactyle (*Dactylis glomerata*) cultivés pour le gazon et le fourrage, économiquement importants, sont infectés par *Neotyphodium lolii*. Le ray-grass vivace (*Lolium perenne*), également appelé ray-grass anglais, est une graminée vivace originaire d'Europe, d'Asie tempérée et d'Afrique du Nord (figure 4). Il est largement répandu dans le monde, y compris en Amérique du Nord et du Sud, en Europe, en Nouvelle-Zélande et en Australie. Les tiges sont constituées de nœuds et d'entre-nœuds, chaque nœud portant une feuille. Les chaumes mesurent de 30 à 100 cm de



Figure 4 : Plant de raygrass anglais (*Lolium perenne*) (par Rasbak, 2007)

haut selon la variété, l'humidité et les conditions climatiques locales. La base de la tige est généralement rougeâtre. Les feuilles du ray-grass vivace sont repliées dans le bourgeon, et les limbes des feuilles mesurent 2 à 6 mm de large et 5 à 15 cm de long, de couleur vert clair. Ils sont fortement striés sur la face supérieure. Les surfaces inférieures sont lisses, brillantes et glabres. Les marges des feuilles sont légèrement rugueuses au toucher. L'inflorescence est un épi de 5 à 30 cm de long. Il a 5 à 40 épillets disposés alternativement attachés sur le bord directement à l'axe central. Les épillets contiennent 3 à 10 fleurons. Les graines de ray-grass vivace mesurent de 5 à 8 mm de long et la largeur au milieu est de 1 à 1,5 mm (Welch, 1999).

### 2.3. Les alcaloïdes d'ergot dans le genre *Periglandula*

En 2011, un nouveau genre d'endophytes producteurs d'alcaloïdes d'ergot a été découvert, le genre *Periglandula* (EFSA, 2012). Il est produit par le genre *Ipomoea*, qui appartient à la famille des *Convolvulaceae*. Ce sont des herbacées vivaces grimpantes, avec une aire de répartition mondiale (EFSA, 2012 ; Steiner *et al.*, 2011). Les espèces *Ipomoea muelleri*, *Ipomoea corymbosa* et *Ipomoea violacea* contiennent de l'ergométrine, tout comme *Ipomoea tricolor* qui contient aussi de l'ergotamine. Ces espèces ont des feuilles en forme de cœur et des fleurs en forme d'entonnoir, comme les liserons, qui regroupent des plantes qui appartiennent à la même famille (Meira *et al.*, 2012).

## 3. Biosynthèse

L'acide aminé à l'origine de tous les alcaloïdes d'ergot est le L-tryptophane (figure 5). Il subit une prénylation en C4 grâce au diméthylallyl diphosphate, donneur d'un groupe prényl, ce qui forme le 4-diméthylallyl tryptophane. Grâce à une N-méthyltransférase, il est catalysé en diméthylallyl-L-abrine. Les étapes de sa conversion en chanoclavine ne sont pas encore totalement élucidées, mais on suppose la formation de deux intermédiaires par décarboxylation et double oxydation de la diméthylallyl-L-abrine. La molécule suivante est l'aldéhyde de chanoclavine, qui est formée grâce à une déshydrogénation du groupe alcool terminal (Gerhards *et al.*, 2014).

A ce stade, la biosynthèse diffère selon l'espèce d'endophyte. Chez *Claviceps purpurea*, c'est l'agroclavine qui est synthétisée ensuite grâce à un catalyseur spécifique, ce qui aboutit à la branche de synthèse de l'acide lysergique et ses dérivés. Les enzymes du cytochrome P-

450 catalysent la formation d'élymoclavine, puis d'acide paspalique. Il est ensuite converti en acide lysergique par la catalyse d'une isomérase ou spontanément, comme cela a été observé *in vitro* (Rozman *et al.*, 1989). L'ergométrine est un dérivé simple direct de l'acide lysergique

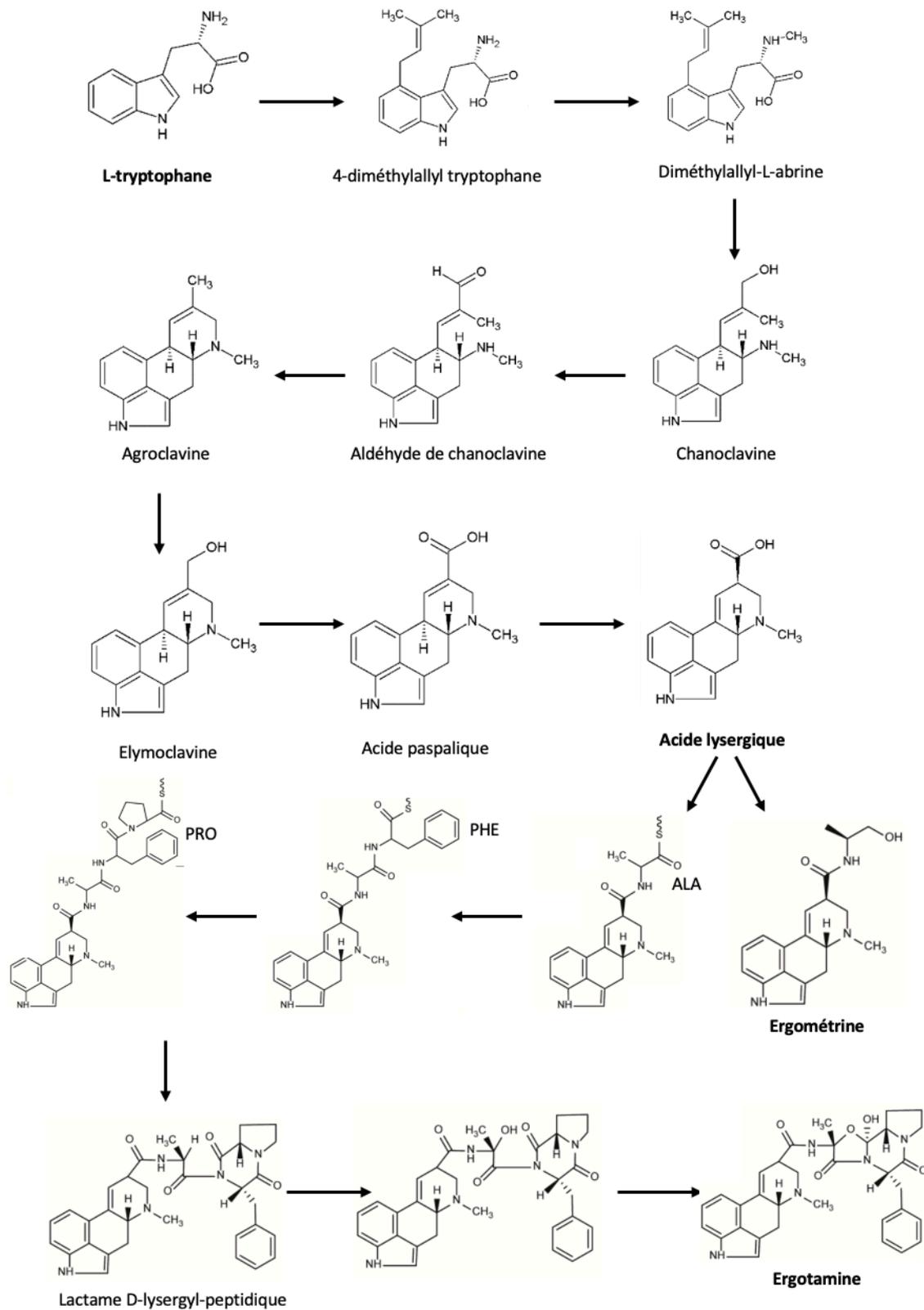


Figure 5 : Voie de biosynthèse de l'ergométrine et l'ergotamine chez *Claviceps purpurea* (d'après Gerhards *et al.*, 2014)

et est synthétisée par sa condensation avec l'alanine, suivie d'une réduction (Gerhards *et al.*, 2014).

Le processus final de la synthèse de l'ergotamine chez *Claviceps purpurea* implique l'attachement d'une chaîne tripeptide composée d'alanine, de phénylalanine et de proline, sur l'acide lysergique activé. Cette chaîne va former une structure bicyclique qui comprend un cycle lactame et un cycle oxazolidinone, le lactame D-lysergyl-tripeptidique. Il est oxydé, puis une cyclisation spontanée aboutit à l'ergotamine (figure 5) (Gerhards *et al.*, 2014).

#### 4. Pharmacologie des alcaloïdes d'ergot

L'ergotamine est un agoniste des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, des récepteurs 5-HT (en particulier 5-HT<sub>1B/1D</sub>) et des récepteurs D<sub>2</sub> à la dopamine. Elle présente une activité vasoconstrictrice, en particulier sur les artères coronaires de gros diamètre (artères coronaires, temporales et pulmonaires), ce qui peut engendrer une augmentation de la pression artérielle à des doses thérapeutiques. Chez l'homme, elle a été utilisée comme antimigraineux pendant longtemps, mais son utilisation est anecdotique aujourd'hui en raison des risques de toxicité liés à un surdosage (Tfelt-Hansen, 2000 ; Tfelt-Hansen et Koehler, 2008).

L'ergométrine présente un effet vasoconstricteur sur les artères coronaires en se fixant sur les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> à la sérotonine chez l'homme. De plus, elle a longtemps été utilisée en obstétrique, dans la gestion des hémorragies péripartum, car elle augmente les contractions utérines. Les mécanismes sous-jacents restent flous. L'ergométrine imite les effets comportementaux de la dopamine chez le rat lorsqu'elle est administrée de manière centrale. Elle se lie aux récepteurs de la dopamine D<sub>2</sub>, où elle agit comme un agoniste (Furman, 2018).

#### 5. Pharmacocinétique des alcaloïdes d'ergot

L'absorption de l'ergotamine a été étudiée chez l'homme. Sa biodisponibilité par voie orale quasiment nulle, elle a été de 2,1% après administration à concentration constante à 0,1 ng/mL pendant dix heures (Ibraheem *et al.*, 1983). Sa faible biodisponibilité par voie orale est due à un métabolisme de premier passage par le foie. Par conséquent, la quantité

d'ergotamine vraie atteignant la circulation systémique est très faible. Cependant, plusieurs de ses métabolites présentent une activité pharmacologique, et sont retrouvés à des concentrations importantes, voire supérieures à la dose d'ergotamine administrée initialement (Silberstein et McCrory, 2003). Sa distribution est large et se répartit entre le foie et les poumons, et dans une moindre mesure dans les reins, le cœur, et le cerveau. L'ergotamine et ses métabolites subissent rapidement un métabolisme hépatique de premier passage. Ils sont éliminés à plus de 90% par voie biliaire et excrétés par les fèces (Silberstein et McCrory, 2003). La part excrétée dans les urines est très réduite et prouvée uniquement chez l'homme (Aellig et Nüesch, 1977).

Chez l'homme, la pharmacocinétique de l'ergométrine a été étudiée par De Groot *et al.* en 1994. Le profil pharmacocinétique a été décrit par un modèle à deux compartiments. Dans cette étude, la biodisponibilité par voie orale déterminée était de 75%, mais présentait de fortes variations interindividuelles, avec des valeurs comprises entre 34 et 117%. Le temps de demi-vie était d'environ deux heures (De Groot *et al.*, 1994 ; Furman, 2018).

#### 6. Valeur seuil des alcaloïdes d'ergot

A ce jour, aucune valeur seuil n'a été publiée, chez le cheval. L'ergométrine et l'ergotamine sont des substances interdites, d'après la FEI (FEI, 2020). La dose létale médiane (LD<sub>50</sub>) de l'ergométrine chez le rat est de 671 mg/kg, pour l'ergotamine elle est de 1300 mg/kg (EFSA 2012).

## II. Les alcaloïdes tricycliques : colchicine et démécolcine

Les alcaloïdes tricycliques sont des molécules présentant trois cycles joints. Parmi ces molécules, la colchicine est connue depuis l'Antiquité. Elle était utilisée initialement dans le traitement des rhumatismes et de la goutte, et elle est largement étudiée aujourd'hui pour ses propriétés antimitotiques, potentiellement utiles dans la recherche contre le cancer.

#### 1. Caractéristiques physico-chimiques des alcaloïdes tricycliques

La colchicine et la démécolcine (figure 6) sont des alcaloïdes tricycliques : le cycle A est un cycle triméthoxyphényl, le cycle B est composé de sept carbones, et le cycle C est le

cycle tropolonique. Le nom UICPA de la colchicine est (S)-N-(5,6,7,9-tétrahydro-1,2,3,10-tétraméthoxy-9-oxobenzo(a)heptalen-7-yl) acétamide et sa formule chimique est  $C_{22}H_{25}NO_6$  (Paul *et al.*, 2013). La structure de la démécoldine, aussi connue sous le nom de colcémide, diffère de la colchicine par le remplacement du groupement acétyle sur l'amine, par un groupement méthyle. Son nom UIPAC est (S)-1,2,3,10-tétraméthoxy-7-méthylamino-6,7-dihydro-5H-benzo[a]heptalen-9-one, et sa formule chimique est  $C_{21}H_{25}NO_5$ .

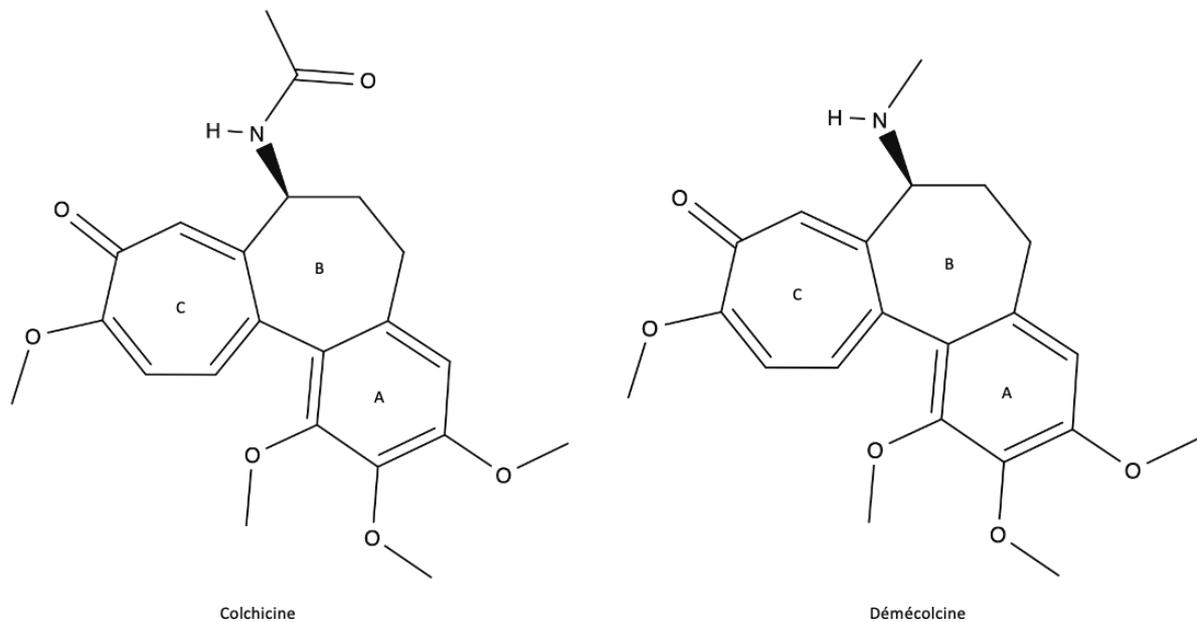


Figure 6 : Structures chimiques de la colchicine et de la démécoldine  
 cycle A : cycle triméthoxyphényl ; cycle B : cycle à sept carbones ; cycle C : cycle tropolonique.

## 2. Synthèse endogène des alcaloïdes tricycliques chez les plantes

La production de colchicine et de dérivés de la colchicine est restreinte à la famille des Colchicacées. C'est un marqueur spécifique de l'appartenance à cette famille (Vinnersten et Larsson, 2010). On les retrouve dans toutes les régions tempérées à tropicales, principalement en Europe, Asie, Afrique, et Australie. Ce sont des plantes vivaces avec un bulbe ou un rhizome souterrain, qui peut survivre pendant plusieurs années. Les feuilles sont sessiles, en paires et alternées, avec des nervures parallèles. Les fleurs sont axillaires, uniques ou multiples. Chaque fleur possède six tépales, libres ou soudées à leur base, et forment parfois un long tube comme dans le genre *Colchicum* ou *Wurmbea* (figure 7) (Nordenstam, 1998).



Figure 7 : Plant de colchique d'Automne (*Colchicum autumnale*) (par Stemonitis, 2004)

### 3. Biosynthèse végétale des alcaloïdes tricycliques

La colchicine est une phénéthylisoquinoline, et comme toutes les molécules dérivées, son précurseur initial est la L-tyrosine (figure 8). Elle est hydroxylée en L-DOPA ou 3,4-dihydroxyphénylalanine puis décarboxylée en dopamine, à partir de laquelle est obtenue l'autumnaline (Paul *et al.*, 2013 ; Liu *et al.*, 2020). Un couplage oxydatif permet la formation de l'isoandrocymbine, qui est ensuite O-méthylée puis oxydée deux fois (Maier et Zenk, 1997). Le cycle cyclopropane est ensuite clivé pour former le cycle tropolone de la N-formyldémécolcine. Cette dernière est hydrolysée en démécolcine qui subit une déméthylation oxydative qui génère la déacétylcolchicine. Enfin, l'addition d'acétyl-coenzyme A aboutit à la colchicine (Herbert, 1975).

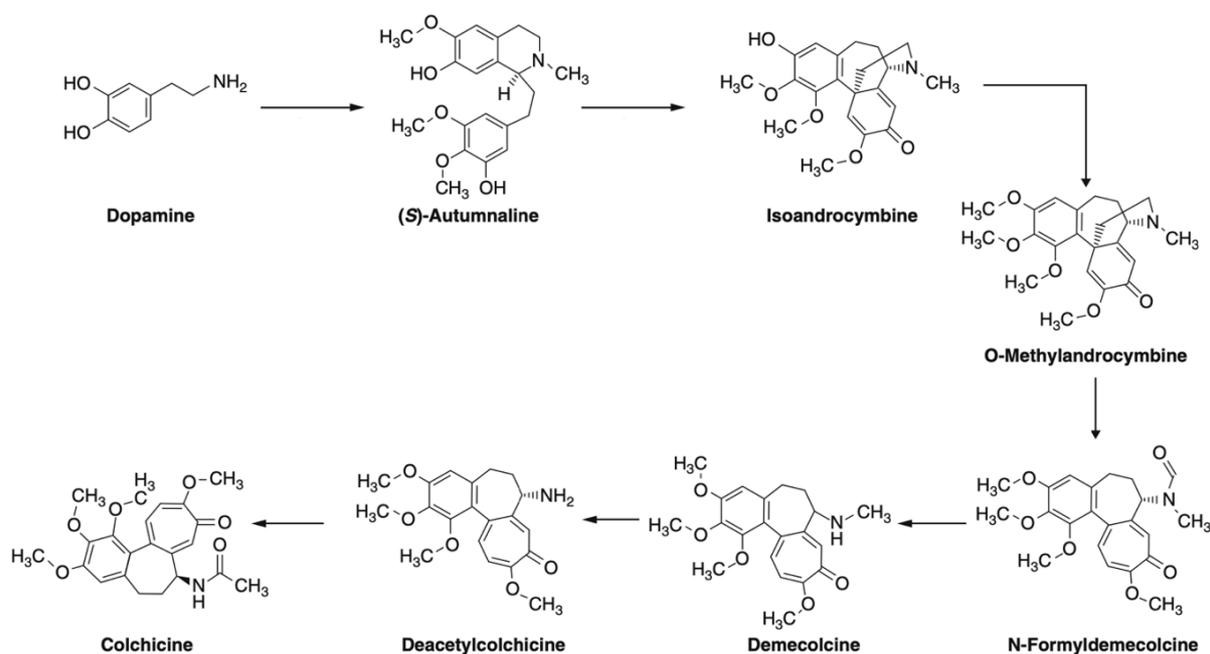


Figure 8 : Biosynthèse de la démécoldcine et de la colchicine à partir de la dopamine (d'après Paul et al., 2013)

#### 4. Pharmacologie des alcaloïdes tricycliques

L'action de la colchicine et de la démécoldcine est dirigée vers les microtubules, qui composent le cytosquelette. Les microtubules sont des polymères de protéines, composés de tubuline  $\alpha$  et  $\beta$ . Deux unités de tubuline  $\alpha$  et  $\beta$  se lient pour former des hétérodimères de tubuline : c'est la phase de nucléation, qui constitue l'unité de base du microtubule. Ces hétérodimères s'assemblent lors de la phase d'élongation pour former treize protofilaments qui s'arrangent ensuite en un cylindre : le microtubule. Le microtubule est une structure dynamique, qui s'allonge et se raccourcit par polymérisation-dépolymérisation, utilisée dans le transport des composants de la cellule, son développement et sa forme. La colchicine inhibe la polymérisation des microtubules en se fixant à un hétérodimère libre de tubuline (Jordan et Wilson, 2004). A faible concentration, la colchicine arrête la croissance du microtubule, tandis qu'à des concentrations plus élevées, elle active sa dépolymérisation (Leung *et al.*, 2015). La colchicine agit donc au sein de toutes les cellules et, en particulier, les leucocytes : elle diminue leur chimiotaxie, qui permet leur migration vers un processus inflammatoire (Ben-Chetrit et Levy, 1998), ainsi que leur capacité d'adhésion et de production de cytokines (Niel et Scherrmann, 2006). Le mécanisme d'action de la démécoldcine est le même, à la

différence que son affinité pour la tubuline est dix fois plus élevée que celle de la colchicine, car la tubuline possède deux sites de liaison, dont un qui se lie uniquement à la démécolcine, tandis que les deux molécules sont des inhibiteurs compétitifs du deuxième site (Ray *et al.*, 1984).

## 5. Pharmacocinétique des alcaloïdes tricycliques

La pharmacocinétique de la colchicine et de la démécolcine n'a pas été étudiée, chez le cheval. Chez l'homme, la colchicine est rapidement absorbée par le jéjunum et l'iléum, et la biodisponibilité par voie orale est de l'ordre de 24 à 88%. Le pic de concentration plasmatique est atteint entre trente minutes et une heure trente après ingestion, avec une grande variabilité interindividuelle (Niel et Scherrmann, 2006). Le volume de distribution de la colchicine est compris entre 7 et 10 L/kg, ce qui est largement supérieur au compartiment extracellulaire, elle est donc distribuée largement à tous les tissus. Ses effets sur les leucocytes mettent entre 24 et 48 h à apparaître (Niel et Scherrmann, 2006).

L'excrétion est majoritairement biliaire et très variable selon l'espèce : une étude a montré que deux heures après injection intraveineuse, l'excrétion biliaire était de 68% chez le rat, 32% chez le hamster, 20% chez le chien et 16% chez le hamster (Hunter, Klaassen 1975). De plus, la colchicine subit un cycle entérohépatique, qui conduit à un pic de concentration plasmatique secondaire. Enfin, en fonction de l'espèce, le rein est responsable d'entre 5 et 20% de la clairance totale de la colchicine et l'excrétion urinaire a lieu à la fois lors la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire. Le temps de demi-vie d'élimination a été estimé entre 14 et 30 h, chez l'homme (Niel et Scherrmann, 2006).

## 6. Valeur seuil des alcaloïdes tricycliques

A ce jour, aucune valeur seuil n'a été proposée pour la colchicine et la démécolcine, chez le cheval. La colchicine et la démécolcine font partie des substances interdites par la FEI (FEI, 2020). La colchicine est utilisée chez le cheval comme traitement de l'hépatite chronique par voie orale, à 0,01 mg/kg. Il a été rapporté un cas d'intoxication à la colchicine pour une dose de 0,03 mg/kg (Peek *et al.*, 2007).

### III. Les alcaloïdes tropaniques : atropine, scopolamine et hyoscyamine

Les alcaloïdes tropaniques sont divisés en trois groupes : ceux issus des Solanacées, comme l'atropine, la scopolamine et la hyoscyamine, ceux issus de la coca, comme la cocaïne, et le groupe des calystégines, qui sont des alcaloïdes de nortropane polyhydroxylés. Malgré leur similarité structurale, ils présentent des effets pharmacologiques très variés.

#### 1. Caractéristiques physico-chimiques des alcaloïdes tropaniques

L'atropine, la (-)-scopolamine ou (-)-hyoscine et la (-)-hyoscyamine sont des alcaloïdes tropaniques, des esters de 3 $\alpha$ -tropanole dérivés du tropane, isolés initialement des Solanacées (figure 7). La (-)-hyoscyamine (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>) et la (-)-scopolamine (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>) sont les énantiomères existant à l'état naturel, contrairement aux (+)-énantiomères (figure 9). La (-)-hyoscyamine n'est pas stable et est rapidement racémisée en atropine, qui est le mélange

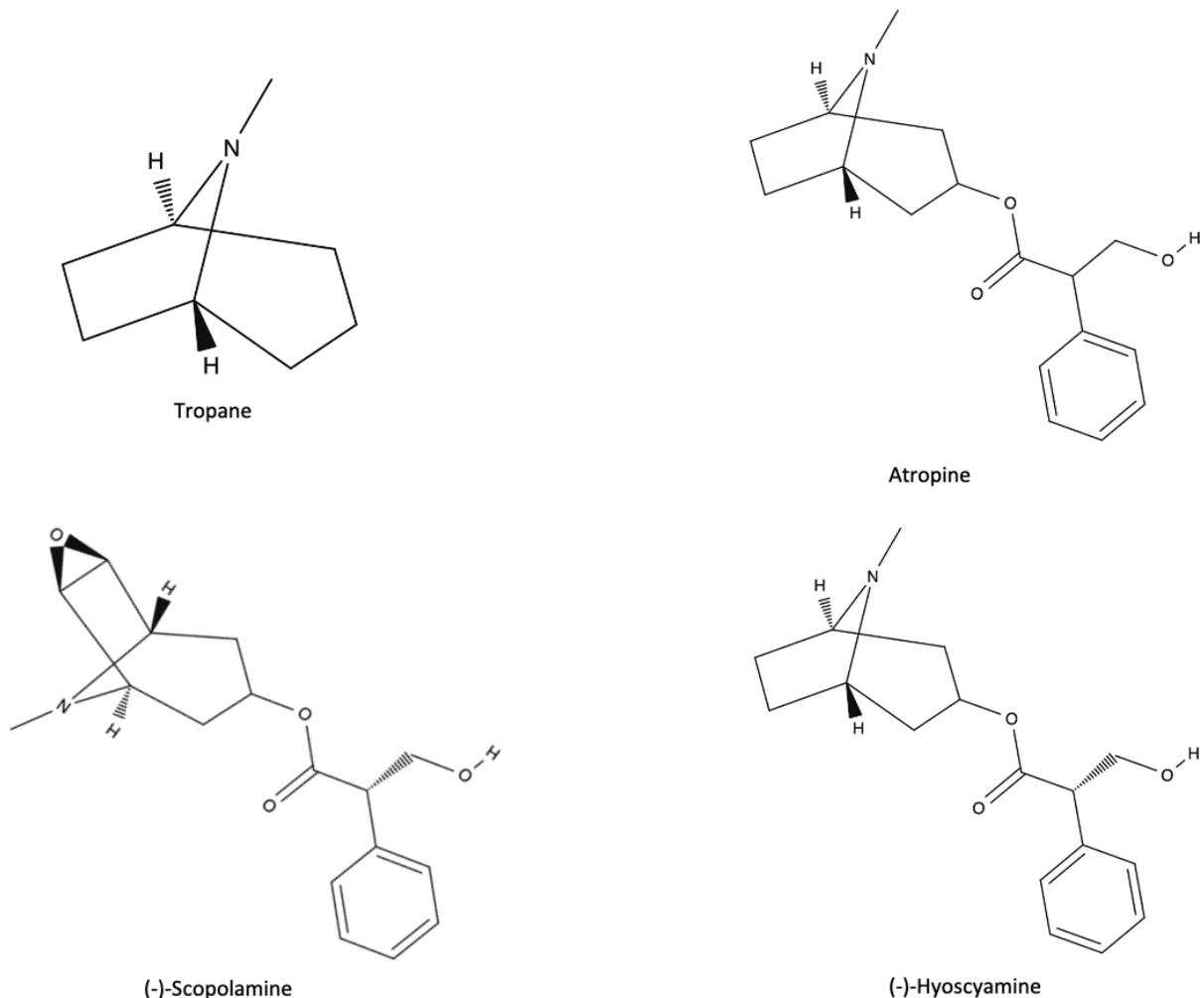


Figure 9 : Structures chimiques du tropane, de la (-)-scopolamine, de la (-)-hyoscyamine et de l'atropine

racémique entre la (-)-hyoscyamine et la (+)-hyoscyamine (figure 7) (Kohnen-Johannsen et Kayser, 2019).

La hyoscyamine et la scopolamine sont chimiquement instables dans les solvants polaires à cause de leur fonction ester (Chain (CONTAM), 2013).

## 2. Synthèse endogène des alcaloïdes tropaniques chez les plantes

### 2.1. Les alcaloïdes tropaniques dans la famille des Solanacées

Dans cette famille, la biosynthèse des alcaloïdes tropaniques a lieu dans les racines, et ils sont ensuite transportés vers les parties aériennes, probablement par le xylème, où ils sont stockés (Kohnen-Johannsen et Kayser, 2019). Les végétaux contenant des alcaloïdes tropaniques ne sont pas attrayants pour les animaux, car ils ont un goût désagréable. Ces derniers essaient donc de les éviter autant que possible (Chain (CONTAM), 2013). Dans cette famille, on distingue plusieurs tribus dont les espèces contiennent les alcaloïdes tropaniques d'intérêt (Hunziker, 1979).

#### 2.1.1. Caractéristiques de la tribu des *Daturae*

Dans cette tribu, on distingue principalement les genres *Datura* et *Brugmansia*, qui ont été historiquement difficiles à différencier.

Le *Datura* est distribué mondialement dans les régions chaudes, et il est considéré comme une mauvaise herbe dans les cultures céréalières (figure 10). C'est une herbacée recouverte de trichomes, qui mesure jusqu'à 1,5 m de haut, avec une fleur dressée en forme d'entonnoir (Preissel *et al.*, 2000). Ses parties aériennes contiennent de la scopolamine en petite quantité (entre 20 et 4530 mg/kg<sub>MS</sub> selon les espèces), l'alcaloïde majeur est la hyoscyamine (jusqu'à 5910 mg/kg<sub>MS</sub>).

Le genre *Brugmansia* est originaire d'Amérique du Sud et comprend huit espèces. Ce sont des grands arbustes qui peuvent atteindre 11 m de haut. Les feuilles sont disposées en alternance le long des tiges et mesurent de 10 à 30 cm de long et de 4 à 18 cm de diamètre, avec une marge entière ou grossièrement dentée. Elles sont souvent recouvertes de fins poils. Les fleurs sont pendantes, en forme de trompette, de 14 à 50 cm de long et de 10 à 35 cm de

diamètre, de couleur blanche, jaune, rose, orange, verte ou rouge. La couleur des fleurs varient souvent selon le stade de maturité ou la température (Preissel *et al.*, 2000). Il est d'importance capitale pour les cultes religieux et sociaux des civilisations andéennes et contient dans ses parties aériennes de la scopolamine et de la hyoscyamine (Griffin et Lin, 2000).



Figure 10 : Plant de *Datura stramonium* (par Brewer, 2014)

### 2.1.2. Caractéristiques de la tribu des *Solandreae*

Le genre *Solandra* est composé de douze espèces endémiques de l'Amérique du Sud, Cuba et la Jamaïque, et contient de l'atropine (Griffin et Lin, 2000). C'est une plante ligneuse, grimpante qui mesure jusqu'à 12 m de haut, avec des fleurs larges, jaunes ou blanches, en forme de trompette (Knight, 2014).

### 2.1.3. Caractéristiques de la tribu des *Solaneae*

L'espèce la plus populaire de cette tribu est *Atropa belladonna*, qui est connue depuis plusieurs siècles pour ses propriétés pharmacologiques (figure 11). C'est une herbacée ramifiée de 2 m de haut au maximum. Les feuilles sont alternées et simples. Les fleurs ont cinq lobes en forme de cloche, violacées (Lee, 2007). Son alcaloïde principal est la hyoscyamine

(entre 500 et 10000 mg/kg<sub>MS</sub>) mais elle contient aussi de la scopolamine en quantité moindre (jusqu'à 900 mg/kg) (EFSA, 2013).



Figure 11 : Plant de belladonne (*Atropa belladonna*) (par Tom Oates, 2007)

On retrouve de la scopolamine et de la hyoscyamine dans la mandragore ou *Mandagora spp.* C'est une herbacée dont la tige est absente, ou quasiment absente. Les feuilles sont disposées en rosette à la base de la plante. Les pétales et les sépales sont joints à la base, en forme de cloche lobée (Tutin, 2010).

Le genre *Latua spp.*, endémique du Chili, contient de la hyoscyamine en faible quantité (Griffin, Lin 2000; Hunziker 2001).

#### 2.1.4. Caractéristiques de la tribu des *Hyoscyameae*

Comme son nom l'indique, cette tribu, composée des genres *Scopolia*, *Hyoscyamus*, *Physochlaina* et *Przewalskia*, contient de la hyoscyamine en majorité, mais aussi de la scopolamine (Griffin et Lin, 2000). L'espèce *Hyoscyamus muticus* peut produire jusqu'à 30950 mg/kg<sub>MS</sub> de hyoscyamine et 7070 mg/kg<sub>MS</sub> de scopolamine, dans toute la plante (EFSA, 2013).

C'est une herbacée d'origine sub-saharienne, d'environ 60 cm de haut, très ramifiée. Les tiges sont jaunâtres, cylindriques, creuses et sillonnées longitudinalement. Les feuilles sont vert pâle et cassantes, charnues, jusqu'à 15 cm de long, ovales-lancéolées. Le limbe a deux ou trois grandes dents de chaque côté. Les feuilles supérieures sont sessiles, et plus lancéolées. Les fleurs sont présentes aux extrémités des tiges. La corolle est pourpre foncé avec des stries jaunâtres et cinq lobes inégaux (Nassar *et al.*, 2016).

### 2.2. Les alcaloïdes tropaniques dans la famille des Cestroidées

Cette famille est composée de trois tribus, mais seuls les végétaux de la tribu *Anthocerideae* contiennent les molécules d'intérêt. Dans les sept genres qui la composent, *Duboisia*, *Anthocercis*, *Cyphantera*, *Anthotroche*, *Symonanthus*, *Grammolosen* et *Crenidium*, on retrouve de la hyoscyamine et de la scopolamine. Toutes ces plantes font partie de la flore endémique d'Australie (Griffin et Lin, 2000).

### 2.3. Les alcaloïdes tropaniques dans la famille des Lyciées

Cette famille est composée des genres *Grabowskia*, *Lycium* et *Phrodus*. Le genre *Lycium* est le seul qui produit des alcaloïdes tropaniques. Il a été montré que les fruits de *Lycium barbarum*, les baies de goji, contenaient des traces d'atropine, de 19 ppb au plus, dans les échantillons étudiés. Les baies de goji sont originaires d'Asie. Ce sont des baies rondes, rouge orangé d'environ 2 cm de diamètre, consommées en Chine depuis plusieurs millénaires. (Potterat, 2010 ; Kulczyński et Gramza-Michałowska, 2016).

## 3. Biosynthèse des alcaloïdes tropaniques

Les précurseurs de la biosynthèse des alcaloïdes tropaniques sont les acides aminés L-ornithine, formée à partir du glutamate (figure 12). L'ornithine est décarboxylée puis hydrolysée pour former la putrescine. La PMT (putrescine *N*-méthyltransférase) catalyse la méthylation de la putrescine en *N*-méthylputrescine, qui, spontanément, forme un cycle qui aboutit au cation *N*-méthylpyrrolinium. En 2018, Bedewitz *et al.* ont élucidé la suite de la biosynthèse de la hyoscyamine et de la scopolamine chez *Atropa belladonna*. Le cation *N*-méthylpyrrolinium est catalysé en acide 4-(1-méthyl-2-pyrrolidinyl)-3-oxobutanoïque, transformé ensuite en tropinone grâce au cytochrome P450. La tropinone est réduite en

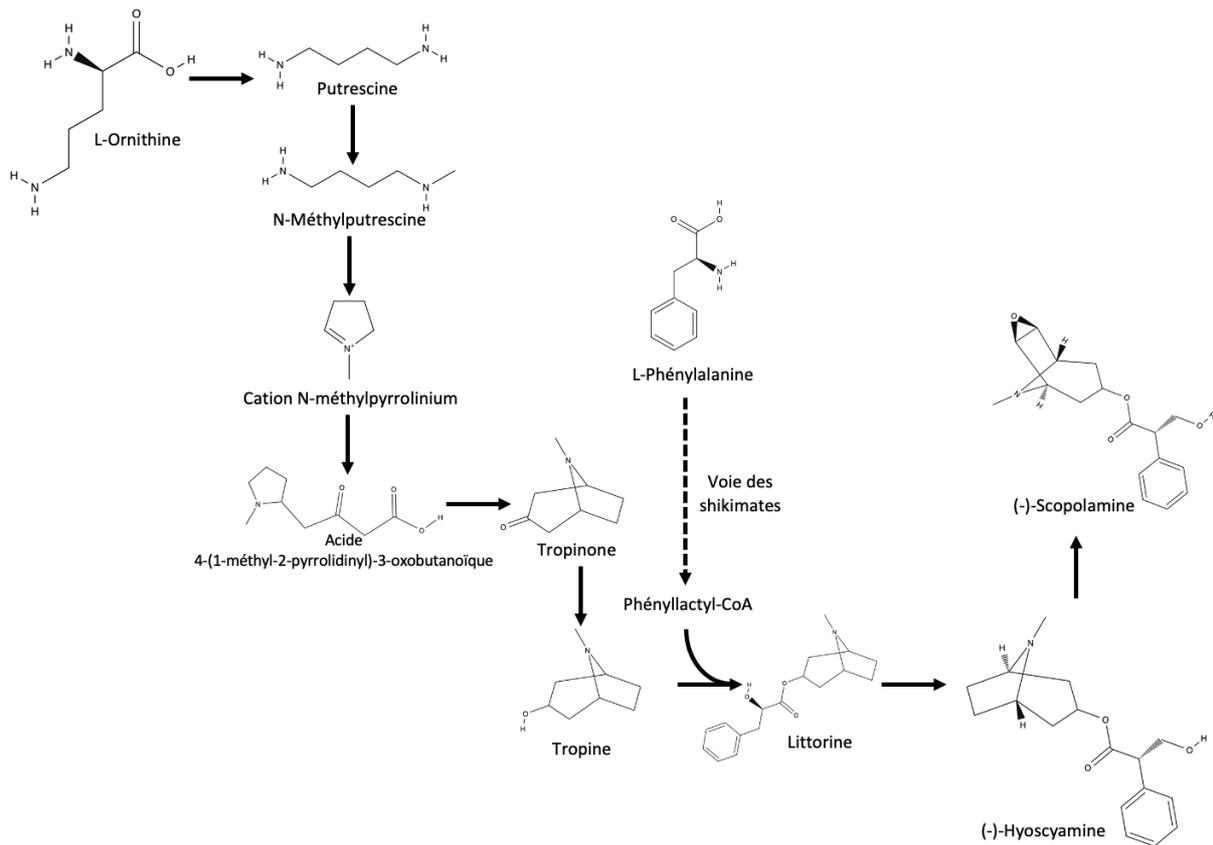


Figure 12 : Voie de biosynthèse de la (-)-hyoscyamine et de la (-)-scopolamine (d'après Bedewitz et al., 2018 ; EFSA, 2013)

tropine par la tropinone-réductase. En parallèle, la phénylalanine suit la voie des shikimates jusqu'à former la phényllactyl-CoA, qui réagit avec la tropine, se condense et se cycle en littorine. La littorine est finalement arrangée en aldéhyde de hyoscyamine par la littorine mutase/monooxygénase, et la hyoscyamine est obtenue par réduction. Pour former la scopolamine, la hyoscyamine est hydroxylée et époxydée (Bedewitz *et al.*, 2018 ; EFSA, 2013). La (-)-hyoscyamine n'est pas stable et est rapidement racémisée en atropine, qui est le mélange racémique entre la (-)-hyoscyamine et la (+)-hyoscyamine.

#### 4. Pharmacologie des alcaloïdes tropaniques

La hyoscyamine et la scopolamine sont largement utilisées pour leur action anticholinergique. Ce sont des antagonistes compétitifs, non-sélectifs aux récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, qui empêchent donc la liaison physiologique de l'acétylcholine à son récepteur dans le système nerveux central et le système nerveux autonome. En conséquence, chez l'homme, on observe une diminution de la production des glandes salivaires, bronchiques et sudoripares, une dilatation des pupilles avec impossibilité d'accommodation, des battements cardiaques irréguliers, une diminution de la miction, du

péristaltisme intestinal et de la production d'acide gastrique. La scopolamine a une capacité de passage de la barrière hémato-méningée supérieure à celle de la hyoscyamine, car sa solubilité lipidique est supérieure (Renner, Oertel, Kirch 2005), ce qui explique qu'elle a des effets dépressifs centraux plus importants à dose thérapeutique (Chain (CONTAM), 2013).

Chez le cheval, les symptômes de toxicité aiguë sont une mydriase, une anorexie, une adypsie, une diminution de la miction et de la défécation, des muqueuses sèches et une vasodilatation des conjonctives, une hyperesthésie, une myosite et une hyperréflexie (Brewer, 2014).

### 5. Pharmacocinétique des alcaloïdes tropaniques

Chez l'homme, la biodisponibilité de la scopolamine est limitée, après administration orale. Son pic de concentration plasmatique a lieu trente minutes après administration, et son temps de demi-vie est d'une heure. Un effet de premier passage est suspecté, car seulement 2,6% de la scopolamine non métabolisée est excrétée dans les urines. La scopolamine est rapidement et bien absorbée dans le tube digestif grâce à sa liposolubilité élevée. Cependant, comme une de ses propriétés pharmacologiques est la diminution de la motricité intestinale, cela pourrait influencer son absorption après administration orale et limiter sa biodisponibilité orale. La quantité de métabolites excrétés chez les mammifères sont dépendants de l'espèce (Renner *et al.*, 2005).

Chez le cheval, une étude a montré que l'atropine n'était pas détectée dans l'urine après une administration orale de 5 et 15 mg/j, tandis que 40% des animaux étaient positifs au contrôle antidopage après avoir reçu 2 mg/j de scopolamine. Pour un apport de scopolamine de 5 mg/j, 75% des chevaux avaient un contrôle antidopage positif, avec une excrétion complète au bout de sept jours (Respondek *et al.*, 2006).

### 6. Valeur seuil des alcaloïdes tropaniques

En 2016, l'IFHA a publié une limite résiduelle internationale pour l'atropine et la scopolamine à de 60 ng/L dans l'urine des chevaux, mais ces seuils n'ont pas été validés indépendamment. En 2018, Hertzsch et Richter ont publié une méta-analyse, qui a permis la validation de la limite résiduelle internationale de l'atropine. En revanche, il n'a pas été

possible valider la valeur seuil de la scopolamine. Les études expérimentales réalisées ont montré que des dépassements de cette valeur seuil peuvent se produire à des quantités qui ne correspondent qu'à 6% ou 4,5% de la quantité de scopolamine que les chevaux peuvent consommer quotidiennement. Pour une quantité égale d'atropine et de scopolamine ingérées, des concentrations urinaires maximales significativement plus élevées de scopolamine se produisent. Étant donné que les deux alcaloïdes peuvent être présents à des concentrations d'un ordre de grandeur similaire dans l'alimentation, la valeur seuil pour la scopolamine semble être trop faible (Hertzsch et Richter, 2018).

Dans le monde de la compétition équestre, l'atropine et la scopolamine sont des substances contrôlées, tandis que la hyoscyamine est interdite (FEI, 2020).

#### IV. Les méthylxanthines : caféine, théobromine, théophylline et paraxanthine

Les méthylxanthines sont une classe de molécules connues et largement étudiées, dont les plantes productrices ont été consommées par l'homme depuis plusieurs siècles pour leurs propriétés stimulantes légères.

##### 1. Caractéristiques physico-chimiques des méthylxanthines

Les méthylxanthines, aussi appelées alcaloïdes puriques, sont des métabolites secondaires dérivés des acides puriques : l'adénine et la guanine (figure 13). La base de leur formule chimique est la xanthine, à laquelle certains atomes d'hydrogène sont substitués par un groupement méthyle. La théobromine ou 3,7-diméthylxanthine, la théophylline ou 1,3-diméthylxanthine et la paraxanthine ou 1,7-diméthylxanthine sont des dérivés diméthylés de la xanthine, tandis que la caféine (1,3,7-triméthylxanthine) possède trois groupements méthyle.

##### 2. Synthèse endogène des méthylxanthines chez les végétaux

Les méthylxanthines sont les principes actifs de différentes espèces végétales, utilisées populairement dans le monde entier depuis plusieurs siècles, comme le caféier, le théier, le cacaoyer, le maté, le guarana et le genre *Citrus*.

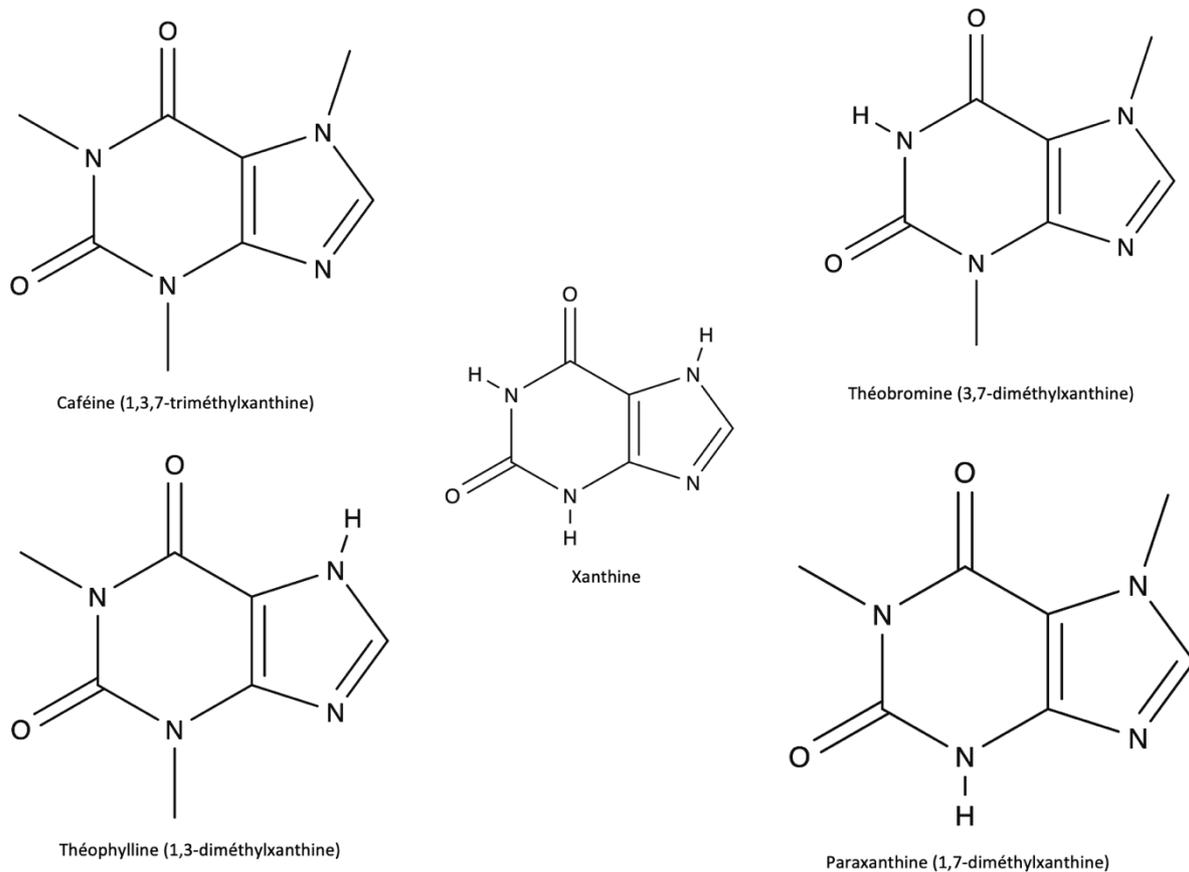


Figure 13 : Structures chimiques de la xanthine, de la caféine, de la théobromine, de la théophylline et de la paraxanthine

### 2.1. Caractéristiques du genre *Coffea* (caféier)

La caféine (1, 3, 7- triméthylxanthine) est synthétisée dans différentes espèces de café, à une concentration comprise entre 0,4 à 2,4% de la matière sèche. L'espèce *Coffea arabica* est la plus cultivée au monde (figure 14). Chez cette espèce, la concentration en caféine dans le péricarpe chute de 2% à 0,2% lors du développement du fruit, alors que la graine conserve une concentration stable de 1% de matière sèche. Chez les jeunes plants de *Coffea arabica*, on retrouve de la caféine et la théobromine. La concentration en caféine dans les feuilles et les cotylédons est comprise entre 0,8 et 1,9% de la matière sèche, pour des plants de caféier de six mois. Elle est absente des racines (Ashihara, 2004).

La culture de café a commencé en Éthiopie, et s'est ensuite développée au Yémen. Aujourd'hui, l'espèce *Coffea arabica* est cultivée dans plus de cinquante pays à travers le monde (Fredholm, 2011).



Figure 14 : Baie de café mûre (*Coffea arabica*) (par Roger Burger, 2019)

## 2.2. Caractéristiques du genre *Camellia* (théier)

On retrouve aussi de la caféine dans les jeunes feuilles des théiers, du genre *Camellia* (figure 15). Chez les espèces *Camellia sinensis* et *Camellia taliensis*, la concentration moyenne en caféine dans les feuilles est comprise entre 2 et 3% de la matière sèche. La théobromine est la méthylxanthine majeure dans les jeunes feuilles de *Camellia ptilophylla* (entre 5 et 6,8%)



Figure 15 : Feuille et fleur de théier cultivé (*Camellia sinensis*) (par Pancrat, 2009)

et *Camellia irrawadiensis* (<0,8%). Les étamines et les pétales des espèces du genre *Camellia* contiennent aussi de la caféine, à une concentration non précisée (Ashihara, 2004).

Les premières traces de consommation de thé ont été découvertes en Chine, et datent des premiers siècles avant Jésus Christ (JC). Il n'est consommé en Europe qu'à partir du XIV<sup>ème</sup> siècle, et sa culture se répand à partir du XVII<sup>ème</sup> siècle, en Inde, sous la domination britannique. De nos jours, sa culture est principalement localisée en Inde et en Chine (Fredholm, 2011).

### *2.3. Caractéristiques de l'espèce Theobroma cacao (cacaoyer)*

Les fèves mures de cacao contiennent entre 2,2 et 2,7% de cacao et 0,6 à 0,8% de caféine, par rapport à la matière sèche (figure 16). Lors du développement du fruit, la théobromine et la caféine se concentrent dans le péricarpe au stade précoce, lorsque le fruit pèse environ 2 g. A maturité, pour un fruit de 500 g, la théobromine est retrouvée dans les graines, à une concentration de 0,4% de la matière brute, soit 2 g de théobromine dans une fève de cacao de 500 g. Les méthylxanthines sont aussi présentes dans les jeunes feuilles de cacaoyer, mais leur concentration diminue de plus de 75% au cours de la maturation des feuilles (Ashihara, 2004).

*Theobroma cacao* est originaire d'Amérique Centrale ou d'Amérique du Sud. Cette espèce était déjà cultivée en 1400 avant JC par les Olmecs puis les Mayas. Ce sont les



Figure 16 : Fève de cacao immature sur un cacaoyer (*Theobroma cacao*) (par Claus Bunks, 2010)

conquistadors espagnols qui ont développé sa culture au XVIème siècle dans les régions de Haïti, Trinidad et dans le Golfe de Guinée (Fredholm, 2011).

#### 2.4. Caractéristiques de l'espèce *Ilex paraguariensis* (maté)

Les jeunes feuilles de maté contiennent entre 0,8 et 0,9% de caféine, 0,08 à 0,16% de théobromine et moins de 0,02% de théophylline par rapport à la matière sèche. Dans les feuilles adultes, les concentrations sont bien moindres et on retrouve des traces de caféine et de théobromine dans les fruits, l'écorce, le bois et la cire épicuticulaire du maté (Ashihara, 2004 ; Marx *et al.*, 2003).

L'espèce *Ilex paraguariensis* est originaire de la rivière Paraguay, et son histoire est associée aux Indiens Guarani. Sa culture a été développée par les colons et s'est répandue dans les Andes et le Rio de la Palta autour du XVIIIème siècle. Cependant, sa consommation ne s'est jamais exportée au-delà du continent sud-américain (Fredholm, 2011).

#### 2.5. Caractéristiques du genre *Paulliania*

Trois espèces du genre *Paulliania* contiennent des méthylxanthines : *Paulliana cupana* (guarana), *Paulliana yoco* et *Paulliana pachycarpa*. Dans cette dernière, la théobromine est retrouvée dans la tige, les feuilles et les fleurs. Les graines de guarana contiennent principalement de la caféine à une concentration de 4,3% dans les cotylédons et 1,6% de la matière sèche dans le tégument. De la théobromine et de la théophylline y sont aussi présentes sous forme de traces. Dans le péricarpe, la théobromine est prédominante à une concentration de 0,2%, devant les traces de caféine et de théophylline (Ashihara, 2004).

Ce genre est originaire du bassin amazonien, et a été consommé traditionnellement par les communautés indigènes locales. Aujourd'hui, *Paulliana cupana* est cultivée au Brésil, et 70% de sa production est utilisée pour la fabrication de boissons énergisantes pétillantes (Schimpl *et al.*, 2013).

#### 2.6. Caractéristiques du genre *Citrus*

La caféine et la théophylline sont présentes dans les fleurs du genre *Citrus*, au niveau des étamines, des anthères et du pollen, à des concentrations atteignant 0,9% de la matière

sèche, ainsi que dans le nectar (Ashihara, 2004). Le genre *Citrus* est originaire d'Asie, et produit les agrumes. Il est présenté en VII-2.8.

### 3. Biosynthèse des méthylxanthines

Dans les plantes, l'adénine et la guanine libres sont dégradées en xanthosine. La voie majeure de production des méthylxanthines implique la méthylation de la xanthosine en 7-méthylxanthosine, puis son hydrolyse en 7-méthylxanthine (figure 17). Cette 7-méthylxanthine est ensuite méthyliée pour former la théobromine, puis la caféine par une dernière méthylation. Les réactions de méthylation sont catalysées par des N-méthyltransférases (Ashihara, 2004).



Figure 17 : Voie principale de synthèse des méthylxanthines dans les plantes (d'après Ashihara, 2004)

Il existe aussi des voies mineures pour la synthèse des méthylxanthines, à partir de la 7-méthylxanthine qui peut être méthyliée en paraxanthine puis en caféine, et la xanthine peut être méthyliée en 3-méthylxanthine, puis en théobromine et, enfin, en caféine (Ashihara, 2004).

### 4. Pharmacologie des méthylxanthines

Les méthylxanthines présentent une affinité sélective pour l'adénosine et les récepteurs associés de la protéine G, ce qui joue sur les concentrations intracellulaires en 3'-5'-adénosine monophosphate cyclique (AMPc). De plus, elles interagissent avec l'AMPc par inhibition de la phosphodiesterase, ce qui permet de potentialiser et prolonger l'action de l'AMPc dans les tissus cibles. Les méthylxanthines interagissent aussi sur le transport du Calcium dans les tissus musculaires lisses et squelettiques, donc elles affectent ainsi les

contractions myocardiques et des muscles squelettiques. Elles ont aussi des effets bronchodilatateurs, vasodilatateurs et diurétiques.

Alors que la théobromine est considérée comme un contaminant alimentaire uniquement, la théophylline et la caféine sont non seulement des contaminants, mais aussi des agents thérapeutiques, en médecine humaine et vétérinaire. La théophylline est utilisée pour traiter les obstructions pulmonaires. La caféine est un stimulant du système nerveux central (Machnik *et al.*, 2017).

## 5. Pharmacocinétique des méthylxanthines

Après absorption, les méthylxanthines sont déméthylées en xanthines monométhylées ou diméthylées.

Si on administre de la caféine par voie intraveineuse (IV) ou par voie orale chez le cheval, on retrouve la caféine, la théobromine, la théophylline et la paraxanthine comme métabolites. Le temps de demi-vie d'élimination de la caféine est de 15 h, dans cette espèce (Hertzsch et Richter, 2019).

L'administration de théobromine conduit principalement à une excrétion de théobromine non métabolisée. Après une administration orale de caféine, la caféine reste le principal métabolite excrété pendant les six premières heures, avec une concentration maximale entre 4 et 6 h post ingestion. Elle est complètement éliminée au bout de 7 jours, même si on peut la retrouver pendant encore 13 mois dans les crins (Machnik *et al.*, 2017).

Chez l'homme, la théophylline est métabolisée par le foie à 90%, où elle est déméthylée, et le reste est excrété directement par les reins (Fredholm, 2011). Chez le cheval, son administration par voie orale conduit à la formation de théophylline et de paraxanthine en à faible concentration dans les urines et dans le plasma (Machnik *et al.*, 2017). Son temps de demi-vie d'élimination est de 15 h (Hertzsch et Richter, 2019).

Pour la théobromine, 80% de la molécule est excrétée dans sa forme native, principalement entre 2 et 12h après l'ingestion. Le pic de concentration plasmatique se situe environ 4 h après l'administration par voie orale, avec une élimination complète en 6 jours (Respondek *et al.*, 2006).

Après une administration orale de théophylline, le métabolite principal est la molécule initiale, et la caféine est un métabolite mineur (Respondek *et al.*, 2006).

## 6. Valeur seuil des méthylxanthines

La valeur seuil de la théobromine dans l'urine est déterminée en 1990 par Haywood *et al.*, mais elle n'est pas utilisée avant 2014 en compétition. C'est cette année-là que l'« International Federation of Horseracing Authorities » (IFHA) recommande d'utiliser les valeurs seuils dans l'urine de 2 µg/mL de théobromine, 50 ng/mL de caféine et 250 ng/mL de théophylline, et, dans le plasma, de 0,3 µg/mL de théobromine (Hertzsch, Richter, 2019).

En 2019, Hertzsch et Richter ont montré que la valeur seuil de la caféine de 50 ng/mL est trop basse pour éviter une positivité au contrôle antidopage par la seule contamination de la nourriture. En effet, le risque de contamination croisée avec des produits à base de cacao et destinés aux ruminants lors de la fabrication est important. La présence de 0,01% de cacao, pour un régime standard de 10 kg de matière sèche par jour, pour un cheval de 500 kg, peut être responsable d'un contrôle anti-dopage positif. Ainsi, les auteurs préconisent une augmentation à 300 ng/mL, ce qui permet encore d'éviter un effet pharmacologique de la caféine sur les performances, tout en respectant une marge de sécurité raisonnable. Ils proposent aussi l'établissement d'une limite pour la somme des concentrations en caféine, théophylline et paraxanthine plutôt que des seuils par alcaloïde.

## V. La muscarine

La muscarine a été isolée pour la première fois en 1869 par Schmiedeberg et Koppe de l'amanite tue-mouche (*Amanita muscaria*) (Schmiedeberg, 1869). C'est la première substance parasymphomimétique connue, elle a donc été très étudiée au cours du XIX<sup>ème</sup> siècle.

### 1. Caractéristiques physico-chimiques de la muscarine

La muscarine est un agoniste compétitif et spécifique de l'acétylcholine, un neurotransmetteur (figure 18) (Jin, 2011). C'est un sel d'ammonium quaternaire dérivé du β-hydroxy-tetrahydrofurane, très soluble dans l'eau (Catalfomo, Eugster 1970). Son nom IUPAC

est 2,5-anhydro-1,4,6-tridéoxy-6-(triméthylammonio)-D-ribo-hexitol et sa formule chimique  $C_9H_{20}NO_2^+$ .

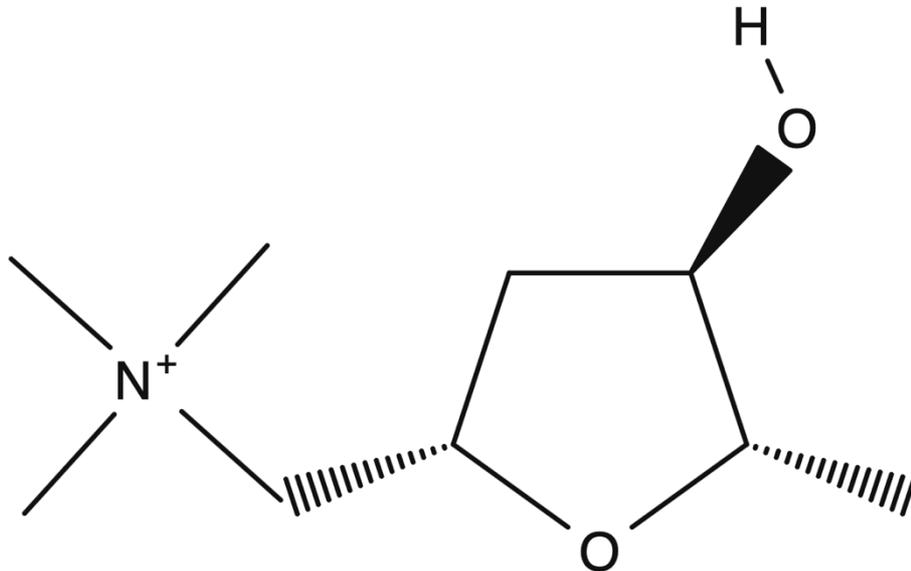


Figure 18 : Structure chimique de la muscarine

## 2. Synthèse endogène de la muscarine chez les champignons

L'origine de la muscarine a été largement étudiée depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle. Elle est présente dans l'amanite tue-mouche et l'amanite panthère, ainsi que chez le genre *Inocybe* et *Clitocybe*.

### 2.1. Caractéristiques du genre *Amanita*

Bien qu'il ait longtemps été admis que la muscarine était le principe actif de l'amanite tue-mouche (*Amanita muscaria*), elle n'est présente qu'à l'état de traces dans cette espèce (0,0002% par rapport au poids vif), ainsi que chez *Amanita pantherina*. L'amanite tue-mouche est reconnaissable par son chapeau, qui mesure jusqu'à cinquante centimètres de diamètre, rouge vif, orange ou jaune recouvert de points blancs (figure 19). C'est là qu'est contenue la muscarine (Catalfomo et Eugster, 1970). L'amanite panthère présente un chapeau de cinq à dix centimètres de diamètre, gris, gris-marron ou gris-jaune avec de petites taches blanches. On retrouve ces deux espèces sur tous les continents dans les forêts de bouleaux, de hêtres ou de conifères (Michelot et Melendez-Howell, 2003).



Figure 19 : Sporophore d'amanite tue-mouche (*Amanita muscaria*) (par Michelot et Melendez-Howell, 2003)

## 2.2. Caractéristiques du genre *Inocybe*

Les champignons du genre *Inocybe* présentent un chapeau marron, petit, conique et très fibreux, avec une odeur caractéristique selon l'espèce : *Inocybe lateraria* et *Inocybe patouillardi* sont reconnaissables à leur odeur de poire (Wang, Joullié 1984). Les teneurs en muscarine de chaque espèce sont décrites en annexe 2.

## 2.3. Caractéristiques du genre *Clitocybe*

L'espèce *Clitocybe rivulosa*, connue autrefois sous le nom de *Clytocibe dealbata*, est un champignon dont la teneur en muscarine va jusqu'à 0.15% par rapport à la matière sèche (Wang, Joullié 1984). Son chapeau mesure entre deux et six centimètres de diamètre, avec un aspect satiné ou givré et on la retrouve de l'été à l'automne, dans les prairies et en bordure des chemins ou des fossés.

### 3. Biosynthèse de la muscarine

Le point de départ de la biosynthèse de la muscarine est l'acide glutamique, qui est hydroxylé en acide thréo-3-hydroxyglutamique, puis oxydé en acide 3-cétoglutamique. La condensation de l'acide pyruvique avec ce dernier intermédiaire aboutit à la muscarine (figure 20) (Wang et Joullié, 1984).

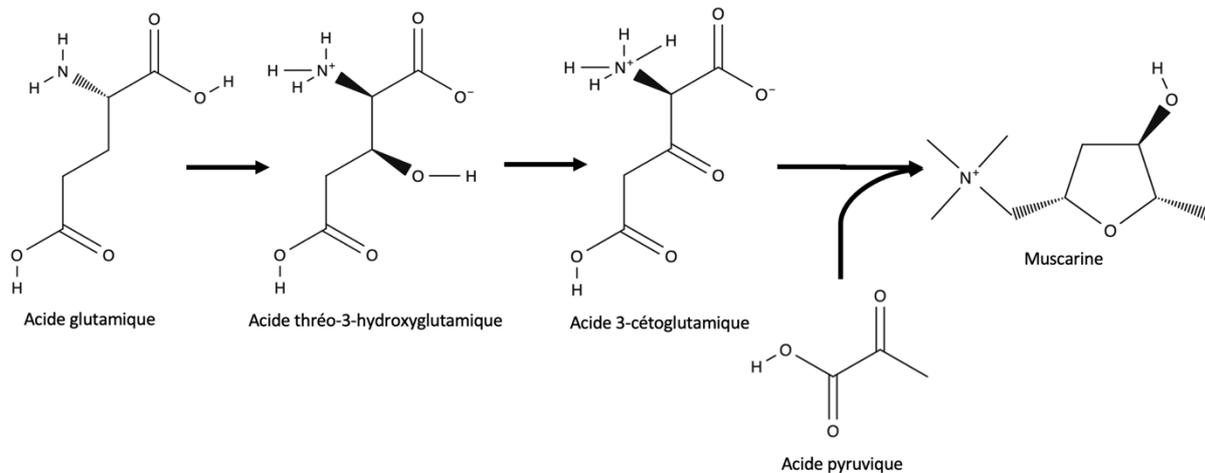


Figure 20 : Voie de biosynthèse de la muscarine (d'après Wang et Joullié, 1984)

### 4. Pharmacologie de la muscarine

La muscarine est un parasymphatomimétique, qui présente donc les mêmes effets que l'acétylcholine, avec une durée d'action plus longue car elle n'est pas dégradée par la cholinestérase (Berger et Guss, 2005). Elle se lie préférentiellement aux récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, en particulier les récepteurs  $M_2$  et  $M_3$ , qui sont situés dans le cerveau, les ganglions, les muscles lisses, le cœur et les glandes exocrines (Caulfield et Birdsall, 1998 ; Sai Latha *et al.* 2020). Ces récepteurs sont impliqués en particulier dans la diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, le myosis, la salivation et la bronchoconstriction (Wang, Joullié 1984). La muscarine étant un cation, le passage de la barrière hémato-méningée n'est pas possible. Après ingestion par voie orale ou administration intraveineuse, la muscarine n'affecte donc pas le système nerveux central (Sai Latha *et al.* 2020).

Cette molécule est responsable du syndrome muscarinique, dont les symptômes classiques sont l'hypersudation, l'hypersalivation, des larmoiements, des douleurs abdominales liées à une motricité du tractus intestinal, de la diarrhée et des vomissements, chez l'homme (Berger et Guss, 2005). Il n'existe pas de cas d'intoxication décrit dans la littérature, chez le cheval, à ce jour.

#### 5. Pharmacocinétique de la muscarine

La pharmacocinétique de la muscarine a été étudiée, chez le lapin. Après injection par voie intraveineuse, il a été montré que la muscarine diffusait principalement dans le thorax : poumons, cœur, foie et estomac, ainsi que dans le haut du corps. Au bout d'une heure, la muscarine était présente dans la rate et au bout de deux heures, on la retrouvait dans la vessie, ce qui suggère une clearance rénale de la molécule. Vingt-quatre heures après injection, la muscarine était présente uniquement dans le foie (Sai Latha *et al.*, 2020).

#### 6. Valeur seuil de la muscarine

La Fédération internationale des autorités hippiques n'a, à ce jour, pas émis de valeur seuil dans les urines du cheval pour la muscarine. Cette molécule fait cependant partie de la liste des substances spécifiées interdites de la FEI en raison de ses propriétés parasymphomimétiques (FEI, 2020).

### VI. Les opioïdes naturels : morphine, codéine, thébaine, papavérine et noscapine

Les opioïdes sont des substances psychotropes, dont les effets sont similaires à ceux de l'opium. Ils peuvent être naturels ou synthétiques. Les opioïdes exercent leurs effets par stimulation directe ou indirecte des récepteurs opiacés, qui sont surtout logés dans les systèmes nerveux central et parasymphatique.

#### 1. Caractéristiques physico-chimiques des opioïdes naturels

Les opioïdes naturels sont des alcaloïdes retrouvés principalement dans le pavot, *Papaver somniferum*. Ils sont aussi connus sous le nom d'opiacés (Bethesda, 2012). Ils sont divisés en deux classes chimiques distinctes, les phénanthrènes et les benzylisoquinolines. Les

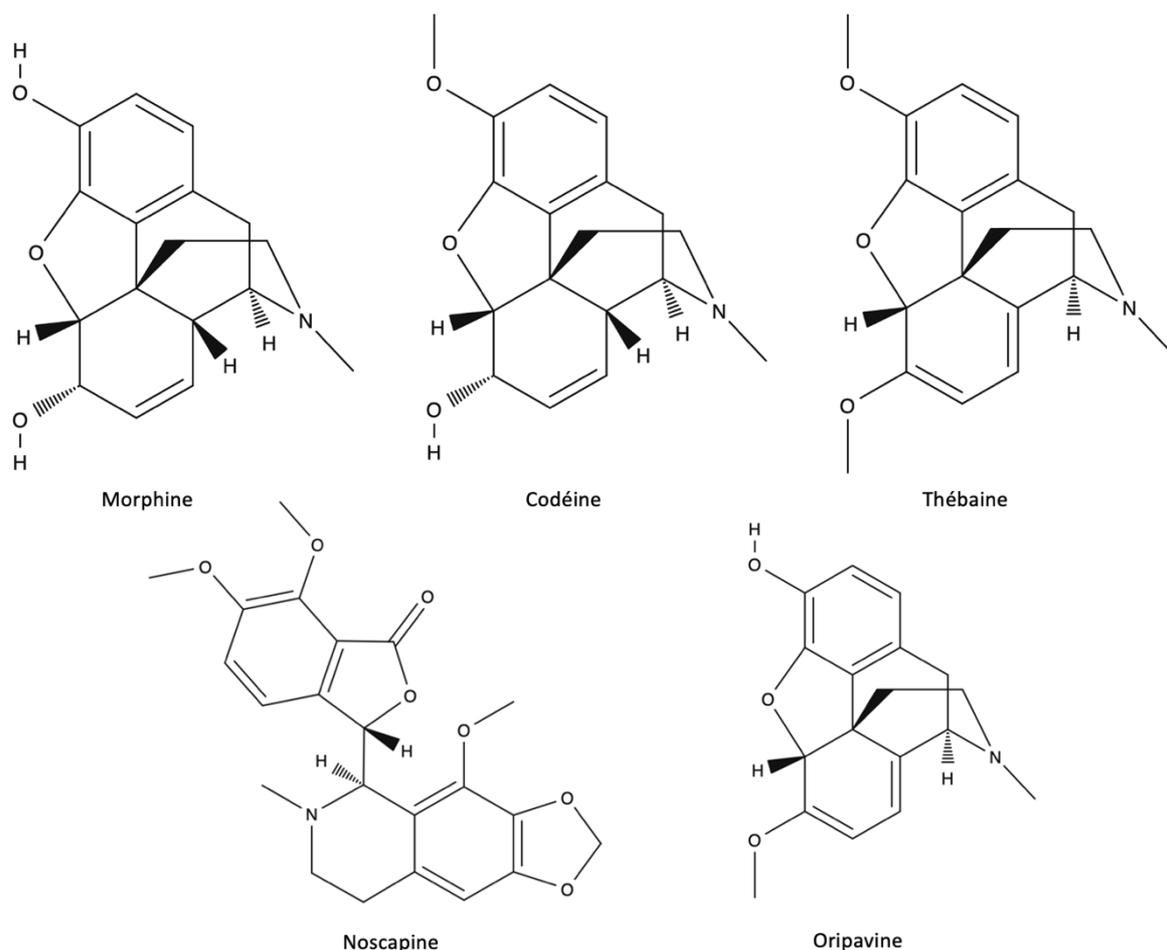


Figure 21 : Structures chimiques de la morphine, de la codéine, de la thébaine, de la noscapine et de l'oripavine

phénanthrènes d'intérêt sont la morphine, la codéine et la thébaine, alors que la papavérine et la noscapine appartiennent aux benzylisoquinolines (figure 21). La liste des substances spécifiées de la FEI place aussi la méconine parmi les substances spécifiées (annexe 1) (FEI, 2020). Cependant, aucune donnée indiquant sa présence dans le pavot n'a pu être récoltée. Contrairement à la morphine et à la codéine, la thébaine et l'oripavine possèdent une double liaison additionnelle qui affecte leur structure spatiale et peut expliquer les différences d'affinité pour les récepteurs opiacés (EFSA, 2018 ; EFSA, 2011).

## 2. Synthèse endogène des opioïdes chez les végétaux

Parmi le genre *Papaver*, qui contient soixante-dix espèces, seuls *Papaver somniferum* (pavot somnifère) et *Papaver bracteatum* (pavot persan) produisent les benzylisoquinolines d'intérêt, la morphine et ses dérivés. Le produit final des synthèses d'opioïdes du pavot persan

est la thébaïne, tandis que le pavot somnifère est capable de poursuivre la métabolisation de cette molécule en morphine et en codéine (Ziegler *et al.*, 2006).

*Papaver bracteatum* est distribué dans les régions montagneuses de l'Iran, de l'Est de la Turquie, la Géorgie, l'Arménie et l'Azerbaïdjan. Elle est la seule espèce du genre à posséder des bractées qui sont des pièces florales en forme de feuille faisant partie d'une inflorescence. Ses pétales sont de couleur rouge foncé, avec des rayures noires linéaires allant de la base jusqu'au milieu de la fleur (Nyman et Bruhn, 1979).

*Papaver somniferum* est une espèce cultivée sur tous les continents, qu'on ne retrouve plus à l'état naturel de nos jours (figure 22). Deux sépales sont visibles, larges et verts, qui entourent quatre pétales placés en croix, avec deux pétales externes plus larges et surplombant les deux internes. La fleur est blanche, mauve ou rouge. Le fruit est une capsule plus ou moins globulaire, avec un péricarpe dur et sec, marron-jaune. Les graines sont petites et nombreuses, en forme de rein, jaunâtres à blanchâtres (Kapoor, 2020). La plante entière contient des alcaloïdes : 15,5  $\mu\text{g}/\text{g}_{\text{MB}}$  de codéine, 261  $\mu\text{g}/\text{g}_{\text{MB}}$  de codéine, 107  $\mu\text{g}/\text{g}_{\text{MB}}$  de



Figure 22 : Plant de pavot somnifère (*Papaver somniferum*) (par Dinkum, 2013)

morphine et 418 µg/g<sub>MB</sub> de papavérine (Sharopov *et al.*, 2018). La concentration de codéine peut être bien supérieure à celle de la morphine dans certains échantillons de graines de pavot sur le marché européen (EFSA, 2018).

### 3. Biosynthèse des opioïdes

Les opiacés, auxquels appartiennent les métabolites produits par le pavot, sont synthétisés à partir de la condensation du dérivé de la tyrosine, la tyramine, et du 4-hydroxyphénylacétaldéhyde. Il en résulte la (S)-norcoclaurine, qui est convertie par des méthyltransférases et une monooxygénase, ce qui aboutit à la (S)-réticuline. Cette étape est la dernière commune à tous les opiacés. La papavérine est directement obtenue par oxydation et méthylation de ce composé (Ziegler *et al.*, 2006). Les autres métabolites sont produits par une succession de réactions à partir de la réticuline (figure 23).

La conversion de la (S)-réticuline en son (R)-épimère est la première étape de synthèse de la thébaine. La (R)-réticuline est couplée par la salutaridine synthase (STS), dépendante de la P450, pour former la salutaridine. La salutaridine est ensuite réduite en salutaridinol, qui est converti en thébaine grâce à la salutaridinol-7-O-acétyltransférase. La déméthylation de la thébaine forme la codéinone et l'oripavinone qui sont réduites en codéine et en oripavine, respectivement. La codéine est ensuite déméthylée en morphine (Novak *et al.*, 2000 ; Facchini *et al.*, 2007).

Pour former la noscapine, la (S)-réticuline est oxydée en scoulerine. Une scoulérine-9-O-méthyltransférase (SOMT) produit de la (S)-tétrahydrocolumbamine, qui est ensuite convertie en (S)-canadine. La (S)-canadine est ensuite N-méthylée. Par la suite, la N-méthylcanadine est hydroxylée en C<sub>1</sub> et le groupe hydroxyle est ensuite méthylé par une O-méthyltransférase pour donner de la 1-méthoxy-N-méthylcanadine. L'oxydation en C<sub>8</sub> de la 1-méthoxy-N-méthylcanadine conduit à la sécoberbine de macrantaldéhyde. L'hydroxylation du macrantaldéhyde en C<sub>13</sub> entraîne la formation d'un hémiacétal cyclique, le narcotinehémiacétal, qui est finalement oxydé pour donner la noscapine (Facchini *et al.*, 2007).

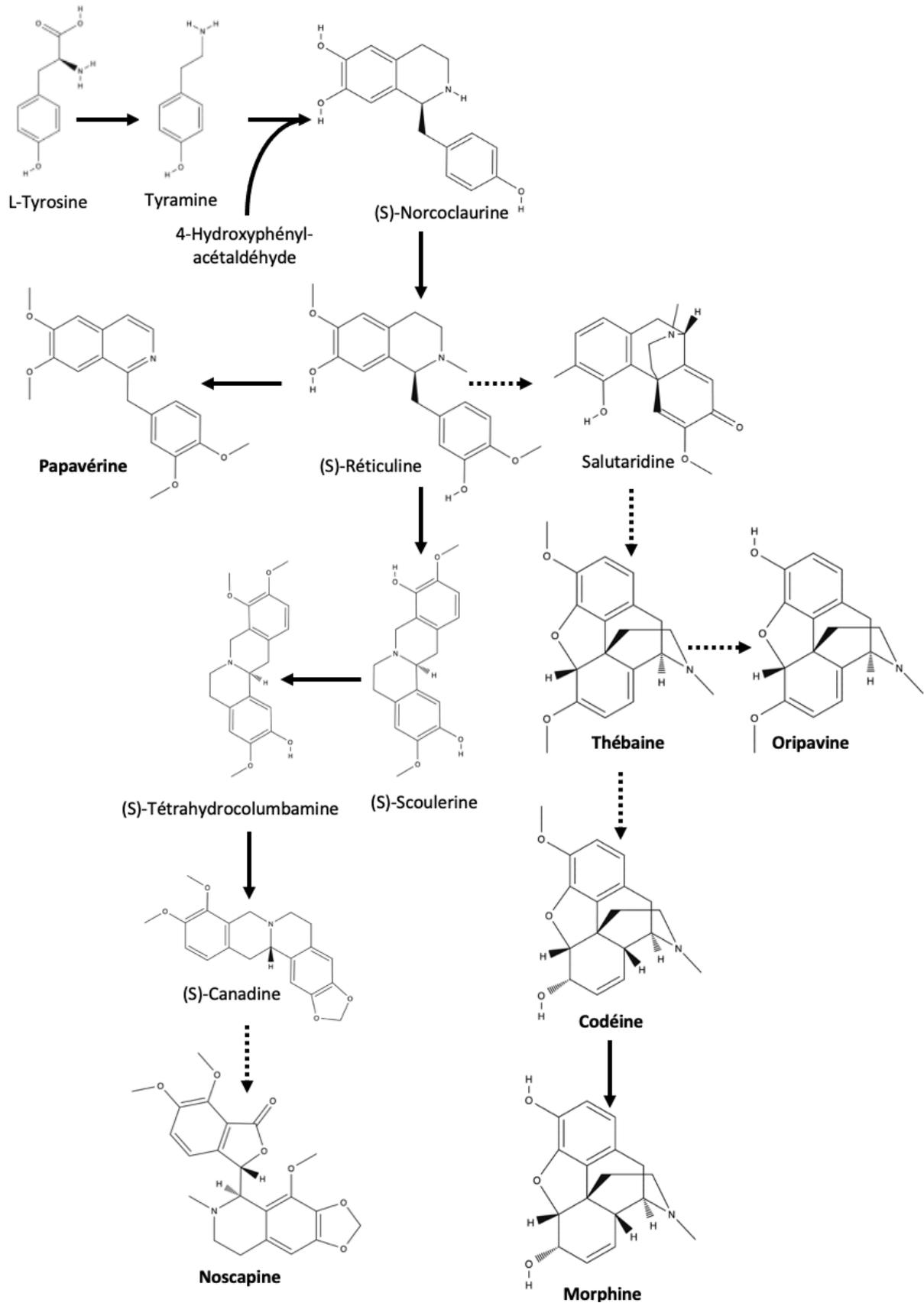


Figure 23 : Voie de biosynthèse des dérivés morphiniques produits dans le genre *Papaver* (d'après Facchini et al., 2007 ; Ziegler et al., 2006 ; Novak et al., 2000)

#### 4. Pharmacologie des opioïdes

Les opiacés se fixent aux récepteurs opiacés  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ . Ils sont principalement présents dans le système nerveux central, dans le cerveau et la moelle spinale, mais aussi sur les cellules vasculaires, cardiaques, pulmonaires et intestinales. L'activation de ces récepteurs génère une série de signaux intracellulaires comme l'inhibition de l'adénylate cyclase, une diminution de l'ouverture des canaux calciques, une augmentation de l'ouverture des canaux potassiques et une activation de la protéine kinase C. L'effet majeur de ces mécanismes est la réduction de l'excitabilité de la cellule et la neurotransmission, en particulier au niveau des nocicepteurs. Il en résulte une action analgésique (Bethesda, 2012).

La morphine est un agoniste complet des récepteurs  $\mu$  et partiel des récepteurs  $\kappa$ , il est inactif sur les récepteurs  $\delta$ . Elle est utilisée pour le traitement des douleurs sévères et de la dyspnée. La morphine affecte principalement le SNC et le système gastro-intestinal. Le développement de la tolérance ainsi qu'une forte dépendance physique et psychologique se produisent en conjonction avec la prise orale chronique de morphine (EFSA, 2018).

La codéine présente une affinité 200 à 1600 fois moins importante que la morphine sur les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  et a une dépendance proportionnellement plus faible que la morphine. Elle est utilisée pour traiter la douleur légère à modérément sévère (souvent en association avec un analgésique non opioïde) mais son utilisation principale est le traitement symptomatique de la toux sèche. Son effet antitussif résulte de la suppression du réflexe de la toux en agissant sur le centre de la toux, qui est le bulbe rachidien. De plus, la codéine a de légères propriétés sédatives (EFSA, 2018).

La noscapine est utilisée comme composé antitussif à action centrale. Elle ne se lie pas aux récepteurs opioïdes et n'a ni effet analgésique, ni effet dépresseur respiratoire (EFSA, 2018).

L'oripavine et la thébaine ne sont pas utilisées comme principe actif médicamenteux. L'oripavine a une affinité 30 à 70 fois moins forte que la morphine pour les récepteurs  $\mu$ , avec une activité plus faible que la morphine mais plus élevée que celle de la codéine. La thébaine ne stimule les récepteurs opioïdes qu'à une concentration élevée, de l'ordre de la micromole (EFSA, 2018).

Les métabolites de la morphine, le morphine-3-glucuronide (M3G) et le morphine-6-glucuronide (M6G) peuvent se lier aux récepteurs  $\mu$ , avec une affinité environ égale à celle de la morphine pour le M6G et 100 fois moins élevée pour le M3G (EFSA, 2018).

L'administration de morphine chez les chevaux provoque une augmentation dose-dépendante de l'excitation du SNC, qui se manifeste par une augmentation de l'activité locomotrice spontanée (Knych *et al.*, 2014).

## 5. Pharmacocinétique des opioïdes

Chez le rat et chez l'homme, la morphine est absorbée par les intestins et subit un métabolisme pré-systémique dans le tractus digestif et le foie par glucuronidation. Près de 90% de la morphine est excrétée dans les urines, sous forme de morphine-3-glucuronide (M3G), morphine-6-glucuronide (M6G) et 2 à 12% de morphine. La demi-vie d'élimination est d'environ deux heures, chez l'homme. Le M6G et la morphine présentent une affinité élevée pour les récepteurs  $\mu$ , contrairement au H3G qui est considéré comme un métabolite inactif de la morphine. La morphine ne traverse pas la barrière hémato-méningée facilement, et le taux de pénétration de ses métabolites est encore plus faible (EFSA, 2018).

La codéine est rapidement et largement absorbée par les intestins après administration orale, et son pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'une heure. Sa biodisponibilité par voie orale présente une variation individuelle élevée, entre 40 et 70%, chez l'homme. La codéine et ses métabolites sont principalement excrétés par le rein sous forme de glucuronides. Chez l'adulte, le temps de demi-vie d'élimination est de trois à cinq heures, et augmenté en vieillissant. Elle est principalement métabolisée par le foie, et de façon mineure dans les intestins et le cerveau. Entre 50 et 70% de la codéine est convertie en codéine-6-glucuronide (C6G), 10 à 15% en norcodéine et jusqu'à 15% en morphine. La codéine, la norcodéine et la C6G présentent une affinité faible pour le récepteur  $\mu$  (EFSA, 2018).

La biodisponibilité orale de la thébaine, de l'orpivavine, de la noscapine et de la papavérine est limitée à cause d'un effet de premier passage, une métabolisation pré-systémique dans le tube digestif et le foie chez l'homme (EFSA, 2018).

Après administration orale, la thébaine est largement métabolisée et éliminée dans les urines en oripavine en majorité, mais aussi en 14-hydroxycodéinone, norcodéine, normorphine, codéine et morphine, chez l'homme (EFSA, 2018).

Après ingestion, la noscapine est rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique atteint au bout d'une heure chez l'homme. Elle présente une demi-vie d'élimination de 124 minutes, et une biodisponibilité par voie orale de 30%. Elle est rapidement métabolisée par un effet de premier passage pour produire plus d'une vingtaine de métabolites inactifs (EFSA, 2018).

Une étude de la pharmacocinétique de la morphine après administration intraveineuse a été réalisée chez le cheval. Ses données suggèrent un métabolisme à trois compartiments, avec une demi-vie d'élimination d'environ 1h30. Comme chez l'homme, les principaux métabolites identifiés sont des composés conjugués au glucuronide, le M6G et le M3G, synthétisés suite à un taux élevé de glucuronidation des opioïdes (Knych *et al.*, 2014).

## 6. Valeur seuil des opioïdes

Plusieurs études ont montré que l'administration de graines de pavot aux chevaux peut produire des concentrations plasmatiques et urinaires détectables de morphine pendant au moins 24 h après 500 pg ou 3 mg/jour (Kollias-Baker et Sams, 2002 ; Respondek *et al.*, 2006). Sur la base de ces données, l'IFHA a déclaré une limite résiduelle internationale totale de 30 ng/L pour la morphine et ses substances conjuguées (BHA, 2018).

Pour les compétitions équestres, la morphine et la codéine sont des substances contrôlées, tandis que la thébaine, l'oripavine et la noscapine sont interdites (FEI, 2020).

## VII. Les $\beta$ -phénéthylamines : hordénine et *p*-synéphrine

Les  $\beta$ -phénéthylamines sont des molécules organiques dérivées de la phénéthylamine. Parmi elles, certaines sont synthétisées de manière endogène chez les mammifères, comme la dopamine, tandis que d'autres sont retrouvées dans l'environnement ou synthétisées artificiellement. Elles sont connues pour leurs effets psychoactifs : stimulants du système nerveux central ou hallucinogènes.

## 1. Caractéristiques physico-chimiques des $\beta$ -phénéthylamines

Parmi les  $\beta$ -phénéthylamines, la hordénine et la *p*-synéphrine sont des agonistes de l'adrénaline, dont elles sont structurellement proches (figure 24). Ce sont donc des sympathomimétiques (Frank *et al.*, 1990 ; Stohs *et al.*, 2011). La formule chimique de la hordénine est  $C_{10}H_{15}NO$  et sa dénomination Union internationale de chimie pure et appliquée (UIPAC) est 4-[2-(Diméthylamino)éthyl]phénol, on la retrouve aussi sous le nom de *p*-hydroxy-N,N-diméthylphénéthylamine. Elle a été isolée pour la première fois en 1894 par Arthur Heffter (Heffter, 1898). La *p*-synéphrine a été isolée pour la première fois à partir des feuilles et des fruits de citronniers par Stewart dans les années 1960 (Stewart *et al.*, 1964), et sa formule chimique est  $C_9H_{13}NO_2$  et son nom UIPAC 4-[1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]phénol. Auparavant, elle était connue sous le nom de sympatol ou oxedrine.

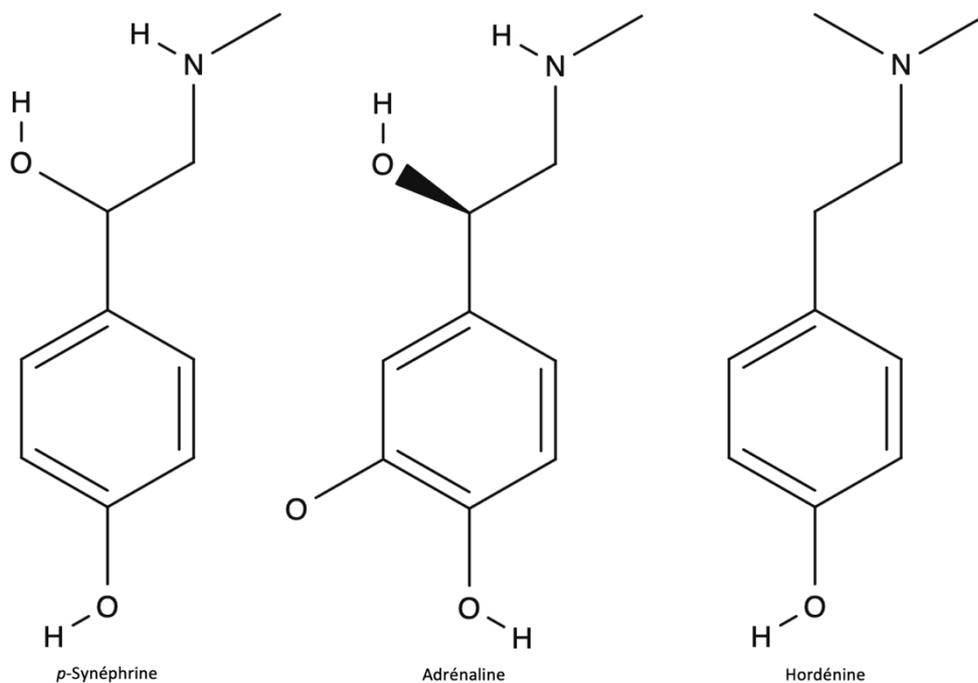


Figure 24 : Structures chimiques de la *p*-synéphrine, de l'adrénaline et de la hordénine

## 2. Synthèse endogène des $\beta$ -phénéthylamines chez les plantes

En 1977, Smith a publié une liste exhaustive de la distribution des phénéthylamines, sans déterminer leur teneur, dans les végétaux (Smith, 1977). On en retrouve surtout dans les graminées, telles que l'orge, l'alpiste faux roseau, le millet commun, le sorgho ou le triticale, mais aussi chez certaines plantes cactées.

## 2.1. Les $\beta$ -phénéthylamines dans la famille des Graminées

La phénéthylamine prohibée dans le contrôle anti-dopage du cheval et produite par les graminées est la hordénine (Smith, 1977 ; Lundström, 1989).

### 2.1.1. Caractéristiques du genre *Hordeum*

Les orges sont un genre de plantes monocotylédones, distribuées dans toutes les régions tempérées du monde. L'espèce la plus commune est *Hordeum vulgare*, l'orge commune, qui est cultivée à la fois pour l'alimentation humaine et animale. Les orges sont des plantes herbacées dont les tiges atteignent 1,3 m de haut (figure 25). Elles présentent une inflorescence en faux-épi, qui porte des épillets sessiles ou pédicellés, regroupés en triplets et un grain enveloppé. Le fruit est oblong, aplati dorso-ventralement avec des sillons longitudinaux (Cook, 2013).

L'orge des rats (*Hordeum murinum*) est une graminée annuelle qui mesure jusqu'à 60 cm de haut, avec des feuilles au limbe effilé de 2 à 20 cm de long sur 2 à 8 mm de large.



Figure 25 : Plant d'orge commune (*Hordeum vulgare*) (par Jurema Oliveira, 2004)

L'inflorescence en épi mesure environ 10 cm de long et est composée d'épillets entourés de glumes de 16 à 30 mm de long, avec une arête rugueuse de 10 à 40 mm de long (Jacobsen et Bothmer, 1995).

### 2.1.2. Caractéristiques de l'espèce *Phalaris arundinacea*

La baldingère faux-roseau ou alpiste faux-roseau est une herbacée vivace rhizomateuse, mesurant entre 80 cm et 2 m, observable souvent en touffe (figure 26). C'est une plante invasive, répartie mondialement aujourd'hui mais originaire d'Eurasie. Elle fleurit entre mai et juillet dans l'hémisphère nord. Les feuilles présentent un limbe large, elles sont longues de 10 à 20 cm de long, avec une largeur de 10 à 20 mm. L'alpiste faux-roseau présente une inflorescence en panicule ramifiée et contractée, avec des épillets ovales et pédicellés de 3,5 à 7,5 mm de long (Lavergne et Molofsky, 2004).



Figure 26 : Panicule (à gauche) et plant (à droite) d'alpiste faux-roseau (*Phalaris arundinacea*)  
(à gauche : par James Lindsey, 2004 ; à droite : par Michael Becker, 2005)

### 2.1.3. Caractéristiques de l'espèce *Panicum miliaceum*

Le millet commun (*Panicum miliaceum*) est une graminée originaire de Chine, cultivée depuis plusieurs milliers d'années dans le monde entier. Elle mesure entre 30 cm et 1 m de haut. Elle présente une panicule dense et ramifiée retombante à maturité. Le fruit est ovoïde, de 3 mm de long sur 2 de large, avec deux glumelles. La couleur de la graine varie de blanc à brun (Wang *et al.*, 2016).

#### 2.1.4. Caractéristiques de l'espèce *Sorghum vulgare* ou *Sorghum bicolor*

Le sorgho commun (*Sorghum bicolor*) est la cinquième céréale mondiale en terme de production et de surface cultivée (figure 27). Elle est présente principalement dans les pays en voie de développement (Léder, 2004). La plante mesure jusqu'à 3 m de haut, et ses feuilles ressemblent à celles du maïs, avec un limbe plat, de 30 cm à 1 m de long et 5 à 10 mm de large. Il existe une grande diversité morphologique au sein de l'espèce, en particulier sur la structure de l'inflorescence. Il s'agit d'une panicule ouverte ou contractée, lancéolée, ovale ou globuleuse, entre 4 et 50 cm de long et 2 à 20 cm de large, avec des ramifications. Les épillets sont ovales ou orbiculaires et mesurent entre 3 et 10 mm de long, entourés par deux glumes ovales. Le fruit est sec et non déhiscent, de 4 mm de diamètre (De Wet et Harlan, 1971).



Figure 27 : Plants de Sorgho commun (*Sorghum bicolor*) (par David A. Nafria, 2010)

#### 2.1.5. Caractéristiques de l'espèce *Triticum vulgare* ou *Triticum aestivum*

Le blé tendre (*Triticum aestivum*) est une graminée annuelle, cultivée depuis plusieurs milliers d'années pour l'industrie céréalière (figure 28). Ses grains mesurent en moyenne 8 mm de long. Ils sont ovoïdes et arrondis, avec des plis (Wheaton et Stewart, 1969). Cette espèce mesure de 1 à 1,5 m de haut et présente des épis longs et étroits, avec des épillets larges présentant des glumes courtes de 1 cm, arrondies par les glumelles (Faliu, 1977).



Figure 28 : Épis de blé tendre mûrs (*Triticum aestivum*) (par Bluemoose , 2005)

## 2.2. Les $\beta$ -phénéthylamines dans la famille des Cactaceae

Les Cactacées sont une famille de plantes à fleur présentant un métabolisme particulier, dit métabolisme CAM (métabolisme acide crassuléen), afin de stocker du suc dans leurs vacuoles. Cette faculté leur donne un aspect charnu et leur confère une résistance à la sécheresse, ce qui a permis leur développement dans des milieux désertiques. Elles sont quasiment toutes originaires du continent américain. La liste des espèces contenant des  $\beta$ -phénéthylamines est donnée en annexe 3.

## 2.3. Les $\beta$ -phénéthylamines dans la famille des Leguminosae

### 2.3.1. Caractéristiques du genre *Acacia*

Le genre *Acacia* est le second genre le plus grand dans la famille des *Leguminosae*, et contient 1352 espèces, qui sont originaires d'Afrique, d'Amérique, d'Australie ou d'Inde (Leary *et al.*, 2006). Ce sont des arbustes dont les feuilles sont bipennées et positionnées verticalement. Les fleurs sont petites et actinomorphes, elles sont regroupées en inflorescences plus ou moins grandes, qui forment des têtes globuleuses, généralement jaunes ou blanches (Crété, 1965). Les espèces de ce genre qui produisent de la hordénine sont *Acacia berlandieri*, *Acacia harpophylla*, *Acacia holoserica* et *Acacia spriorbis*.

### 2.3.2. Caractéristiques de l'espèce *Alhagi pseudalhagi*

Le genre *Alhagi* est originaire d'Asie et a été importé en Amérique dans la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle. *Alhagi pseudalhagi* produit de la hordénine (Smith, 1977). C'est un arbuste d'environ 1 m de haut, dont le rhizome peut mesurer jusqu'à 15 m de long. Les feuilles sont entières, longues de 1 à 4 cm. Des épines sont présentes sur les nœuds, sur lesquelles poussent des fleurs de 1 à 2 cm de long, de couleur rose à magenta. Le fruit est indéhiscent, rougeâtre, et contient des graines marron foncé (Kerr *et al.*, 1965).

### 2.3.3. Caractéristiques du genre *Desmodium*

Les espèces du genre *Desmodium* sont généralement des plantes herbacées ou des petits arbustes qui présentent des feuilles trifoliées, avec des petites fleurs rose à violette regroupées en panicules ou en grappe. Ce genre est répandu dans les régions tropicales du monde, en particulier au Mexique et en Amérique du Sud (Lima *et al.*, 2014). Les espèces *Desmodium cephalotes*, *Desmodium gangeticum* et *Desmodium triflorum* synthétisent de la hordénine (Smith, 1977).

### 2.4. Les $\beta$ -phénéthylamines dans la famille des Liliacées : *Eremurus regelii*

Dans la famille des Liliacées, *Eremurus regelii*, une espèce de lis des steppes synthétise de la hordénine. Son aire de répartition est limitée à l'Asie centrale (Baryshnikova, 1990).

### 2.5. Les $\beta$ -phénéthylamines dans la famille des Loranthaceae : *Phoradendron flavescens*

*Phoradendron flavescens* est une espèce de gui présente en Amérique du Nord. Il parasite en particulier les érables (*Acer spp.*), les ormes (*Ulmus spp.*) et le noyer noir (*Juglans nigra*) (Schneck, 1884). Il synthétise de la hordénine (Smith, 1977).

### 2.4. Les $\beta$ -phénéthylamines dans la famille des Amaryllidaceae

#### 2.4.1. Caractéristiques de l'espèce *Pancratium maritimum*

Le lis maritime (*Pancratium maritimum*) est trouvé sur les dunes et les habitats côtiers sablonneux. En Europe et en Afrique du Nord, il est présent au Maroc, dans la péninsule ibérique et en France. L'inflorescence est de type ombelle avec 2 à 14 fleurs blanches, qui se

développent centripètement sur une hampe d'environ 15 cm de long (Medrano *et al.*, 2000). Cette espèce produit de la hordénine (Smith, 1977).

#### 2.4.2. Caractéristiques du genre *Ungernia*

Le genre *Ungernia* est constitué de huit espèces, dont trois produisent de la hordénine : *Ungernia ferganica* au Kirghizistan, *Ungernia trisphaera* au Turkménistan et *Ungernia victoris* en Ouzbékistan (Kadyrov *et al.*, 1980 ; Smith, 1977).

#### 2.4.3. Caractéristiques de l'espèce *Amaryllis vittata*

Il existe une grande confusion autour du terme *Amaryllis*. Il peut désigner l'amaryllis du fleuriste, qui appartient au genre *Hippeastrum*, originaire d'Amérique, mais aussi le genre *Amaryllis*, qui est constitué de deux espèces, *Amaryllis belladonna* et *Amaryllis paradisicola*, originaires d'Afrique du Sud. Les deux genres présentent une grande diversité morphologique et se ressemblent : la tige est robuste, vert violacé et large, et mesure jusqu'à 85 cm de haut. Les fleurs sont grandes, en forme de trompette, de couleur rose à bordeaux (Duncan, 2004). Les citations d'*Amaryllis vittata* dans la littérature sont très restreintes, et semblent faire référence à l'espèce *Hippeastrum vittatum*, l'amaryllis du fleuriste le plus courant. Cette espèce produit de la synéphrine (Smith, 1977).

#### 2.4.4. Caractéristiques de l'espèce *Scadoxus multiflorus*

*Scadoxus multiflorus* ou *Haemanthus katherinae* est une espèce originaire d'Afrique sub-saharienne. Cette plante, qui produit de la synéphrine, pousse jusqu'à une hauteur d'environ 50 cm. Les feuilles sont plutôt succulentes, imbriquées et évasées à l'apex. L'inflorescence est en boules boursouflées et comprend plus de 200 fleurs écarlates (Williamson, 2017 ; Smith, 1977).

### 2.5 Les $\beta$ -phénéthylamines dans la famille des Berberidaceae : *Nandina domestica*

Le bambou céleste (*Nandina domestica*) est un arbuste dressé de 3 m de haut au maximum, originaire du Japon et de la Chine (Ikuta, 1994). Les fleurs blanches sont blanches et les fruits sont composés de grappes de baies rouges. Les tiges non ramifiées ressemblent à des roseaux avec des feuilles persistantes regroupées à l'extrémité qui donnent à cette plante

un aspect exotique semblable à celui du bambou (Niemiera, 2008). Il contient de la hordénine (Smith, 1977).

#### 2.6. Les $\beta$ -phénéthylamines dans les Euphorbiaceae : *Securinega virosa*

*Securinega virosa* est un arbuste dense, peu ramifié et très ramifié, qui atteint en moyenne 2 à 3 m de haut, à feuilles caduques. Il est largement répandu dans toute l'Afrique tropicale, ainsi qu'en Inde, en Malaisie, en Chine et en Australie (Magaji *et al.*, 2007). Il produit de la hordénine (Smith, 1977).

#### 2.7. Les $\beta$ -phénéthylamines dans les Cannabinaceae : *Cannabis sativa*

Le cannabis (*Cannabis sativa*) est présenté en VIII-2.1. Il contient de la hordénine (Smith, 1977).

#### 2.8 Les $\beta$ -phénéthylamines dans les Rutaceae : les plantes productrices d'agrumes

Dans les *Rutaceae*, les espèces du genre *Citrus*, les agrumes, produisent des  $\beta$ -phénéthylamines (figure 29). Ces végétaux ont été domestiqués en Asie du Sud-Est il y a plusieurs milliers d'années puis se sont répandus dans le monde entier. Le citronnier (*Citrus limon*), le cédratier (*Citrus medica*), et l'oranger (*Citrus sinensis*) produisent de la synéphrine,



Figure 29 : Fleurs et fruits d'oranger (*Citrus sinensis*) (par Ellen Levy Finch, 2004)

tandis que le mandarinier (*Citrus reticulata blanco*) synthétise aussi de la hordénine (Ollitrault et Navarro, 2012 ; Smith, 1977).

### 2.9. Les $\beta$ -phénéthylamines dans la famille des Chenopodiaceae : *Haloxylon salicornicum*

*Haloxylon salicornicum* est un arbuste vivace ayant une large distribution dans les habitats sablonneux des déserts d'Arabie. Il est également réparti dans les zones salines et sèches des États du Rajasthan et du Gujarat en Inde. C'est une plante succulente à tige sans feuilles qui peut tolérer des conditions environnementales difficiles et le surpâturage (Panda *et al.*, 2019). Cette espèce produit de la synéphrine (Smith, 1977).

### 3. Biosynthèse végétale des $\beta$ -phénéthylamines

La biosynthèse de la hordénine a été démontrée dans l'orge (*Hordeum vulgare*) (Massicot et Marion, 1957), celle de la synéphrine dans le genre *Citrus* (Wheaton et Stewart, 1969). La phénylalanine en est le précurseur initial. Après métabolisation de la phénylalanine

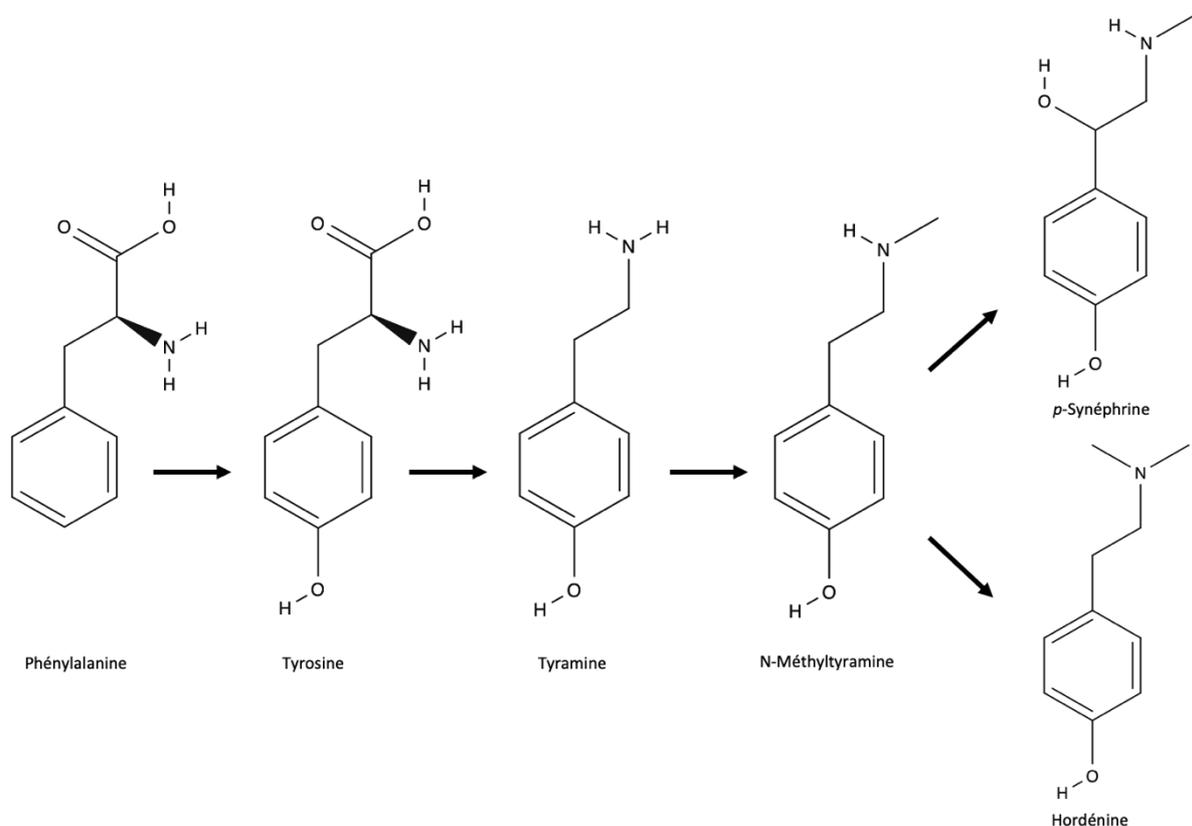


Figure 30 : Voie de biosynthèse de la p-synéphrine et de la hordénine

en tyrosine, la tyrosine est ensuite décarboxylée en tyramine, qui est méthylée par la méthionine pour former la N-méthyltyramine (figure 28) (Massicot et Marion, 1957).

Pour former la hordénine, dans l'orge, la N-méthyltyramine est méthylée une deuxième fois (Leete *et al.*, 1952), tandis qu'elle est hydroxylée pour former la synéphrine, dans le citronnier (Wheaton et Stewart, 1969).

#### 4. Pharmacologie des $\beta$ -phénéthylamines

La hordenine et la synéphrine sont des stimulants sympathomimétiques (Frank *et al.*, 1990 ; Stohs *et al.*, 2011).

Chez l'homme, la synéphrine est un complément alimentaire utilisé pour la perte de poids. Plus précisément, on distingue la *p*-synéphrine, qui est synthétisée naturellement chez les végétaux et dont le groupement hydroxyle est situé en paraposition du benzène, et la *m*-synéphrine, qui est synthétique et contient un groupement hydroxyle en métaposition du benzène (Stohs *et al.*, 2012). Cette différence de structure a pour conséquence que ces deux molécules n'ont pas la même capacité de liaison aux récepteurs  $\alpha$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$  à l'adrénaline : en raison de l'encombrement spatial créé par le groupement hydroxyle en paraposition du benzène, la *p*-synéphrine a une affinité très faible pour les  $\alpha$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -adrénorécepteurs, contrairement à la *m*-synéphrine. De plus, la solubilité lipidique de la *p*-synéphrine est significativement inférieure à celle de l'adrénaline, et elle n'est donc pas transportée jusqu'au système nerveux central (SNC) (Shara *et al.*, 2016). Ainsi, après administration orale, seule ou en association avec d'autres ingrédients, la *p*-synéphrine n'a pas d'activité cardiovasculaire. En revanche, chez l'homme, elle permet une augmentation du métabolisme, sans conséquence sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque, à court terme (Stohs *et al.*, 2012).

La pharmacologie de la hordénine a été étudiée, chez le cheval. Un bolus intra-veineux à une concentration de 2 mg/kg a provoqué une tachycardie et une tachpnée dans les cinq minutes suivant l'injection, et pendant une vingtaine de minutes chez les chevaux. Après administration orale à 2 mg/kg, aucun changement des paramètres initiaux n'a été observé. Le pic de concentration sanguine en hordénine était de 0.1 mg/mL, donc insuffisant pour produire une réponse à l'administration (Frank *et al.*, 1990).

## 5. Pharmacocinétique des $\beta$ -phénéthylamines

La pharmacocinétique de la *p*-synéphrine n'a pas été étudiée, chez le cheval. Cependant, des études ont montré que chez l'homme, le pic de concentration plasmatique est atteint entre une et deux heures après administration orale, et sa demi-vie est de deux heures (Haller *et al.*, 2005).

Après une administration orale de 2 mg/kg de hordénine chez le cheval, le pic de concentration plasmatique est de 0,17  $\mu\text{g/mL}$  au bout d'une heure. Dans les urines, la concentration de hordénine est de 200  $\mu\text{g/mL}$  une heure post administration, et est resté relativement stable pendant huit heures, pour diminuer rapidement jusqu'à 1.5  $\mu\text{g/mL}$  24h après administration, puis se stabiliser jusqu'à 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , 72h post ingestion. Une concentration élevée en hordénine dans les urines n'est donc pas synonyme d'effet pharmacologique. De plus, la biodisponibilité de la hordénine a été estimée à 100% mais son absorption est lente, avec une demi-vie d'environ deux heures et trente minutes (Frank *et al.*, 1990).

## 6. Valeurs seuil des $\beta$ -phénéthylamines

L'IFHA n'a pas déterminé de valeur seuil pour la synéphrine et ne tient pas compte de la différence entre *p*-synéphrine et *m*-synéphrine. En 2012, sept cas de dopage à la synéphrine ont été détectés en Australie (Racing Medication and Testing Consortium, 2012).

Une valeur seuil de 80  $\mu\text{g/mL}$  dans les urines a été décidée pour la hordénine par l'IFHA (British Horseracing Authority, 2019).

## VIII. Les phytocannabinoïdes

Les phytocannabinoïdes sont des molécules méroterpénoïdes, c'est-à-dire des métabolites naturels qui sont partiellement dérivés des voies de biosynthèse des terpénoïdes (Matsuda et Abe, 2020). Les terpénoïdes constituent le groupe de métabolites secondaires le plus important et le plus diversifié sur le plan structurel provenant de sources naturelles (Isah *et al.*, 2018).

## 1. Caractéristiques physico-chimiques des phytocannabinoïdes

Les phytocannabinoïdes ont été isolés pour la première dans l'espèce *Cannabis sativa*. Leur diversité est due à la multitude d'expressions de leur parties communes : un noyau résorcinyl, un résidu isoprényl et une chaîne plus ou moins longue, qui peuvent donc s'associer pour former un grand nombre de molécules différentes. Les plus connus sont le CBD (cannabidiol) et le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) (figure 31).

Les phytocannabinoïdes classiques ont un noyau résorcinyl, dérivé d'un polycétide aliphatique linéaire. Il existe aussi des aralkylphytocannabinoïdes, qui sont dérivés d'un polycétide aliphatique aromatique. Les dérivés dits normaux présentent leur chaîne résorcinyl en para-position, tandis que les anormaux présentent une chaîne résorcinyl en ortho-position. On distingue de plus les sesquicannabinoïdes, dont le résidu isoprényl est de type sesquiterpényle, ainsi que les déprénylcannabinoïdes, qui possèdent un résidu isoprényle diméthylallyl simple. (Hanuš *et al.*, 2016).

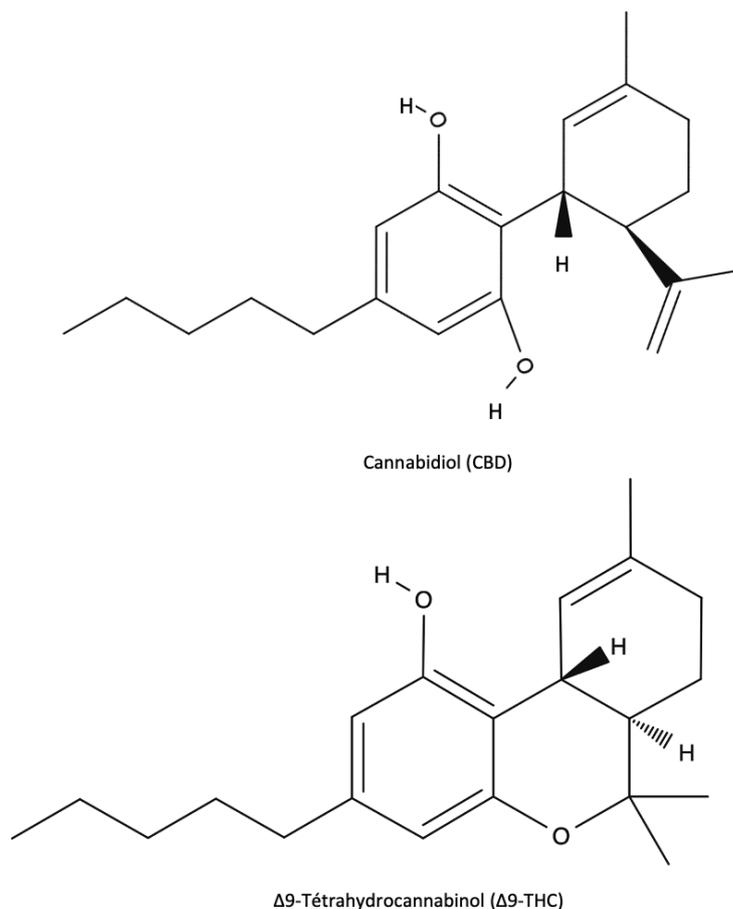


Figure 31 : Structures chimiques du cannabidiol (CBD) et du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)

Plus d'une centaine de molécules ont été mises en évidence, elles sont classées en différents types selon leur structure chimique :

- cannabigerol (CBG) : présence d'un résidu isoprényle linéaire,
- cannabichromène (CBC) : le résidu isoprényle est oxydativement fusionné avec le cycle résorescinylo,
- cannabidiol (CBD) : issu du clivage de la double liaison endocyclique du  $\Delta$ -THC,
- Tétrahydrocannabinols (THC) : forme réduite de cannabinol,
- cannabicycloles (CBL) : artéfacts formés pendant le stockage de la plante en présence de lumière,
- cannabielsoins (CBE) : résultent de l'ouverture des époxydes de cannabidiol,
- cannabinols (CBN) : dérivés du THC par aromatisation oxydative,
- cannabinodiols : caractérisés par l'aromatisation de la partie menthyle du CBD, pour former un groupe thymyle,
- cannabinoïdes divers (Gülck et Møller, 2020 ; Hanuš *et al.*, 2016).

## 2. Synthèse endogène des phytocannabinoïdes chez les végétaux

### 2.1. Caractéristiques de *Cannabis sativa*

Le cannabis, ou chanvre, est constitué par l'espèce *Cannabis sativa*, qui contient quatre variétés identifiées par leur teneur en THC et la présence de caractères de domestication. On retrouve ainsi les variétés *Cannabis sativa subsp. sativa var. sativa* (faible teneur en THC, avec des caractères de domestication), *Cannabis sativa subsp. sativa var. spontanea* (faible teneur en THC, caractères sauvages), *Cannabis sativa subsp. indica var. indica* (haute teneur en THC, caractères de domestication) et *Cannabis sativa subsp. indica var. kafiristanica* (haute teneur en THC, caractères sauvages) (McPartland, 2018).

Les tiges de la plante de cannabis sont dressées, souvent creuses, de 0,2 à 6 m de haut selon la variété et les conditions de croissance (figure 32). Les feuilles de la plante sont alternes ou opposées sur la tige, composées et palmées, avec à la base entre 3 et 13 folioles, avec à l'apex 1 à 3 folioles. Les folioles du cannabis sont généralement lancéolées, parfois oblancéolées à linéaires, la plus longue au milieu. Le limbe de la feuille est vert, strié, et avec des points résineux blanchâtres clairs à opaques à brunâtres (Chandra *et al.*, 2017).

*Cannabis sativa* produit principalement des cannabinoïdes alkylés au niveau de ses trichomes glandulaires, localisés dans les parties aériennes de la plante avec une densité plus importante dans les fleurs femelles. Ces métabolites présentent une moitié isoprényle et une chaîne pentyle. Les constituants les plus abondants sont le trans- $\Delta$ -THC, le CBD, le CBC et le CBG (Gülck et Møller, 2020). Il s'agit d'une plante annuelle qui présente deux périodes de croissance, la végétative et la floraison. Lors de la phase de croissance végétative, la plante grandit rapidement et produit peu de métabolites, tandis qu'au cours de la floraison, la production de phytocannabinoïdes est plus développée, avec un pic pendant les dernières semaines de floraison (Happyana et Kayser, 2016).



Figure 32 : Plant de cannabis (*Cannabis sativa*) (par Nabokov, 2007)

## 2.2. Caractéristiques du genre *Rhododendron*

Les plantes du genre *Rhododendron* produisent des cannabinoïdes de type CBC, avec une chaîne orcinol (groupement méthyle), stockés dans les feuilles.

Les Rhododendrons sont des arbustes ou des arbres à feuilles persistantes ou moins souvent caduques. Les feuilles varient en taille et sont alternes, linéaires à orbiculaires avec des marges entières. L'inflorescence regroupe jusqu'à vingt fleurs. Les fleurs sont en forme de trompette évasée, de couleur rose, blanche, jaune, violette ou encore orange. Les plus grandes fleurs mesurent environ 10 cm de longueur et de largeur, tandis que les plus petites ne dépassent pas 4 mm. Le fruit est une capsule et les graines ont une forme allant du fuseau à l'ellipsoïde, ou aplaties (Popescu et Kopp, 2013).

*Rhododendron dauricum* est originaire de l'Asie du Nord-Est et produit de l'acide grifolique, de l'acide daurichromérique, de la confluentine et de l'acide rhododaurichroménique, qui sont des cannabinoïdes avec une moitié sesquiterpène.

*Rhododendron adamsii* est présent à l'Est de la Sibérie et en Mongolie. Cette espèce produit de l'acide cannabigerorcynique, du méthylester d'acide cannabigerorcynique, de l'acide daurichroménique et des méroterpénoïdes chromaniques ou chroméniques.

L'espèce *Rhododendron anthopogonoides*, utilisée comme expectorant et pour le traitement contre la bronchite chronique, est présente au Sud de la Chine. Elle contient de l'acide anthopogocyclolique, de l'acide anthopogochroménique, de l'acide cannabiorcichroménique et de l'acide cannabiorcicyclolique, qui sont des dérivés chromane et chromène cannabinoïde-like.

*Rhododendron rubiginosum* est une espèce endémique du Sud-Ouest de la Chine et contient des anthopogochromènes A et B ainsi que des rubiginosines A à G.

### 2.3. Les phytocannabinoïdes chez les producteurs d'amorfructines

Les amorfructines sont des  $\beta$ -aralkyl-phytocannabinoïdes de type phénéthyl, dérivés du cannabigérol. Elles présentent toutes un noyau salicylate qui porte un groupe para-méthoxyle ou hydroxyle, un méta-isoprényle et un substitut ortho-aralkyle ou ortho-alkyle (Hanusš *et al.*, 2016). Elles sont produites par *Helichrysum umbraculigerum*, une immortelle, qui est une Astéracée d'Afrique du Sud, ainsi qu'au niveau des racines de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*), et par l'amorphe buissonnante (*Amorpha fruticosa*), qui sont des Fabacées.

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) est une plante herbacée mesurant entre 1 mètre et 1,5 mètre de haut, dont les racines forment des rhizomes comestibles (figure 33). Les feuilles sont grandes et pennées, de 7 à 15 centimètres de long, composées de 9 à 17 folioles. Les fleurs sont violettes, d'un diamètre de 1 cm, disposées en inflorescence. Le fruit est une gousse plate, de 2 à 3 cm de long, qui contient de nombreuses graines (Huxley *et al.*, 1992).



Figure 33 : Plant de réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) (par Raffi Kojian, 2011)

L'amarpe buissonnante, ou indigo du bush (*Amorpha fruticosa*) est un arbuste originaire d'Amérique du Nord, utilisé traditionnellement pour produire du colorant indigo. La plante adulte est ramifiée, avec 1 à 10 tiges atteignant une hauteur de 1 à 3,5 m. Elle présente une grande diversité morphologique. Les feuilles sont composées, impaires et pennées, longues de 10 à 28 cm avec de 9 à 21 folioles longues de 2 à 4 cm et larges de 1 à 2 cm. Les fleurs portent un seul pétale et sont regroupées en grappes dressées de 7 à 15 cm de long. Les fruits sont des gousses courtes, lisses ou velues contenant une ou deux graines brunâtres lisses (Kozuharova *et al.*, 2017).

#### 2.4. Les phytocannabinoïdes dans le taxon des Marchantiophyta

Les hépatiques (*Marchantiophyta*) sont considérés comme les premières plantes terrestres, et possèdent des caractéristiques archaïques comme l'absence de graine et des

feuilles vascularisées. Elles sont principalement réparties entre la Nouvelle Calédonie, le Japon, la Nouvelle Zélande et le Costa Rica. Elles produisent des cannabinoïdes avec un squelette bibenzyl comme l'acide lunularique et la vittatine.

### 2.5. Les phytocannabinoïdes dans les champignons

Les champignons du genre *Albatrellus* possèdent des mycorhizes dans lesquelles sont produits l'acide grifolique, la grifoline, la néogrifoline et la confluentine (Gülck et Møller, 2020). Ce sont des basidiomycètes, visibles à l'automne dans les forêts de conifères des zones tempérées (Hellwig *et al.*, 2003).

On retrouve aussi des dérivés de cannabinoïdes chez *Cylindrocarpon olidum*. Il s'agit d'un ascomycète dont la production d'acide cannabiorcichroménique permet de limiter le développement d'autres champignons.

## 3. Biosynthèse des phytocannabinoïdes

La biosynthèse des phytocannabinoïdes a été étudiée dans l'espèce *Cannabis sativa* (figure 34). Elle a lieu dans le cytosol des cellules glandulaires, les plastes et la cavité de stockage extracellulaire.

Dans le cytosol, l'acide hexanoïque est utilisé comme molécule de départ polykétide et est très probablement généré à partir d'acides gras C<sub>18</sub> comme l'acide palmitique, qui sont séquentiellement désaturés, peroxygénés et clivés en acide hexanoïque et en un produit en C<sub>12</sub> par l'action de désaturases, de lipoxygénases et d'hydroperoxyde lyases, respectivement. L'acide hexanoïque est converti en thioester activé hexanoyl-Coenzyme A qui est allongé avec le malonyl-Coenzyme A comme donneur C<sub>2</sub> et cyclisé par l'acide olivetolique cyclase (OAC) pour produire de l'acide olivetolique (OA) (Gülck et Møller, 2020).

Le géranyl-pyrophosphate (GPP) est un isoprénoïde en C<sub>10</sub> synthétisé dans le plaste. L'acide cannabigérolique synthase utilise le GPP pour prényler l'OA, formant le premier composé cannabinoïde CBGA. Le CBGA est le précurseur direct des cannabinoïdes qui présentent une chaîne latérale alkylique de pentyle. Le CBGA est ensuite converti en  $\Delta^9$ -THCA et CBDA, respectivement, par les flavoprotéines  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique synthase

(THCAS) et cannabidiolique acide synthase (CBDAS), sécrétées dans l'espace extracellulaire (Gülck et Møller, 2020).

Le  $\Delta^9$ -THCA, le CBDA et le CBCA sont les produits finaux de la biosynthèse enzymatique des cannabinoïdes avec une chaîne latérale pentyle. Lorsqu'ils sont exposés à la chaleur, aux radiations ou spontanément lors du stockage, les composés subissent des réactions de

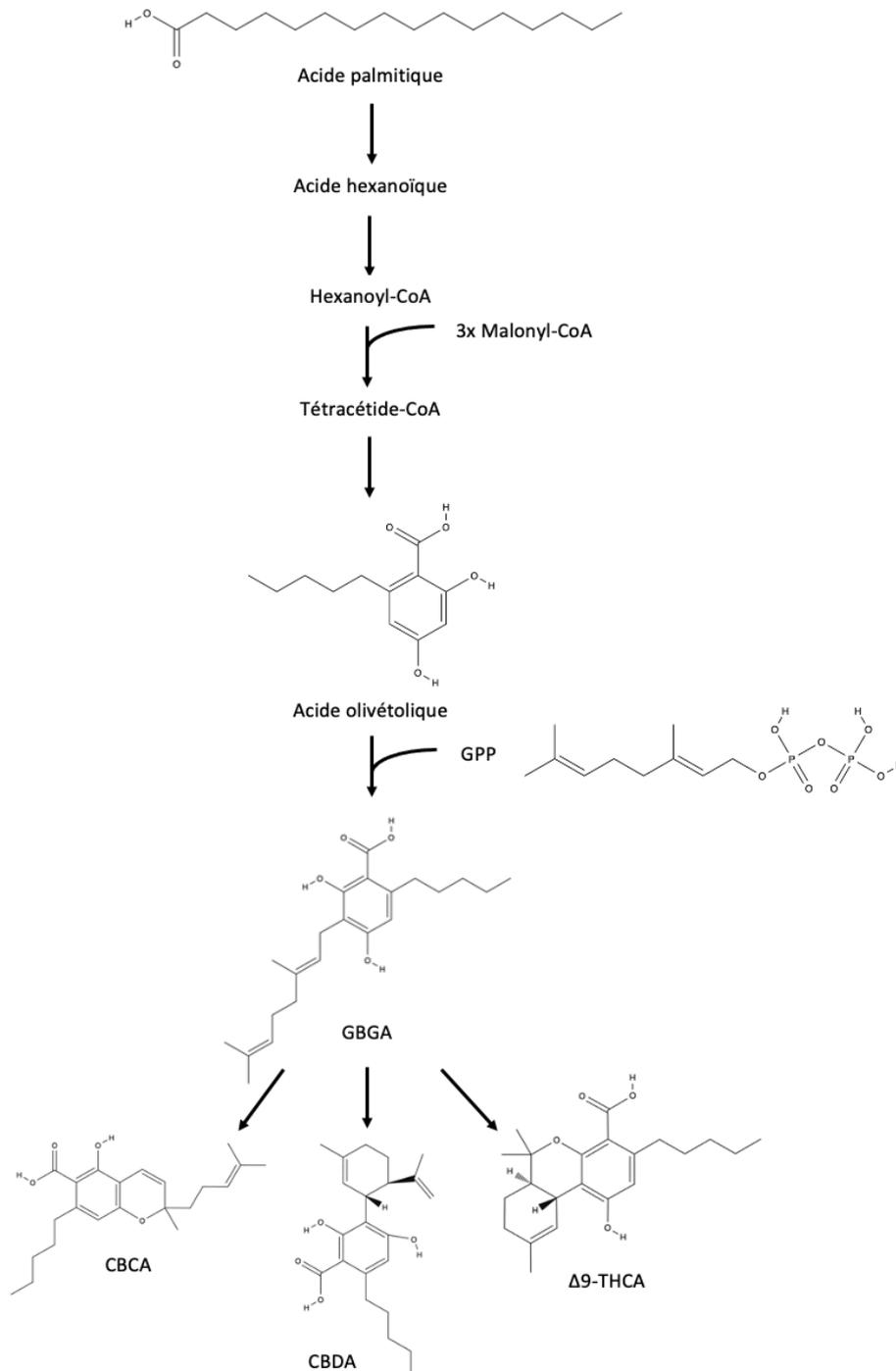


Figure 34 : Voie de biosynthèse des acides de cannabinoïdes de base (CBCA, CBDA et  $\Delta^9$ -THCA) (d'après Gülck et Møller, 2020)

décarboxylation et de « réarrangement spontané ». Les cannabinoïdes avec des chaînes latérales alkyles inhabituelles (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sont produits par les mêmes enzymes, mais à partir des acyl-CoA gras à chaîne courte (Gülck et Møller, 2020).

#### 4. Pharmacologie des phytocannabinoïdes

Chez l'homme, les cannabinoïdes sont des agonistes ou antagonistes partiels des récepteurs cannabinoïdes CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> couplés à des protéines G. Parmi ces molécules, le THC présente une activité psychotrope, en se liant préférentiellement aux récepteurs CB<sub>1</sub>, contrairement au CBD, qui se lie principalement aux récepteurs CB<sub>2</sub>. Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont localisés principalement sur les membranes présynaptiques dans le cerveau et le SNC, et le THC agit comme un agoniste du récepteur (Gülck et Møller, 2020). Les récepteurs CB<sub>2</sub> sont largement répandus dans le système nerveux périphérique et le système immunitaire.

Les cannabinoïdes et les produits pharmaceutiques à base de cannabinoïdes sont prescrits pour soulager la douleur neuropathique, qui est une forme sévère de douleur chronique résultant de lésions ou d'une maladie affectant le système somatosensoriel. Il est de plus en plus admis que le THC est efficace pour réduire la douleur neuropathique, mais il présente des effets secondaires potentiels préoccupants. Le CBD est beaucoup plus prometteur. Il agit comme modulateur allostérique des récepteurs opiacés  $\mu$  et comme un modulateur allostérique négatif de CB<sub>1</sub>, ce qui signifie qu'il n'induit pas d'effets psychotropes similaires à ceux du  $\Delta^9$ -THC. De plus, le CBD est connu depuis longtemps comme un composé anti-inflammatoire et a été étudié pour sa capacité à prévenir la douleur arthrosique grâce à ses actions anti-inflammatoires (Amin et Ali, 2019). Il présente aussi des activités anticonvulsives, antianxiété, antipsychotiques, et antinauséennes (Gülck et Møller, 2020).

#### 5. Pharmacocinétique des phytocannabinoïdes

Chez l'homme, le THC est hautement lipophile et s'accumule dans les cellules adipeuses et la rate. Lorsqu'il est fumé, il pénètre extrêmement rapidement dans la circulation sanguine avec des niveaux croissants détectés dans le plasma sanguin dans les 1 à 2 minutes suivant la première inhalation. Après administration orale, le THC présente un pic de concentration plasmatique au bout d'une à deux heures. Il traverse facilement la barrière

hémato-méningée et peut être retrouvé en grande quantité dans le cerveau. Il est relargué depuis la graisse avec une demi-vie de plusieurs jours, et peut mettre plusieurs semaines à disparaître du tissu adipeux. Une grande partie du métabolisme du  $\Delta^9$ -THC se produit dans le foie, par un cycle entéro-hépatique où il est converti en 11-hydroxy-THC ou 11-nor-9-carboxy-THC. Cette conversion est rapide et se produit dans les minutes qui suivent la détection du THC dans le plasma sanguin. Alors que le 11-hydroxy-THC est psychotrope, le 11-nor-9-carboxy-THC ne l'est pas et est le principal composant trouvé dans les analyses d'urine comme indicateur pour déterminer la consommation de cannabis (Amin et Ali, 2019).

## 6. Valeur seuil

Il n'existe pas à ce jour de valeur seuil pour les phytocannabinoïdes dans le contrôle antidopage, chez le cheval, mais ils font partie de la liste des substances spécifiées de la FEI (FEI, 2020).

## IX. La spartéine

La spartéine est un alcaloïde dérivé de la quinolizidine, une amine tertiaire. Les acides quinolizidiniques sont synthétisés dans le règne végétal, en particulier par les Légumineuses, mais aussi dans le règne animal, par les spongiaires (Brossi, 1987).

### 1. Caractéristiques physico-chimiques de la spartéine

Les alcaloïdes quinolizidiniques sont majoritairement des molécules tétracycliques (figure 35) (Huisman *et al.*, 1989). Ce sont des métabolites secondaires synthétisés par les

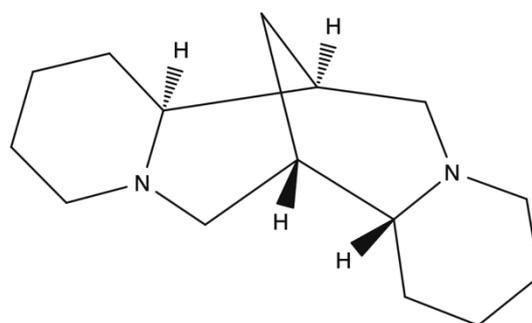


Figure 35 : Structure chimique de la spartéine (d'après Boschini et Resta, 2013)

Légumineuses à partir de la lysine, comme mécanisme de défense contre les pathogènes et les prédateurs (Boschin et Resta, 2013).

## 2. Synthèse endogène de la spartéine chez les plantes

Les alcaloïdes quinolizidiniques sont synthétisés dans les feuilles en croissance. Elles sont ensuite redistribuées à l'ensemble de la plante et, en particulier, dans les graines (Huisman *et al.*, 1989).



Figure 36 : Inflorescence et feuilles de lupin bleu (*Lupinus angustifolus*) (par Luis Fernández García, 2015)

Dans la tribu des *Genisteae*, presque toutes les espèces produisent des alcaloïdes quinolizidiniques (genres *Lupinus*, *Cytisus*, *Genista* et *Spartium*). Parmi eux, le genre *Lupinus* a été particulièrement étudié en raison de sa forte teneur en protéine, qui en fait une source de graine riche en protéines végétales (figure 36). Ce genre comprend plus de cinq cents espèces, douze espèces ont été décrites en Europe et en Afrique, tandis qu'on en retrouve plus de trois cents différentes, en Amérique (EFSA, 2019). Parmi ces espèces, seulement

quatre ont été domestiquées et sont utilisées dans en agriculture : le lupin blanc (*Lupinus albus*), le lupin bleu (*Lupinus angustifolius*), le lupin jaune (*Lupinus luteus*) et le lupin changeant (*Lupinus mutabilis*). La quantité de spartéine dans chaque plante est dépendante du génotype, de la présence de pathogènes et des conditions climatiques et environnementales.

### 3. Biosynthèse de la spartéine

La biosynthèse de la spartéine (figure 37) est initiée par la décarboxylation de la L-lysine en cadavérine. Une déamination oxydative aboutit au 5-aminopentanal qui forme spontanément un cycle, la  $\Delta$ -pipéridéine (Frick *et al.*, 2017). Trois unités de cadavérine, qui suivent chacune ces réactions, sont nécessaires pour former un cation diiminium tétracyclique, ce qui après une série de réactions aboutit à la spartéine (Fraser et Robins, 1984).

### 4. Pharmacologie de la spartéine

La spartéine a été étudiée chez l'humain et l'animal, mais il n'existe à ce jour pas d'étude sur ses effets chez le cheval. Elle présente une activité anti-arythmique et diminue la fréquence cardiaque ainsi que la pression artérielle par blocage des canaux sodique et potassique (Villalpando-Vargas et Medina-Ceja, 2016) et activation des récepteurs nicotiques et muscariniques à l'acétylcholine (Schmeller *et al.*, 1994). Dans le pancréas, elle induit la sécrétion d'insuline et de glucagon et a donc globalement un effet hypoglycémiant. La spartéine a été utilisée car pour son activité ocytocique, qui permet d'induire des contractions utérines (Villalpando-Vargas et Medina-Ceja, 2016).

### 5. Pharmacocinétique de la spartéine

La pharmacocinétique de la spartéine a été étudiée chez le rat et chez l'homme. Après administration orale de spartéine, l'absorption est rapide avec une biodisponibilité de 69,4%. Le pic de concentration est atteint à 47 minutes, puis une décroissance linéaire est observée. Chez le rat, la distribution est principalement observée dans le rein, les poumons, les glandes surrénales et la rate. Pendant la première heure après administration, l'excrétion urinaire est majoritaire. Il existe une voie d'excrétion additionnelle, probablement biliaire (Dengler *et al.*,

1970). Le temps de demi-vie d'élimination dans le plasma est d'environ deux heures chez le rat (EFSA, 2019).

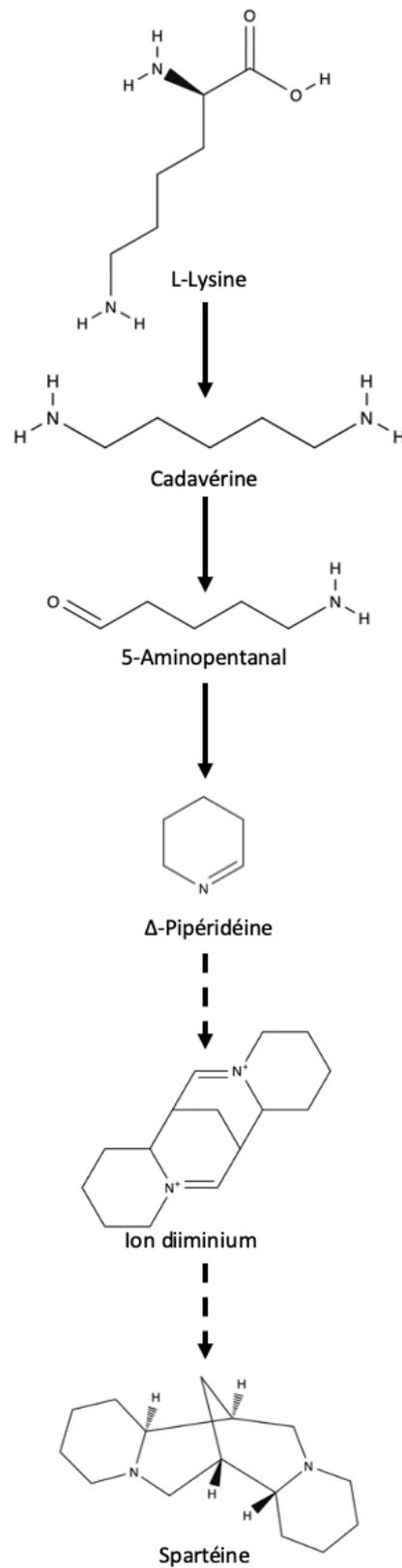


Figure 37 : Voie de biosynthèse de la sparteine (d'après Frick et al., 2017)

Chez l'homme, la spartéine est oxydée en deux métabolites, la 2,3-déhydrospartéine en majorité et la 5-6 déhydrospartéine, tandis que chez le rat, c'est la lupanine qui est le métabolite majeur (EFSA, 2019).

## 6. Valeur seuil de la spartéine

En raison de la neurotoxicité de la spartéine, les autorités responsables de la sécurité alimentaire de certains pays ont fixé une limite de 200 mg/kg d'alcaloïdes au total dans les graines et les plants de lupin destinés à la consommation humaine et animale (Boschin et Resta, 2013). Cependant, la toxicité de la spartéine n'a pas été étudiée chez le cheval (EFSA, 2019).

La spartéine fait partie de la liste des substances interdites établies par la FEI, *a contrario* de l'IFHA qui n'a pas publié de limite résiduelle pour cette substance (FEI, 2020). C'est le seul acide quinolizidinique mentionné sur cette liste, bien que d'autres molécules qui appartiennent à cette catégorie sont synthétisées par les Lupins : lupanine, angustifoline, lupinine, spartéine, multiflorine, aphylline et anagryne. Elles sont tout autant à risque que la spartéine car elles présentent aussi une toxicité anticholinergique (Frick *et al.*, 2017).

## X. Les tryptamines : bufoténine et N,N-diméthyltryptamine (DMT)

Les tryptamines sont des molécules psychotropes et psychédéliques, c'est-à-dire qu'elles provoquent des hallucinations et l'exacerbation des sensations (Garnier *et al.*, 2017). Elles sont dérivées de la tryptamine, et sont présentes chez de nombreuses espèces végétales et animales.

### 1. Caractéristiques physico-chimiques des tryptamines

La bufoténine et la N,N-diméthyltryptamine (DMT) appartiennent au groupe des tryptamines (figure 38) (Araújo *et al.*, 2015). Parmi les hallucinogènes, on distingue deux familles, les phénylalkylamines, dérivés de la mescaline, et les indolamines, qui se divisent en ergolines (dont est dérivé le LSD) et en tryptamines, auxquelles appartiennent la DMT et la bufoténine. La bufoténine est aussi appelée 3-(2-diméthylaminoéthyl)-5-indolol, 5-hydroxy-N,Ndiméthyltryptamine (5-OH-DMT), mappine ou N,N-diméthylsérotonine. La

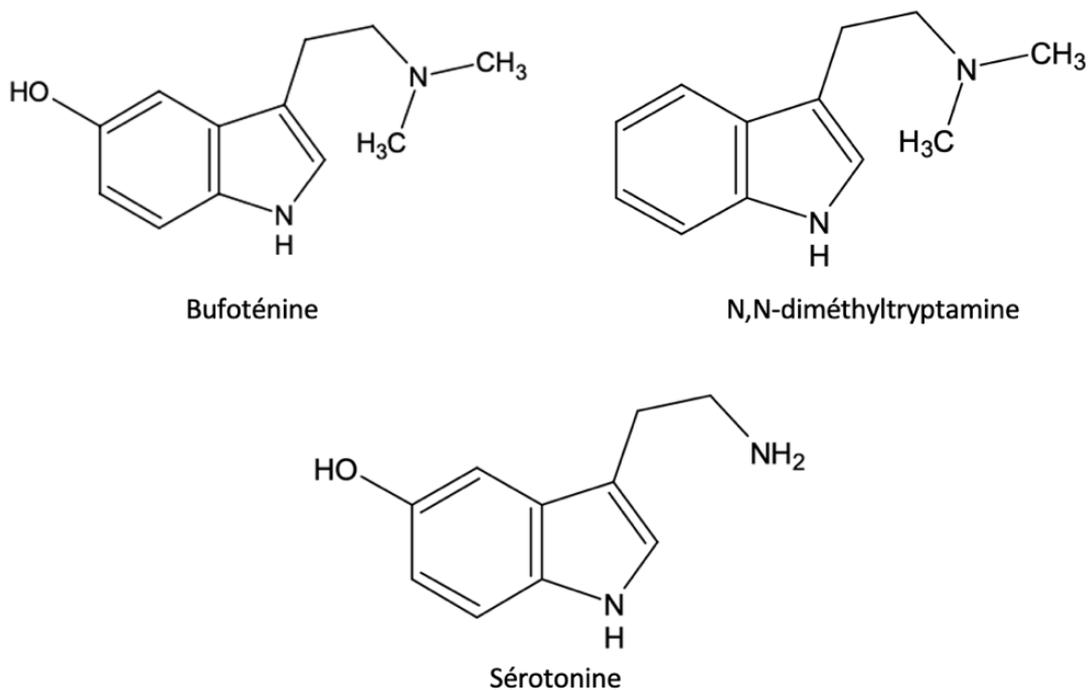


Figure 38 : Structures chimiques de la bufoténine, la N,N-diméthyltryptamine et la sérotonine (d'après Beyssen, 2001)

bufoténine a été découverte en 1893 à partir de venin de crapaud (Lyttle, Goldstein, Gartz 1996). Sa formule chimique est  $C_{12}H_{16}N_2O$ , celle de la DMT est  $C_{12}H_{16}N_2$ .

La bufoténine et la DMT à la fois des dérivés méthylés de la tryptamine, un métabolite de l'acide aminé essentiel tryptophane, et de la sérotonine, un neurotransmetteur présent dans le cerveau des mammifères et impliqué dans la contraction des muscles lisses (Sirek et Sirek, 1970). Les similarités structurales des indolamines en font des agonistes de la sérotonine : ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> de cette molécule (McBride, 2000).

## 2. Synthèse endogène des tryptamines chez les plantes

A l'état naturel, la bufoténine existe à la fois dans le règne végétal et le règne animal. On en retrouve d'importantes quantités dans le venin des crapauds du genre *Bufo* (Weil et Davis, 1994), mais sa synthèse endogène a aussi été mise en évidence chez l'homme (Räisänen, 1984). Chez les végétaux, elle est présente parmi les Légumineuses, les Graminées, ainsi qu'un champignon de la famille des Agaricacées.

## 2.1. Les tryptamines dans la famille des Leguminosae

### 2.1.1. Caractéristiques du genre *Anadenanthera*

Le genre *Anadenanthera* est représenté par les espèces *Anadenanthera peregrina* et *Anadenanthera colubrina*, qui contiennent de la bufoténine et de la DMT (Smith, 1977). Localement, le nom vernaculaire le plus connu d'*Anadenanthera peregrina* est le *Yopo*, tandis qu'on connaît *Anadenanthera colubrina* sous le terme de *Cebil*. Ces deux plantes appartiennent à la sous-famille des *Mimosaceae* et sont originaires d'Amérique du Sud. Elles poussent naturellement dans la savane et ne sont pas retrouvées dans la forêt tropicale profonde (Torres *et al.*, 1991). Elles sont aussi cultivées par des tribus locales qui utilisent les graines qui contiennent les tryptamines hallucinogènes telles que la bufoténine et la DMT pour des rituels religieux (de Smet, 1985 ; Schultes *et al.*, 1977).

Ces espèces sont très semblables et mesurent entre 3 et 20 mètres de haut, avec un tronc d'un diamètre de 60 centimètres et une écorce cornée, marron à noire. Les feuilles sont longues et divisées en quinze à vingt folioles. Les fleurs sont petites, sphériques, blanches à jaune pâle, regroupées en bouquets axillaires ou terminaux. Les fruits poussent sous forme de gousses marron à noires, plates, contenant entre 3 et 10 graines noires, plates et rondes pour *Anadenanthera peregrina*. On les retrouve sous forme de gousse marron foncé chez *Anadenanthera colubrina*, contenant des graines rondes ou carrées, plates et marron-roux, de 1 à 2 centimètres de large.

### 2.1.2. Caractéristiques du genre *Desmodium*

Le genre *Desmodium* a été présenté en VII-2.3.3 Parmi les 275 espèces du genre, seules *Desmodium gangeticum*, *Desmodium gyrans*, *Desmodium pulchellum*, *Desmodium tiliaefolium* et *Desmodium triflorum* contiennent de la DMT et de la bufoténine (Smith, 1977).

### 2.1.3. Caractéristiques de l'espèce *Lespedeza bicolor*

*Lespedeza bicolor* est une Légumineuse originaire d'Asie, cultivée comme plante ornementale dans le monde entier. Son apparence est variée car elle présente de nombreux cultivars. C'est un arbuste pouvant mesurer jusqu'à 3 m de haut, dont les feuilles sont divisées en trois folioles ovales de 5 cm de long. L'inflorescence est une grappe de jusqu'à quinze fleurs

ouvertes ressemblant à des pois, rose et violette. Le fruit est une gousse plate de près d'un centimètre de long qui contient une graine (Wu *et al.*, 1994). *Lespedeza bicolor* produit de la DMT et de la bufoténine (Smith, 1977).

#### 2.1.4. Caractéristiques du genre *Mimosa*

L'écorce des racines des espèces *Mimosa hostilis* et *Mimosa verrucosa* contient de la DMT. Originaires des régions tropicales et sub-tropicales, ce sont des arbres qui mesurent jusqu'à 8 m de haut. Les branches sont en forme de fougère, finement pennées et atteignent 5 cm de long. Chaque feuille composée contient 15 à 33 paires de folioles vert vif de 5 à 6 mm de long. Les fleurs blanches se présentent en épis lâchement cylindriques de 4 à 8 de long.

Il ne faut pas confondre ce genre avec les espèces appelées populairement « mimosa », car elles appartiennent au genre *Acacia*, comme le mimosa d'hiver, *Acacia dealbata*.

#### 2.1.5. Caractéristiques de l'espèce *Mucuna pruriens*

Le pois mascate ou *Mucuna pruriens* est une espèce originaire des régions tropicales de l'Inde et de l'Afrique, qui contient de la bufoténine et de la DMT (Smith, 1977). C'est une plante grimpante qui peut mesurer plus de 15 mètres de haut. Les fleurs sont blanches ou pourpres et les gousses, qui mesurent 10 cm, sont recouvertes de poils bruns jaunâtres pointus et urticants qui sont dispersés par le vent (Fournet et Hammerton, 1991). Elle est utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour ses propriétés variées, comme aphrodisiaque, pour traiter les troubles menstruels, la constipation ou l'œdème. Elle est aussi utilisée comme fourrage et comme fertilisant (Kavitha et Thangamani, 2014).

#### 2.1.6. Caractéristiques de l'espèce *Petalostylis labicheoides*

*Petalostylis labicheoides* est un arbuste désertique originaire d'Australie, qui mesure entre 1 et 6 m de haut et qui contient de la DMT (Smith, 1977). Ses fleurs sont jaunes, à cinq pétales, et ses feuilles sont larges et composées de folioles. Le fruit est déhiscent et contient une à deux graines (Azani *et al.*, 2017).

## 2.2. Les tryptamines dans la famille des Rubiaceae : caractéristiques de l'espèce *Psychotria viridis*

Dans le bassin amazonien, certaines populations locales sont adeptes d'une boisson hallucinogène nommée *ayahuasca*, élaborée à partir de différentes plantes dont deux espèces du genre *Psychotria* : *Psychotria viridis* et *Psychotria carthagenensis*, sources de DMT. Il a cependant été démontré que *Psychotria carthagenensis* ne produit pas d'alcaloïdes, et que *Psychotria viridis* est la seule source de DMT dans l'*ayahuasca*. Il s'agit d'un arbuste péruvien pouvant mesurer jusqu'à cinq mètres de haut, de forme buissonnante. Les feuilles sont opposées et présentent 5 à 10 paires de nervures secondaires. Sur leur surface inférieure, on observe des fovéoles, de petites poches près de la jonction des nervures secondaires. Les feuilles contiennent de la DMT en majorité, ainsi que de la N-monométhyltryptamine (MMT) et de la 2-méthyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline (MTHC) sous forme de traces (Rivier et Lindgren, 1972).

## 2.3. Les tryptamines dans la famille des Poacées : caractéristiques du genre *Phalaris*

Parmi le genre *Phalaris*, les espèces *Phalaris arundinacea* et *Phalaris aquatica* produisent de la bufoténine et de la DMT (Smith, 1977). *Phalaris arundinacea* a déjà été présenté en VII-2.1.2. *Phalaris aquatica* ou *Phalaris tuberosa* est une graminée de la famille



Figure 39 : Plant d'alpiste tubéreux (*Phalaris aquatica*) (par Harry Rose, 2012)

des Poacées, aussi connue sous le nom d'alpiste tubéreux (figure 39). Elle est originaire du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient. On la trouve à ce jour dans les zones à climat méditerranéen aux Etats-Unis, en Australie, en Nouvelle Zélande et en Afrique du Sud. Elle se présente en touffe, avec une tige dressée de cinquante à cent centimètres de long, et des feuilles longues insérées à la base de la plante. L'inflorescence est composée d'une panicule dense contenant des épillets allongés.

#### 2.4. Les tryptamines dans la famille des Graminées : caractéristiques de l'espèce *Arundo donax*

Le genre *Arundo* appartient à la tribu des *Festuceae* (Perdue, 1958). *Arundo donax* en est l'espèce la plus largement répandue. En France, elle est connue sous le nom de canne, canne de Provence ou roseau (figure 40). Elle peut mesurer de 2 à 8 mètres de haut, avec une tige d'un diamètre compris entre 1 et 4 centimètres. Les racines sont des rhizomes bulbeux et compacts, profondément ancrés dans le sol. Les feuilles sont longues, et présentent une largeur de 5 à 8 centimètres à la base, puis s'effilent en une pointe fine et tombante. Les inflorescences, produites en septembre et en octobre, sont constituées d'une panicule d'épillets verts pâles à violacés. Elle est originaire du pourtour méditerranéen et s'est ensuite répandue dans toutes les régions subtropicales et tempérées à chaudes du monde, principalement par la main de l'homme. Elle est ainsi retrouvée en Inde, en Chine, dans les îles du Pacifique, en Afrique du Sud, au Sud des Etats-Unis, ainsi qu'en Amérique Centrale et



Figure 40 : Plants de canne de Provence (*Arundo donax*) (par Jacopo1972, 2016)

en Amérique du Sud où elle a été à l'origine utilisée comme plante ornementale. Bien qu'elle supporte des conditions de sécheresse, elle se développe préférentiellement dans les sols humides, aux abords des rivières, lacs et ruisseaux. En France, sa production est limitée aux départements du Var et des Alpes Maritimes, pour la fabrication des anches des instruments de musique à vent. La bufoténine se trouve dans les racines et les feuilles de la Canne, mais pas dans les fleurs (Rätsch, 1992).

D'après les données du Laboratoire des Courses Hippiques (LCH), la teneur des plantes cueillies au mois de mars est de 110 µg/g de tige, 82 µg/g de rhizome et 4.3 µg/g de feuille, avec une évolution au cours des saisons (Beysen, 2001).

#### *2.5. Les tryptamines dans la famille Aizoaceae : caractéristiques du genre Delosperma*

Le genre *Delosperma* comprend des espèces d'aspect assez varié, originaires d'Afrique australe. Elles peuvent être ligneuses ou herbacées, dressées ou retombantes. Les feuilles sont plus ou moins succulentes, sont opposées-sessiles et de section variable : de large et aplatie à linéaire-triangulaire ou cylindrique. Les fleurs sont solitaires ou en grappe, de couleur blanche, crème, jaune, orange ou de différentes nuances de rose. La taille des fleurs est variable, elle peut atteindre 4 cm de diamètre (Herre, 1971). Les espèces du genre *Delosperma* produisent de la DMT (Smith, 1977).

#### *2.6. Les tryptamines dans la famille des Apocynaceae*

La famille des *Apocynaceae* est composée d'arbustes ou d'arbres qui produisent du latex. Ils ont une répartition mondiale, sous les tropiques. Les graines et le latex sont souvent riches en alcaloïdes (Wu et al. 1994). L'espèce *Prestonia amazonica* contient de la DMT et serait à l'origine d'une boisson hallucinogène, le *yajé*, consommé traditionnellement par la communauté Correguahe, au Sud de la Colombie (Smith, 1977 ; Schultes, 1957).

#### *2.7. Les tryptamines dans la famille des Malpighiaceae : caractéristiques du genre Banisteriopsis*

Le genre *Banisteriopsis* se répartit dans les régions tropicales d'Amérique du Sud, principalement au Brésil. Les espèces *Banisteriopsis argentea*, ou *Banisteriopsis muricata* et *Banisteriopsis rusbyana* produisent de la DMT et de la bufoténine (Smith, 1977). Ce sont des arbustes ligneux, grimpants. Les feuilles sont simples, opposées, décussées. Les fleurs sont

sur un pédicule bien développé, symétriques, avec cinq pétales, de couleur jaune, blanche ou rose (Gates, 1982).

#### 2.8. Les tryptamines dans la famille des Rutaceae : caractéristiques de l'espèce *Vepris ampody*

*Vepris ampody* est un arbre de 15 à 20 m de haut à feuilles persistantes, originaire de Madagascar et répandu en Afrique. Ses feuilles et ses écorces contiennent de la DMT, qui représente 80% des alcaloïdes totaux extraits de cette espèce (Kan-Fan *et al.*, 1970).

#### 2.9. Les tryptamines dans la famille des Urticaceae : caractéristiques de l'espèce *Urtica pilulifera*

Le genre *Urtica*, les orties, est présent dans toutes les régions du monde. Les plantes sont des herbacées vivaces et peuvent atteindre 2 m de haut. Les feuilles dentelées sont attachées par paires opposées à la tige. Les feuilles sont douces et le reste de la plante sont enduits de poils, dont certains piquent. Les feuilles dentelées et velues et la piqûre sont des caractéristiques généralement reconnues de cette plante. De petites fleurs, chacune avec quatre pétales blanc verdâtre, reposent en grappes denses sur des inflorescences allongées vers le sommet de la tige (Kregiel *et al.*, 2018). Parmi ce genre, l'espèce *Urtica pilulifera* produit de la bufoténine (Smith, 1977). *Urtica pilulifera* se répartit principalement dans les régions méditerranéennes, ainsi qu'en Asie du Sud-Est (Oberdorfer, 2001).

#### 2.10. Les tryptamines dans la famille des Agaricaceae : caractéristiques du genre *Amanita*

Les Amanites constituent un genre de champignons regroupant plusieurs espèces, dont l'amanite tue-mouche *Amanita muscaria*, présentée en V-2.1. Si en 1953, Wieland affirme en avoir isolé la bufoténine (Wieland *et al.*, 1953), il a été par la suite démontré que le sporophore, la partie aérienne de l'amanite tue-mouche, ne contient pas de bufoténine, contrairement à deux autres espèces : *Amanita citrina* et *Amanita porphyria* (Schultes, 1969). *Amanita citrina* produit aussi d'autres tryptamines comme la DMT. Cependant, les concentrations en bufoténine et en DMT de ces espèces sont trop faibles pour produire des hallucinations chez l'homme (Catalfomo et Eugster, 1970).

L'amanite citrine (*Amanita citrina*) est un champignon très commun, qui pousse à l'automne sur les sols siliceux, dans les bois de feuillus ou de conifères. Le chapeau jaune citrin pâle, de 4 à 8 cm de diamètre, lui donne son nom, et son pied, blanc citrin, est long de 6 à 12

cm, avec un anneau ample et un bulbe volumineux à sa base. Son odeur de pomme de terre crue est caractéristique (Phillips, 1994). L'amanite porphyre (*Amanita porphyria*) est très semblable à l'amanite citrine, on la diffère par la couleur du chapeau brun, gris ou mauve, et de l'anneau, gris ou violet, qui lui donne son nom (Bon et Wilkinson, 1987).

Certains de ces végétaux, ainsi que d'autres, qui n'ont pas été cités ici, contiennent des tryptamines chimiquement proches de la bufoténine et de la DMT. Si leur présence n'a pas été démontrée expérimentalement, dans le genre *Virola* par exemple, il est possible que ces molécules soit présentes dans d'autres plantes, sans que cela n'ait encore été mis en évidence, sans oublier qu'elles sont aussi synthétisées par certaines espèces animales, ainsi que chez l'homme (Aguirell *et al.*, 1969 ; David et Gardier, 2016).

### 3. Biosynthèse des tryptamines dans le règne végétal

Dans les plantes, la bufoténine et la DMT sont synthétisées à partir du L-tryptophane, un acide aminé aromatique issu de la voie du shikimate (figure 41). Sept réactions enzymatiques permettent, à partir d'intermédiaires de la glycolyse et de la voie des pentoses, de produire le chorismate, précurseur universel de tous les acides aminés aromatiques. Les six réactions enzymatiques suivantes de la voie du tryptophane permettent la production de L-tryptophane (Maeda et Dudareva, 2012). L'acide aminé du tryptophane est ensuite décarboxylé pour former la tryptamine et deux méthylations successives aboutissent à la formation de N-méthyltryptamine puis de N,N-diméthyltryptamine (DMT). Enfin, l'hydroxylation du cycle à six atomes de carbone est à l'origine de la 5-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine, ou bufoténine (Cameron et Olson, 2018).

### 4. Pharmacologie des tryptamines

Les effets de la bufoténine et de la DMT chez le cheval n'ont pas été démontrés dans la littérature. De plus, les monoamines-oxydases de la muqueuse duodénale inactivent les tryptamines par désamination oxydative, ce qui inhibe les effets potentiels de cette molécule lors d'une administration par voie orale. (Catalfomo et Eugster, 1970 ; Saura *et al.*, 1996 ; Ramonet *et al.*, 2003). Cette dégradation de la DMT produit l'acide indole-3-acétique (IAA), qui ne produit pas d'effet hallucinogène (Riba *et al.*, 2012).

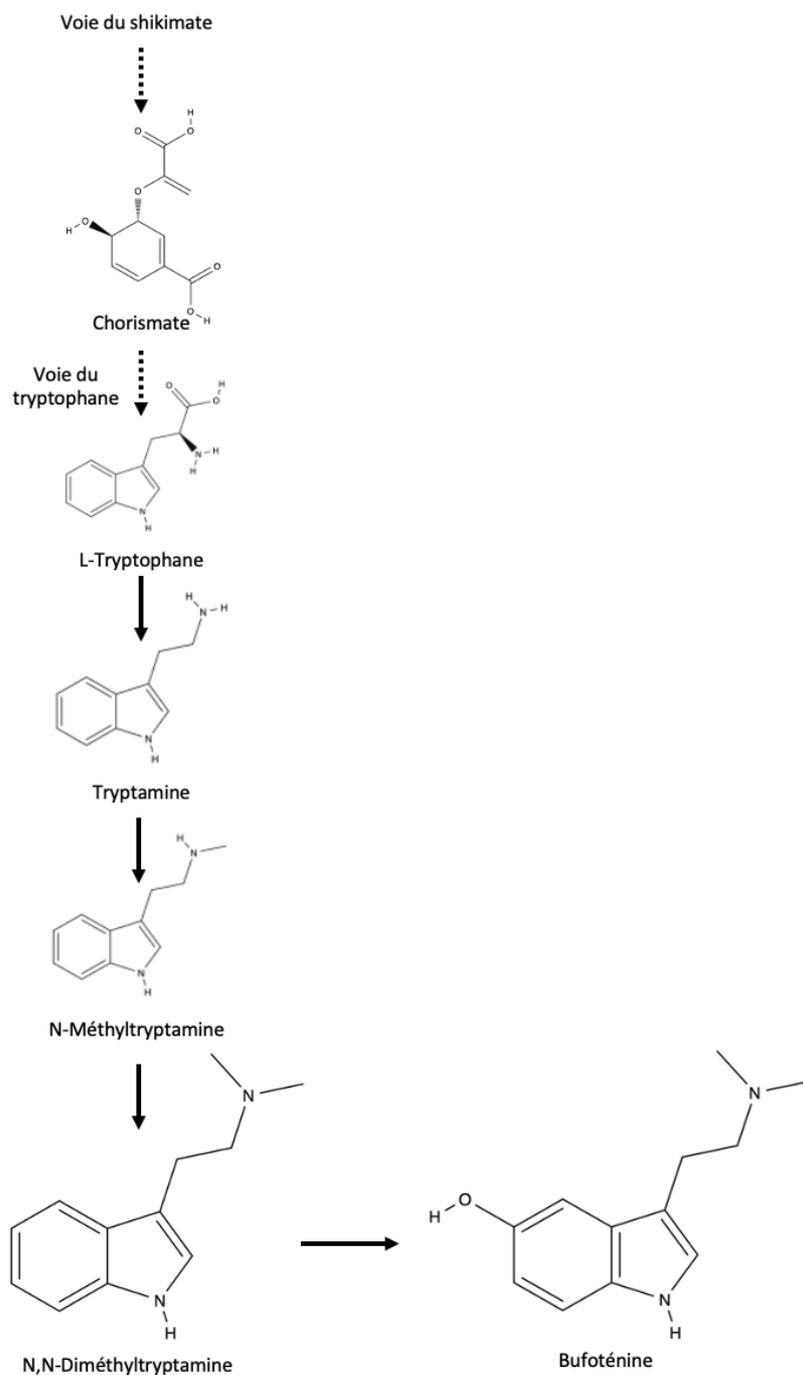


Figure 41 : Voie de biosynthèse de la DMT et de la bufoténine (d'après Maeda et Dudareva, 2012 ; Cameron et Olson, 2018)

La bufoténine et la DMT, comme le diéthyllysergamide (LSD), sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-hydroxytryptamines (récepteurs 5-HT). Leur activité hallucinogène est liée aux récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, présent dans plusieurs régions du cerveau comme le cortex, l'hippocampe et l'amygdale, qui se lie à son ligand par deux ponts hydrogènes liés à son groupement amine (Cameron et Olson, 2018).

L'injection par voie intraveineuse de sérotonine provoque directement la constriction des muscles lisses : intestin, utérus, bronches et uretères, ainsi que des effets chronotropes et inotropes positifs sur le muscle cardiaque, et une vasoconstriction. De plus, elle agit au niveau de la régulation des comportements alimentaires, la thermorégulation, l'anxiété, le comportement sexuel et la dépression (David et Gardier, 2016).

La structure spatiale de la bufoténine et de la DMT sont très proches de celle de la sérotonine, mais la substitution diméthylée de leur groupement nitrogène ne permet leur liaison qu'à un seul pont hydrogène. La position de la bufoténine et de la DMT dans le récepteur sont donc différentes de celle de la sérotonine. L'activation du récepteur par la bufoténine est égale à 70% de celle de la sérotonine, car l'arrangement géométrique du ligand dans le complexe ligand-récepteur n'est pas optimal (Almaula *et al.*, 1996). Associée à sa faible capacité à traverser la barrière hémato-méningée (BHM) liée à son caractère amphotère, l'activité psychotrope de la bufoténine est inférieure à celle des autres indoléalkylamines comme la psilocine, le LSD, ou la DMT (Chamakura, 1994). L'ajout de groupements lipophiles à la bufoténine, formant par exemple la 5-MeO-DMT, est possible dans certaines conditions physiologiques et permet d'augmenter la liposolubilité de la 5-OH-DMT et le passage de la barrière hémato-méningée (McBride, 2000).

## 5. Pharmacocinétique des tryptamines

Après administration par voie orale, la bufoténine et la DMT sont métabolisées dans la muqueuse intestinale par les monoamines oxydases (MAO), qui sont des enzymes mitochondriales (David et Gardier, 2016). Il existe deux groupes de MAO, les MAO-A et les MAO-B. Les MAO-A sont responsables de la dégradation de la bufoténine et de la DMT, qui conduit à la formation de l'acide 5-hydroxyindoléacétique (5-HIAA) et de l'acide indole-3-acétique (IAA) respectivement (Fuller *et al.*, 1995). Chez l'homme, on retrouve ces enzymes dans le cœur, les poumons, le foie, le rein, la rate et le duodénum, avec une prédominance des MAO-A au niveau des parois alvéolaires et de la muqueuse duodénale (Saura *et al.*, 1996 ; Ramonet *et al.*, 2003).

D'après Fuller *et al.* (1995), le pic de concentration plasmatique de la bufoténine apparaît une heure après injection sous cutanée chez le rat. Huit heures après une

administration unique, elle est à peine détectable dans les poumons et dans le cœur, et on ne la retrouve plus dans le foie, le cerveau et le sang. Le métabolite principal de la bufoténine, l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA), est indétectable dans tous les organes huit heures après l'administration de bufoténine (Fuller *et al.*, 1995). Plus récemment, Vigerelli *et al.* (2018) ont montré que la bufoténine pouvait être détectée dans le cerveau, le cœur, les poumons et les reins jusqu'à 24 h après injection sous-cutanée chez la souris, ce qui suggère que la métabolisation est plus lente que celle précédemment décrite, ou que l'administration chronique de bufoténine mène à une accumulation de cette molécule dans certains organes (Vigerelli *et al.*, 2018).

La pharmacocinétique de la DMT a été étudiée chez l'homme après ingestion d'*ayahuasca*, une boisson traditionnelle amazonienne. Cette boisson est composée de harmaline et de harmaline, des alcaloïdes extraits de *Banisteriopsis caapi*, une liane locale, et de DMT, généralement obtenue à partir d'extrait de *Psychotria viridis*. La harmaline et la harmaline sont des inhibiteurs réversibles et spécifiques des MAO, ce qui permet la mise en place des effets psychédéliques de la DMT. Après administration orale chez douze individus, le pic de concentration plasmatique de la DMT est de 14,8 ng/mL, et il est obtenu au bout de 107 minutes (Callaway *et al.*, 1999).

La principale voie de dégradation de la DMT après ingestion est la voie des MAO qui produit le 5-HIAA excrété dans l'urine. L'autre voie de dégradation minoritaire de la DMT se fait par oxydation de l'azote, qui forme le diméthyltryptamine-N-oxide (DMT-N-O), qui représente 20% des dérivés de la DMT trouvés dans l'urine chez l'homme (Riba *et al.*, 2015).

L'excrétion et l'élimination de la bufoténine sont exclusivement urinaires, sous forme de métabolites tels que le 5-HIAA ou sous forme parentale, libre (30-40%) ou glucuroconjugée (60-70%) chez l'homme (Räsänen, 1984).

Chez le cheval, une étude a montré qu'une administration orale inférieure à 10 mg de bufoténine par jour n'induisait pas de détection à l'analyse d'urine. A une concentration de 30 mg/jour, la bufoténine a été détectée dans l'urine d'un seul cheval, donc une telle dose peut donc induire un résultat positif à un contrôle anti-dopage (Respondek *et al.*, 2006).

## 6. Valeur seuil des tryptamines

Bien que la bufoténine et la DMT sont considérées comme non-actives lorsqu'elles sont administrées par voie orale, une limite résiduelle internationale de 10 µg/mL d'urine a été mise en place pour ces deux molécules chez le cheval (British Horseracing Authority, 2019). En effet, lors de détection de bufoténine ou de DMT dans les urines une injection de bufoténine ou de DMT devrait être suspectée (Respondek *et al.*, 2006).

Actuellement, seule la bufoténine fait partie de la liste des substances spécifiées de la FEI, où elle est listée comme substance interdite (FEI, 2020).

Partie III : Synthèse sur les substances naturelles contaminantes à  
risque dans le contrôle antidopage en France

Le cheval est un animal monogastrique herbivore. Dans son système digestif, l'estomac mesure en moyenne 10 à 12 L, et a une contenance maximale de 18 L, ce qui représente 9% du tube digestif. L'intestin grêle est le site majeur de la digestion et de la résorption. Il mesure en moyenne 22 m et constitue 21% du tube digestif du cheval. C'est là que sont digérés les protéines, les glucides, les matières grasses et les vitamines. La digestion microbienne est réalisée dans le caecum et le côlon, qui représentent 70% du tube digestif et où on retrouve la flore digestive. Sa population est comprise entre cinq et sept milliards de bactéries par gramme de contenu digestif. Les aliments y transitent entre trente et trente-quatre heures (Wolter *et al.*, 2014).

De nos jours, les différents modes de vie proposés aux chevaux sont le pâturage, le boxe ou un mode de vie mixte pré-boxe. Dans son cadre naturel, au pâturage, le cheval consacre les deux tiers de son temps à l'ingestion d'herbe, soit entre treize et quinze heures par jour. Au boxe, son comportement est différent, mais s'il a le choix, la consommation de fourrages atteint encore une dizaine d'heures par jour. En revanche, le temps de prise alimentaire de concentrés n'est que de quelques minutes. Ainsi, dans l'alimentation du cheval, les aliments utilisés le plus fréquemment sont les fourrages verts, au pâturage, qui peuvent constituer la totalité de la ration, et les fourrages conservés, comme le foin et les ensilages, qui sont le plus souvent complétés par des aliments concentrés (Wolter *et al.*, 2014).

Parmi toutes les molécules et les plantes citées dans cette étude, certaines présentent un risque très limité d'être présentes dans l'alimentation du cheval de sport et de course hippique, et cette partie se concentre sur les substances et les plantes associées les plus à même d'être retrouvés dans un contrôle antidopage dans nos contrées.

## I. Les plantes susceptibles de contaminer l'alimentation du cheval en France

Dans les espèces végétales citées précédemment, certaines sont totalement exotiques, et la probabilité qu'un cheval les ingère en France est minime, sauf par ingestion accidentelle, par exemple, d'une plante ornementale parmi celles citées plus haut. En revanche, certaines espèces sont cultivées localement, et peuvent se retrouver dans le régime alimentaire du cheval. D'autres plantes sont utilisées dans l'industrie pour l'alimentation

d'autres espèces animales, comme les ruminants et une contamination lors du processus de fabrication d'un aliment destiné aux chevaux est possible.

## 1. Les plantes susceptibles d'être ingérées directement par le cheval

### 1.1. Dans l'alimentation concentrée du cheval

Les aliments concentrés permettent d'augmenter l'apport en énergie et en protéines de la ration journalière du cheval. En France, les aliments concentrés simples le plus souvent consommés et pouvant être sources de substances alimentaires prohibées sont les graines de céréales, pour leur apport en énergie, comme l'orge (*Hordeum vulgare*), le blé (*Triticum aestivum*), le seigle (*Secale cereale*) et le triticales (*x Triticosecale*), mais aussi les graines de légumineuses, pour leur apport en protéines, en particulier de lupin (*Lupinus spp.*) (Doligez et Masne, 2021).

L'orge peut être source de hordénine, le seigle peut être contaminé par *Claviceps purpurea*, l'ergot du seigle, qui produit de l'ergotamine et de l'ergométrine, et le blé et le triticales peuvent donc contenir les trois substances contaminantes citées ci-dessus. Le lupin produit de la spartéine. Actuellement, la hordénine, la spartéine, l'ergotamine et l'ergométrine ne présentent pas de seuil de concentration minimale, ni pour la FEI ni pour l'IFHA.

Un excès d'amidon dans la ration est à éviter, car l'arrivée de glucides dans le gros intestin provoque une production accrue de gaz et d'acides gras volatils qui acidifient le milieu et irritent les parois digestives, ce qui peut susciter un arrêt de transit et un appel d'eau dans le tube digestif, à l'origine de diarrhées. La quantité maximale d'amidon pouvant être ingérée par le cheval par jour est de 2 g/kg de poids vif (Wolter *et al.*, 2014). À titre d'exemple, la teneur en amidon de l'orge brut est de 362 g/kg. Cela représente donc, pour un cheval de 500 kg, 2,7 kg d'orge brute par jour, au maximum. Certaines sources d'orge peuvent produire jusqu'à 327 mg/kg de matière sèche de hordénine, ce qui représente une teneur en hordénine de 283 mg/kg de matière brute d'orge (Lovett *et al.*, 1994). Ainsi, un cheval de 500 kg peut ingérer jusqu'à 765 mg de hordénine par jour, soit un dose de 1,53 mg/kg/j. La biodisponibilité de la hordénine étant de 100% par voie orale, cela pourrait entraîner un résultat positif au contrôle antidopage (Franck *et al.*, 1990).

## 1.2. Dans les fourrages

En France, 77% des espèces végétales constituant les prairies sont des Graminées. Dans cette famille, nous avons vu que la fétuque élevée (*Festuca arundinacea*), le dactyle (*Dactylis glomerata*) et le raygrass anglais (*Lolium perenne*) pouvaient être parasités par *Neotyphodium coenophialium*, un endophyte producteur d'alcaloïdes d'ergot. Actuellement, il n'y a aucune indication d'exposition du bétail aux toxines *Neotyphodium* en Europe, et les populations locales de chevaux ne présentent donc pas de risque de positivité pour l'ergotamine et l'ergométrine à un contrôle antidopage (EFSA, 2013).

Il est aussi possible que d'autres plantes soient présentes sur les prairies. C'est le cas du datura (*Datura stramonium*), de la belladonne (*Atropa belladonna*) et de la mandragore (*Mandragora officinarum*). Bien qu'elles soient présentes dans les pâtures, elles ne devraient pas être consommées par le cheval qui préfère les Graminées telles que la fétuque élevée (*Festuca arundinacea*) ou le raygrass (*Lolium spp.*) (Doligez, 2017). En revanche, en cas de surpâturage, le cheval peut diversifier son régime alimentaire et potentiellement consommer des espèces moins appétentes, et plus ou moins nocives pour lui.

En France, le datura et la belladone sont les principales sources d'atropine et de scopolamine à l'origine de contamination du fourrage. Les normes européennes indiquent que la teneur en graines et fruits de ces plantes dans les aliments pour animaux est à une valeur maximale admissible de 1 g par kg d'aliments ayant une teneur en humidité de 12%. Récemment, une méta-analyse a été réalisée et a permis de voir que la consommation d'aliments conformes permettait de ne pas dépasser la valeur seuil établie par l'IFHA pour l'atropine de 60 ng/mL d'urine chez le cheval. En revanche, le même seuil, établi pour la scopolamine, a été dépassé plusieurs fois dans les études existantes. Ces excès se sont produits à des quantités qui ne correspondent qu'à 6% ou 4,5% de la quantité de scopolamine que les chevaux peuvent consommer quotidiennement avec des aliments conformes aux exigences européennes. Il a été établi que la valeur seuil pour la scopolamine peut être dépassée à partir d'un apport de 1,6 ou 1,2% du maximum autorisé par les directives européennes. Ainsi, la valeur seuil déterminée par l'IFHA pour la scopolamine semble être trop faible, et devrait être dix fois plus élevée. Cependant, en raison du manque de données sur les concentrations urinaires observées lorsque la scopolamine est utilisée comme

médicament chez les chevaux, aucune valeur limite n'a pu être déterminée précisément pour exclure un éventuel effet pharmacologique de la scopolamine (Hertzsch et Richter, 2018).

Enfin, lors de mauvaises récoltes, il est possible que les plantes envahissantes, telles que le datura, soient présentes dans le fourrage à des doses toxiques pour les chevaux. En Espagne, en 2006, quatre chevaux ont été intoxiqués au datura après avoir consommé de la luzerne enrubannée contaminée. Ils ont présenté des signes de colique et de douleur abdominale modérés, d'anxiété et une augmentation des borborygmes, sans hyperthermie ni déshydratation. Les muqueuses des chevaux étaient légèrement rougies. Les soins mis en place ont permis la guérison de trois chevaux. Un cheval est mort des suites de l'intoxication. L'analyse des balles de luzerne a révélé que le datura représentait 51% du poids total de la balle et aucun cas d'intoxication au datura n'a été observé après le retrait du lot contaminé de l'alimentation des chevaux (Soler-Rodríguez *et al.*, 2006).

Ainsi, pour certaines plantes comme le datura, le risque lié à la contamination de l'aliment ingéré par le cheval est non seulement de le rendre positif au contrôle antidopage, mais aussi de nuire à sa santé par intoxication.

## 2. Les plantes utilisées dans l'industrie alimentaire animale susceptibles de contaminer la nourriture du cheval

Les sous-produits de la production de chocolat, tels que les coques de cacao, les cabosses de cacao et la poudre de cacao, utilisés dans l'alimentation des ruminants, sont une source importante de contamination à la caféine et à la théobromine. Ils peuvent pénétrer dans l'alimentation des équidés *via* une contamination croisée au cours du processus de production ou du transport. La concentration de caféine dans ces produits varie considérablement et peut atteindre 9,9 mg/g pour la poudre de cacao et 5,6 mg/g dans les coques de cacao provenant de fèves de cacao mûres. D'après ces données, une dose de 10 mg par cheval et par jour peut être ingérée, pour des aliments contenant 1 g de poudre de cacao ou 2 g de coques de cacao, ce qui équivaut à un taux de contamination de 0,01 % dans un régime standard de 10 kg de fourrage par jour pour un cheval pesant 500 kg. Ainsi, la contamination d'un aliment industriel, même légère, peut conduire à un dépassement de la valeur seuil de la caféine de 50 ng/mL d'urine chez le cheval.

Afin de remédier à ce risque de contamination croisée, les industriels de l'alimentation équine ont pris des mesures pour garantir la qualité de leurs produits.

## II. Prévention du risque de contamination de l'alimentation du cheval

Au-delà du contrôle de l'alimentation destinée au cheval, le risque de contamination accidentelle est toujours présent. Les industriels de l'alimentation ont pris des mesures afin de limiter les contaminations au cours du processus de production, mais cela ne peut être efficaces que si des bonnes pratiques sont mises en place en parallèle, à l'écurie.

### 1. Prévention d'une contamination au cours du processus de fabrication

En 1994, les industriels de l'alimentation équine en France ont créé le Club de Nutrition Équine Français (CNEF). En 2007, ils ont établi une charte qualité pour maîtriser le risque de contamination par les substances alimentaires prohibées. Ainsi, ils minimisent leur impact sur la présence de métabolites secondaires au cours de la récolte, du stockage ou du transport avant la livraison à l'usine d'aliments (CNEF, 2007).

Leurs principales mesures sont la sélection stricte des fournisseurs de matières premières, au travers d'un cahier des charges spécifique cheval, ainsi qu'un engagement de service au niveau des contraintes spécifiques liées à la contamination éventuelle des matières premières. Des contrôles en usines, à réception des matières premières et avant livraison des produits finis sont réalisées, et les analyses sont faites sous le contrôle du LCH (Laboratoire des Courses Hippiques). De plus, des échantillons de tous les aliments sont réalisés et conservés jusqu'à deux mois après la durée de vie de l'aliment. Il existe aussi un protocole de vidange et de nettoyage des cellules vrac des camions. Enfin, des contrôles qualité spécifiques quotidiens liés aux contaminants alimentaires et des audits sur les risques de contaminations naturelles des aliments chevaux sont réalisés (CNEF, 2007).

### 2. Les bonnes pratiques à l'écurie concernant l'alimentation

#### *2.1. Gestion du personnel de l'écurie et de l'hébergement*

La formation du personnel de l'écurie aux risques de contaminations alimentaires est primordiale. En effet une connaissance des sources possibles, ainsi que l'interdiction de consommation d'aliments, en particulier du chocolat, source de théobromine et de caféine,

ou d'agrumes, sources de *p*-synéphrine, et de boissons près des chevaux sont nécessaires à la diminution de ces risques. La distribution de friandises doit être prohibée : au-delà des risques d'obstruction œsophagienne par le pain, la présence de graines de pavot, par exemple, pourrait être source d'opiacés (Hertzsch *et al.*, 2015). Il faut éviter au maximum les visites de personnes extérieures, en particulier non formées.

Une hygiène stricte doit être respectée. Il s'agit aussi bien du lavage des mains après chaque traitement médicamenteux que du nettoyage des boxes, des mangeoires, des abreuvoirs et du camion, qui doivent être vidés et décontaminés entre chaque utilisation par un cheval différent. Il est primordial de ne pas intervertir les boxes des chevaux, en particulier ceux sous traitements. Enfin, une vigilance quant à la prise de médicaments par le personnel doit être observée (CNEF, 2007; Williams, 2017).

## *2.2. Gestion de l'alimentation*

Le choix d'un aliment de qualité, avec des contrôles sanitaires réguliers, est primordial. A la livraison, il faut conserver les étiquettes ou les bons de livraison, porteurs des numéros de lots des aliments reçus, et prélever un échantillon de chaque lot, conservé jusqu'à deux mois après la fin de consommation des aliments pour une éventuelle enquête.

Le stockage des aliments doit se faire dans une graineterie fermée à clé et dédiée uniquement à l'alimentation. Chaque produit doit être identifié. On peut désigner une personne unique et formée pour réaliser la préparation, voire la distribution des rations des chevaux. Les distributions à risque (médicaments) ne doivent pas se faire dans la mangeoire ou l'abreuvoir (CNEF, 2007; Williams, 2017).

## Conclusion

La FEI a établi une liste de substances spécifiées, qui correspondent aux métabolites secondaires des plantes susceptibles d'être ingérées accidentellement par des chevaux engagés dans des compétitions sportives. Pour certaines d'entre elles, l'IFHA a calculé des concentrations limites résiduelles, mais la valeur déterminée n'a parfois pas pu être scientifiquement justifiée, comme pour la scopolamine par exemple.

De plus, pour une partie conséquente de ces molécules, il n'existe pas à ce jour de concentration limite résiduelle valide. Cela implique que toute contamination par une de ces substances est à risque de contrôle antidopage positif pour le cheval qui l'ingère, avec des conséquences économiques potentiellement désastreuses, d'autant plus que certains fabricants d'aliments, comme ceux regroupés dans le CNEF, se basent sur ces valeurs pour établir leur chartre de qualité. La mise en place récente, par la FEI, du concept de résultats atypiques pourrait limiter les conséquences négatives liées à la présence de substances contaminantes dans l'alimentation des chevaux de sport.

Il est nécessaire pour les industriels de l'alimentation équine de se tenir à jour le plus régulièrement possible de l'évolution des listes de molécules prohibées établies dans le Code des courses et par la FEI, car ces listes évoluent chaque année et peuvent potentiellement conduire à l'ajout de nouvelles substances alimentaires contaminantes.

Enfin, il est primordial de tenir compte des bonnes pratiques de gestion des écuries, qui sont des habitudes à mettre en place au quotidien afin de limiter les risques de contamination involontaire pouvant rendre un cheval positif au contrôle antidopage.

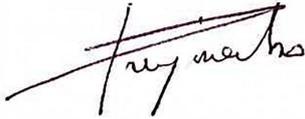
Agrément de thèse signé

## AGREMENT SCIENTIFIQUE

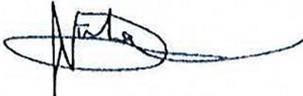
En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Nathalie PRIYMENKO, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **MONTIER Lauriane** intitulée « **Les métabolites secondaires des plantes et des champignons, prohibés dans le contrôle antidopage chez le cheval** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 25/11/2021  
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Docteure Nathalie PRIYMENKO



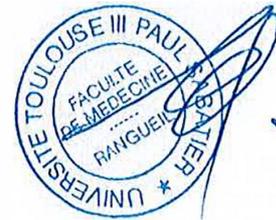
Vu :  
Le Président du jury  
Professeur Nicolas FABRE



Vu :  
Le Directeur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
M. Pierre SANS



Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université Paul  
Sabatier  
Monsieur Jean-Marc BROTO  
Par délégation, le Doyen de la faculté  
de Médecine de Toulouse-Rangueil  
Monsieur Elie SERRANO



Mme MONTIER Lauriane  
a été admis(e) sur concours en : 2016  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 16/07/2020  
a validé son année d'approfondissement le : 14/10/2021  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

## Bibliographie

AELLIG, W. H. et NÜESCH, E., 1977. Comparative pharmacokinetic investigations with tritium-labeled ergot alkaloids after oral and intravenous administration man. *International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy*. mars 1977. Vol. 15, n° 3, pp. 106-112.

AGURELL, S., HOLMSTEDT, B., LINDGREN, J. E. et SCHULTES, R. E., 1969. Alkaloids in certain species of *Viola* and other South American plants of ethnopharmacologic interest. *Acta Chemica Scandinavica*. 1969. Vol. 23, n° 3, pp. 903-916. DOI 10.3891/acta.chem.scand.23-0903.

ALMAULA, N., EBERSOLE, B. J., ZHANG, D., WEINSTEIN, H. et SEALFON, S. C., 1996. Mapping the Binding Site Pocket of the Serotonin 5-Hydroxytryptamine<sub>2A</sub> Receptor. *Journal of Biological Chemistry*. juin 1996. Vol. 271, n° 25, pp. 14672-14675. DOI 10.1074/jbc.271.25.14672.

AMIN, M. R. et ALI, D. W., 2019. Pharmacology of Medical Cannabis. In : BUKIYA, A. N. (éd.), *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology* [en ligne]. Cham : Springer International Publishing. pp. 151-165. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. [Consulté le 20 octobre 2021]. ISBN 978-3-030-21736-5. Disponible à l'adresse : [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-21737-2\\_8](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-21737-2_8)

ARAÚJO, A. M., CARVALHO, F., BASTOS, M., GUEDES DE PINHO, P. et CARVALHO, M., 2015. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Archives of Toxicology*. août 2015. Vol. 89, n° 8, pp. 1151-1173. DOI 10.1007/s00204-015-1513-x.

ASHIHARA, H., 2004. Distribution and biosynthesis of caffeine in plants. *Frontiers in Bioscience*. 2004. Vol. 9, n° 1-3, pp. 1864. DOI 10.2741/1367.

AZANI, N., BABINEAU, M., BAILEY, C. D., BANKS, H., BARBOSA, A. R., 2017. A new subfamily classification of the Leguminosae based on a taxonomically comprehensive phylogeny – The Legume Phylogeny Working Group (LPWG). *Taxon*. 22 février 2017. Vol. 66, n° 1, pp. 44-77. DOI 10.12705/661.3.

BARYSHNIKOVA, G. V., 1990. Resource characteristics of *Eremurus regelii* Vved. from certain regions of the Kazakh and Uzbek SSR. *Rastitel'nye Resursy*. 1990. Vol. 26, n° 1, pp. 31-37.

BATTU, D., POIRIER, B. et ROUSSELIÈRE, A., 2005. *Guide des bonnes pratiques à l'écurie*. 2005.

BEDEWITZ, M. A., JONES, A. D., D'AURIA, J. C. et BARRY, C. S., 2018. Tropinone synthesis via an atypical polyketide synthase and P450-mediated cyclization. *Nature Communications*. décembre 2018. Vol. 9, n° 1, pp. 5281. DOI 10.1038/s41467-018-07671-3.

BEN-CHETRIT, E. et LEVY, M., 1998. Colchicine: 1998 update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. août 1998. Vol. 28, n° 1, pp. 48-59. DOI 10.1016/S0049-0172(98)80028-0.

BERGER, K. J. et GUSS, D. A., 2005. Selected Topics: Toxicology. *The Journal of emergencing medicines*. janvier 2005. Vol. 28, n°1, pp. 9.

BETHESDA, M. D., 2012. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver*

*Injury* [en ligne]. Bethesda (MD) : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [Consulté le 21 octobre 2021]. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/NBK547852>

BEYSSEN, C., 2001. *Etude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la bufoténine chez le cheval* [en ligne]. other. [Consulté le 3 décembre 2020]. Disponible à l'adresse : <https://oatao.univ-toulouse.fr/602/>

British Horseracing Authority (BHA), 2018. International Residue Limits. [en ligne]. 2018. [Consulté le 26 août 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.britishhorseracing.com/wp-content/uploads/2018/11/BHA-Notice-International-Residue-Limits-Bufotenine-and-DMT-23112018.pdf>

BON, M. et WILKINSON, J., 1987. *The mushrooms and toadstools of Britain and North-western Europe*. London : Hodder & Stoughton. pp. 298. ISBN 978-0-340-39935-4.

BOSCHIN, G. et RESTA, D., 2013. Alkaloids Derived from Lysine: Quinolizidine (a Focus on Lupin Alkaloids). In : RAMAWAT, K. G. et MÉRILLON, J. M. (éd.), *Natural Products* [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. pp. 381-403. [Consulté le 18 septembre 2021]. ISBN 978-3-642-22143-9. Disponible à l'adresse : [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-22144-6\\_11](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-22144-6_11)

BREWER, K., 2014. Scopolamine in racing horses: Trace identifications associated with dietary or environmental exposure. *The Veterinary Journal*. 2014. pp. 8.

BRITISH HORSERACING AUTHORITY (BHA), 2019. *2019 International Residue Limits List*. 2019. BROSSI, Arnold, 1987. *The alkaloids: chemistry and pharmacology. Volume 31* [en ligne]. San Diego, CA : Academic Press. [Consulté le 17 novembre 2021]. ISBN 978-0-08-086555-3. Disponible à l'adresse : <http://site.ebrary.com/id/10244499>

BRUYAS, J. F., 2013. Lutte contre le dopage dans les sports hippiques et équestres en France: principes et pratique. *Bulletin des GTV*. novembre 2013. N° 71. pp 87-98.

CALLAWAY, J. C., MCKENNA, D. J., GROB, C. S., BRITO, G. S., RAYMON, L. P., POLAND, R. E., ANDRADE, E. N., ANDRADE, E. O. et MASH, D. C., 1999. Pharmacokinetics of *Hoasca* alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology*. juin 1999. Vol. 65, n° 3, pp. 243-256. DOI 10.1016/S0378-8741(98)00168-8.

CAMERON, L. P. et OLSON, D. E., 2018. Dark Classics in Chemical Neuroscience: *N,N*-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS Chemical Neuroscience*. 17 octobre 2018. Vol. 9, n° 10, pp. 2344-2357. DOI 10.1021/acschemneuro.8b00101.

CATALFOMO, P. et EUGSTER, C. H., 1970. *Amanita muscaria* : present understanding of its chemistry. *Bulletin on Narcotics*. décembre 1970. Vol. 22, pp. 33-41.

CAULFIELD, M. P. et BIRDSALL, N. J. M., 1998. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors. *Pharmacological Reviews*. juin 1998. Vol. 50, n°2, pp. 12.

CHAMAKURA, R. P., 1994. Bufotenine - A Hallucinogen in Ancient Snuff Powders of South America and a Drug of Abuse on the Streets of New York City. *Forensic Science Review*. juin 1994. Vol. 6, n°1, pp. 17.

CHANDRA, S., LATA, H., KHAN, I. A. et ELSOHLY, M. A., 2017. *Cannabis sativa L.*: Botany and Horticulture. In : CHANDRA, S., LATA, H. et ELSOHLY, M. A. (éd.), *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology* [en ligne]. Cham : Springer International Publishing. pp. 79-100. [Consulté le 19 novembre 2021]. ISBN 978-3-319-54563-9. Disponible à l'adresse : [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-54564-6\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-54564-6_3)

Club de Nutrition Equine Français (CNEF), 2007. Charte qualité du CNEF. 2007.

European Food Safety Authority (EFSA), 2013. Scientific Opinion on Tropane alkaloids in food and feed. *EFSA Journal*. 2013. Vol. 11, n° 10, pp. 3386. DOI 10.2903/j.efsa.2013.3386.

COOK, A. H., 2013. Barley and malt: biology, biochemistry, technology. [en ligne]. Amsterdam : Elsevier. [Consulté le 25 octobre 2021]. ISBN 978-1-4832-7423-2. Disponible à l'adresse : <http://www.vlebooks.com/vleweb/product/openreader?id=none&isbn=9781483274232>

CRÉTÉ, P., 1965. *Précis de botanique*. Paris : Masson. Collection de précis de pharmacie. ISBN 978-2-225-51689-4. 581. pp. 251.

DAVID, D. J. et GARDIER, A. M., 2016. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*. juin 2016. Vol. 42, n° 3, pp. 255-263. DOI 10.1016/j.encep.2016.03.012.

DE GROOT, A. N. J. A., VREE, T. B., HEKSTER, Y. A., VAN DEN BIGGELAAR-MARTEA, M., VAN DONGEN, P. W. J. et VAN ROOSMALEN, J., 1994. Pharmacokinetics and bioavailability of oral ergometrine in male volunteers. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. janvier 1994. Vol. 15, n° 1, pp. 65-73. DOI 10.1002/bdd.2510150106.

DE WET, J. M. J. et HARLAN, J. R., 1971. The origin and domestication of *Sorghum bicolor*. *Economic Botany*. 1971.

DENGLER, H. J., EICHELBAUM, M., HENGSTMANN, J. et WIEBER, J., 1970. Pharmacokinetic studies in man with sparteine. *Pharmacologia Clinica*. octobre 1970. Vol. 2, n° 4, pp. 189-195. DOI 10.1007/BF00404298.

DE SMET, Peter A.G.M., 1985. A multidisciplinary overview of intoxicating snuff rituals in the western hemisphere. *Journal of Ethnopharmacology*. mars 1985. Vol. 13, n° 1, pp. 3-49. DOI 10.1016/0378-8741(85)90060-1.

DOLIGEZ, P., 2017. Les Graminées. 2017. pp. 11.

DOLIGEZ, P. et MASNE, L., 2021. Les aliments concentrés simples. 2021. pp. 9.

DUNCAN, G., 2004. *Amaryllis* magic. 2004.

European Food Safety Authority, 2011. Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of opium alkaloids in poppy seeds. *EFSA Journal* [en ligne]. 2011. N° 2011;9(11):2405. [Consulté le 22 octobre 2021]. DOI 10.2903/j.efsa.2011.2405. Disponible à l'adresse : <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2011.2405>

European Food Safety Authority, 2012. Scientific Opinion on Ergot alkaloids in food and feed. *EFSA Journal* [en ligne]. juillet 2012. Vol. 10, n° 7. [Consulté le 13 octobre 2021]. DOI 10.2903/j.efsa.2012.2798. Disponible à l'adresse : <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2012.2798>

European Food Safety Authority, 2017. Human and animal dietary exposure to ergot alkaloids. *EFSA Journal* [en ligne]. juillet 2017. Vol. 15, n° 7. [Consulté le 7 décembre 2020]. DOI 10.2903/j.efsa.2017.4902. Disponible à l'adresse : <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2017.4902>

European Food Safety Authority, 2018. Update of the Scientific Opinion on opium alkaloids in poppy seeds. *EFSA Journal* [en ligne]. mai 2018. Vol. 16, n° 5. [Consulté le 7 décembre 2020]. DOI 10.2903/j.efsa.2018.5243. Disponible à l'adresse : <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2018.5243>

European Food Safety Authority, 2019. Scientific opinion on the risks for animal and human health related to the presence of quinolizidine alkaloids in feed and food, in particular in lupins and lupin-derived products. *EFSA Journal* [en ligne]. novembre 2019. Vol. 17, n° 11. [Consulté le 7 décembre 2020]. DOI 10.2903/j.efsa.2019.5860. Disponible à l'adresse : <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2019.5860>

FACCHINI, P. J., HAGEL, J. M., LISCOMBE, D. K., LOUKANINA, N., MACLEOD, B. P., SAMANANI, N. et ZULAK, K. G., 2007. *Opium* poppy: blueprint for an alkaloid factory. *Phytochemistry Reviews*. 20 mars 2007. Vol. 6, n° 1, pp. 97-124. DOI 10.1007/s11101-006-9042-0.

FALIU, L., 1977. Botanique appliquée.

Fédération Equestre Internationale, 2016. How Testing Works. 2016.

Fédération Equestre Internationale, 2020a. FEI Antidoping rules. 2020.

Fédération Equestre Internationale, 2020b. 2021 Prohibited Substances List. 2020.

Fédération Equestre Internationale 2020c. ATF Policy. 2020.

Fédération Equestre Internationale, 2021. FEI Reference laboratories. 2021.

FOURNET, J. et HAMMERTON, J. L., 1991. Mauvaises herbes des petites Antilles [en ligne]. Paris : Editions Quae. [Consulté le 16 novembre 2021]. ISBN 978-2-7592-0424-3. Disponible à l'adresse : <http://international.scholarvox.com/book/45003367>

FRANK, M., WECKMAN, T. J., WOOD, T., WOODS, W. E., TAI, Chen L., CHANG, S. L., EWING, A., BLAKE, J. W. et TOBIN, T., 1990. Hordenine: pharmacology, pharmacokinetics and behavioural effects in the horse. *Equine Veterinary Journal*. novembre 1990. Vol. 22, n° 6, pp. 437-441. DOI 10.1111/j.2042-3306.1990.tb04312.x.

FRASER, A. M. et ROBINS, D. J., 1984. Incorporation of Chiral [1-2H]Cadaverines into the Quinolizidine Alkaloids Sparteine, Lupanine, and Angustifoline. *J. CHEM. SOC.* 1984. pp. 3.

FREDHOLM, B. B., 2011. Methylxanthines [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. [Consulté le 15 novembre 2021]. Handbook of Experimental Pharmacology. ISBN 978-3-642-13442-5. Disponible à l'adresse : <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-13443-2>

FRICK, K. M., KAMPHUIS, L. G., SIDDIQUE, K. H. M., SINGH, K. B. et FOLEY, R. C., 2017. Quinolizidine Alkaloid Biosynthesis in Lupins and Prospects for Grain Quality Improvement. *Frontiers in Plant Science* [en ligne]. 31 janvier 2017. Vol. 8. [Consulté le 18 septembre 2021]. DOI 10.3389/fpls.2017.00087. Disponible à l'adresse : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpls.2017.00087/full>

FULLER, R. W., SNODDY, H. D. et PERRY, K. W., 1995. Tissue distribution, metabolism and effects of bufotenine administered to rats. *Neuropharmacology*. juillet 1995. Vol. 34, n° 7, pp. 799-804. DOI 10.1016/0028-3908(95)00049-C.

FURMAN, B., 2018. Ergometrine. In : *Reference Module in Biomedical Sciences* [en ligne]. Elsevier. pp. B9780128012383980000. [Consulté le 14 septembre 2021]. ISBN 978-0-12-801238-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383980486>

GARNIER, M., DELAMARE, V., DELAMARE, J., DELAMARE-RICHE, T., DELAMARE, J. et CASASSUS, P., 2017. *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. ISBN 978-2-224-03434-4.

GATES, B., 1982. *Banisteriopsis, Diplopterys (Malpighiaceae)*. Bronx, N.Y : The New York Botanical Garden. *Flora neotropica*, monograph no. 30. ISBN 978-0-89327-238-8. QK495.M26 G37 1982

GERHARDS, N., NEUBAUER, L., TUDZYNSKI, P. et LI, S. M., 2014. Biosynthetic Pathways of Ergot Alkaloids. *Toxins*. 10 décembre 2014. Vol. 6, n° 12, pp. 3281-3295. DOI 10.3390/toxins6123281.

GLEAVES, J., 2012. Enhancing the Odds: Horse Racing, Gambling and the First Anti-Doping Movement in Sport, 1889–1911. *Sport in History*. mars 2012. Vol. 32, n° 1, pp. 26-52. DOI 10.1080/17460263.2012.666996.

GRIFFIN, W. J. et LIN, G. D., 2000. Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids. *Phytochemistry*. mars 2000. Vol. 53, n° 6, pp. 623-637. DOI 10.1016/S0031-9422(99)00475-6.

GUERRE, P., 2015. Ergot Alkaloids Produced by Endophytic *Fungi* of the Genus *Epichloë*. *Toxins*. 6 mars 2015. Vol. 7, n° 3, pp. 773-790. DOI 10.3390/toxins7030773.

GÜLCK, T. et MØLLER, B. L., 2020. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends in Plant Science*. octobre 2020. Vol. 25, n° 10, pp. 985-1004. DOI 10.1016/j.tplants.2020.05.005.

HALLER, C. A., BENEWITZ, N. L. et JACOB, P., 2005. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *The American Journal of Medicine*. septembre 2005. Vol. 118, n° 9, pp. 998-1003. DOI 10.1016/j.amjmed.2005.02.034.

HANNAWAY, D., FRANSEN, S., CROPPER, J., TEEL, M., CHANEY, M., GRIGGS, T., HALSE, R., HART, J., CHEEKE, P., HANSEN, D., KLINGER, R. et LANE, W., 1999. *Festuca arundinacea* Schreb. 1999. pp. 20.

HANUŠ, L. O., MEYER, S. M., MUÑOZ, E., TAGLIALATELA-SCAFATI, O. et APPENDINO, G. 2016. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural Product Reports*. 2016. Vol. 33, n° 12, pp. 1357-1392. DOI 10.1039/C6NP00074F.

HAPPYANA, N. et KAYSER, O., 2016. Monitoring Metabolite Profiles of *Cannabis sativa* L. Trichomes during Flowering Period Using 1H NMR-Based Metabolomics and Real-Time PCR. *Planta Medica*. 23 juin 2016. Vol. 82, n° 13, pp. 1217-1223. DOI 10.1055/s-0042-108058.

HEFFTER, A., 1898. Ueber Pellote: Beiträge zur chemischen und pharmakologischen Kenntniss der Cacteen Zweite Mittheilung. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. février 1898. Vol. 40, n° 5-6, pp. 385-429. DOI 10.1007/BF01825267.

HELLWIG, V., NOPPER, R., MAULER, F., FREITAG, J., JI-KAI, L., ZHI-HUI, D. et STADLER, M., 2003. Activities of Prenylphenol Derivatives from Fruitbodies of *Albatrellus* spp. on the Human and Rat Vanilloid Receptor 1 (VR1) and Characterisation of the Novel Natural Product, Confluentin. *Archiv der Pharmazie*. avril 2003. Vol. 336, n° 2, pp. 119-126. DOI 10.1002/ardp.200390008.

HERBERT, R. B., 1975. The biosynthesis of plant alkaloids and nitrogenous microbial metabolites. In : *Supplements to the 2nd Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* [en ligne]. Elsevier. pp. 155-247. [Consulté le 13 septembre 2021]. ISBN 978-0-444-53346-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444533463503528>

HERRE, H., 1971. *The genera of the Mesembryanthemaceae*. Cape Town : Tafelberg-Uitgewers Beperk. ISBN 978-0-624-00002-0. QK495.A32 H47

HERTZSCH, R., EMMERICH, I. U., LACHENMEIER, D. W., SPROLL, C., MONAKHOVA, Y. B., ABOLING, S., BACHMANN, U. et VERVUERT, I., 2015. Alimentäre Aufnahme von Opioid-Alkaloiden durch Pferde: Gefahren durch mohnhaltige Futtermittel. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere*. 2015. Vol. 43, n° 01, pp. 35-43. DOI 10.15653/TPG-140638.

HERTZSCH, R. et RICHTER, A., 2018. Doping in equestrian sports: meta-analysis to validate International Residue Limits for the tropane alkaloids atropine and scopolamine. *Praktische Tierarzt*. 2018. Vol. 99, n° 11, pp. 1161-1171.

HERTZSCH, R. et RICHTER, A., 2019. Systematic analysis to assess the scientific validity of the international residue limits for caffeine and theophylline in horse-racing. *Veterinary Record*. 24 août 2019. Vol. 185, n° 8, pp. 230-230. DOI 10.1136/vr.105404.

HUISMAN, J., POEL, T. F. B. et HUISMAN, J. (éd.), 1989. Recent advances of research in antinutritional factors in legume seeds: animal nutrition, feed technology, analytical methods ; proceedings of the First International Workshop on « Antinutritional Factors (ANF) in legume seeds », November 23-25, 1988, Wageningen, The Netherlands. Wageningen : Pudoc. ISBN 978-90-220-0979-6.

HUNTER, A. L. et KLAASSEN, C. D., 1975. Biliary excretion of colchicine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. mars 1975. Vol. 192, n° 3, pp. 605-617.

HUNZIKER, A. T., 1979. South American *Solanaceae*: a synoptic survey. *Linnean Society symposium series*. 1979. N° 7, pp. 49.

HUNZIKER, A. T., 2001. *Genera Solanacearum*: the genera of *Solanaceae* illustrated, arranged according to a new system. Ruggell : Gantner. ISBN 978-3-904144-77-3.

ROYAL HORTICULTURAL SOCIETY (GREAT BRITAIN) (éd.), 1992. *Dictionary of gardening*. London : New York : Macmillan Press ; Stockton Press. ISBN 978-0-333-47494-5. SB450.95 .D53 1992

IBRAHEEM, J., PAALZOW, L. et Tfelt-Hansen, P., 1983. Low bioavailability of ergotamine tartrate after oral and rectal administration in migraine sufferers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. décembre 1983. Vol. 16, n° 6, pp. 695-699. DOI 10.1111/j.1365-2125.1983.tb02243.x.

IKUTA, A., 1994. *Nandina domestica* (Heavenly Bamboo): In Vitro Culture and the Production of Jatrorrhizine, Berberine, and Other Alkaloids. In : BAJAJ, Y. P. S. (éd.), *Medicinal and Aromatic Plants VI* [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. pp. 259-268. Biotechnology in Agriculture and Forestry. [Consulté le 21 novembre 2021]. ISBN 978-3-642-63420-8. Disponible à l'adresse : [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-57970-7\\_17](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-57970-7_17)

ISAH, M. B., TAJUDEEN, N., UMAR, M. I., ALHAFIZ, Z. A., MOHAMMED, A. et IBRAHIM, M. A., 2018. Terpenoids as Emerging Therapeutic Agents: Cellular Targets and Mechanisms of Action against Protozoan Parasites. In : *Studies in Natural Products Chemistry* [en ligne]. Elsevier. pp. 227-250. [Consulté le 19 novembre 2021]. ISBN 978-0-444-64179-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444641793000074>

JACOBSEN, N. et BOTHMER, R., 1995. Taxonomy in the *Hordeum murinum* complex (*Poaceae*). *Nordic Journal of Botany*. décembre 1995. Vol. 15, n° 5, pp. 449-458. DOI 10.1111/j.1756-1051.1995.tb00177.x.

JIN, Z., 2011. Muscarine, imidazole, oxazole, and thiazole alkaloids. *Natural Product Reports*. 2011. Vol. 28, n° 6, pp. 1143. DOI 10.1039/c0np00074d.

JIN-MING, KONG, NGOH-KHANG, GOH, LIAN-SAI, CHIA et TET-FATT, CHIA, 2003. Recent advances in traditional plant drugs and orchids. *Acta Pharma col Sin*. 2003. pp. 15.

JORDAN, M. A. et WILSON, L., 2004. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nature Reviews Cancer*. avril 2004. Vol. 4, n° 4, pp. 253-265. DOI 10.1038/nrc1317.

KADYROV, K. A., ABDUSAMATOV, A. et YUNUSOV, S. Yu., 1980. *Ungernia* alkaloids. *Chemistry of Natural Compounds*. novembre 1980. Vol. 16, n° 6, pp. 525-540. DOI 10.1007/BF00564851.

KAN-FAN, C., DAS, B. C., BOITEAU, P. et POTIER, P., 1970. Alcaloïdes de *Vepris ampody* (Rutacées). *Phytochemistry*. juin 1970. Vol. 9, n° 6, pp. 1283-1291. DOI 10.1016/S0031-9422(00)85320-0.

KAPOOR, L. D., 2020. *Opium* poppy: botany, chemistry and pharmacology [en ligne]. [Consulté le 21 octobre 2021]. ISBN 978-1-00-011175-0. Disponible à l'adresse : <http://www.vlebooks.com/vleweb/product/openreader?id=none&isbn=9781000111750>

KAVITHA, C. et THANGAMANI, C., 2014. Amazing bean *Mucuna pruriens*: A comprehensive review. *Journal of Medicinal Plants Research*. 10 janvier 2014. Vol. 8, n° 2, pp. 138-143. DOI 10.5897/JMPR2013.5036.

KERR, H. D., ROBOCKER, W. C. et MUZIK, T. J., 1965. Characteristics and Control of Camelthorn. *Weeds*. avril 1965. Vol. 13, n° 2, pp. 156. DOI 10.2307/4041160.

KNIGHT, A., 2014. A Guide to Poisonous House and Garden Plants. [en ligne]. Hoboken : Teton NewMedia, Inc. [Consulté le 17 novembre 2021]. ISBN 978-1-4822-4104-4. Disponible à l'adresse : <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1597171>

KNYCH, H. K., STEFFEY, E. P. et MCKEMIE, D. S., 2014. Preliminary pharmacokinetics of morphine and its major metabolites following intravenous administration of four doses to horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. août 2014. Vol. 37, n° 4, pp. 374-381. DOI 10.1111/jvp.12098.

KOHNEN-JOHANNSEN, K. L. et KAYSER, O., 2019. Tropane Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Biosynthesis and Production. . 2019. pp. 23.

KOLLIAS-BAKER, C. et SAMS, R., 2002. Detection of Morphine in Blood and Urine Samples from Horses Administered Poppy Seeds and Morphine Sulfate Orally. *Journal of Analytical Toxicology*. 1 mars 2002. Vol. 26, n° 2, pp. 81-86. DOI 10.1093/jat/26.2.81.

- KOZUHAROVA, E., MATKOWSKI, A., WOŹNIAK, D., SIMEONOVA, R., NAYCHOV, Z., 2017. *Amorpha fruticosa* – A Noxious Invasive Alien Plant in Europe or a Medicinal Plant against Metabolic Disease? *Frontiers in Pharmacology*. 8 juin 2017. Vol. 8, pp. 333. DOI 10.3389/fphar.2017.00333.
- KREGIEL, D., PAWLIKOWSKA, E. et ANTOLAK, H., 2018. *Urtica spp.*: Ordinary Plants with Extraordinary Properties. *Molecules*. 9 juillet 2018. Vol. 23, n° 7, pp. 1664. DOI 10.3390/molecules23071664.
- KULCZYŃSKI, B. et GRAMZA-MICHAŁOWSKA, A., 2016. Goji Berry (*Lycium barbarum*): Composition and Health Effects – a Review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*. 30 juin 2016. Vol. 66, n° 2, pp. 67-75. DOI 10.1515/pjfn-2015-0040.
- LAVERGNE, S. et MOLOFSKY, J., 2004. Reed Canary Grass (*Phalaris arundinacea*) as a Biological Model in the Study of Plant Invasions. *Critical Reviews in Plant Sciences*. septembre 2004. Vol. 23, n° 5, pp. 415-429. DOI 10.1080/07352680490505934.
- LEARY, J. K., SINGLETON, P. W., SCOWCROFT, P. G. et BORTHAKUR, D., 2006. Symbiotic diversity in the cosmopolitan genus *Acacia*. *Symbiosis*. 2006. Vol. 41, pp. 107-117.
- LÉDER, I., 2004. Sorghum and Millets. 2004. pp. 18.
- LEE, M. R., 2007. *Solanaceae IV: Atropa belladonna*, deadly nightshade. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. mars 2007. Vol. 37, n° 1, pp. 77-84.
- LEETE, E., KIRKWOOD, S. et MARION, L., 1952. The biogenesis of alkaloids : VI. The formation of hordenine and N-methyltyramine from tyramine in barley. *Canadian Journal of Chemistry*. 1 octobre 1952. Vol. 30, n° 10, pp. 749-760. DOI 10.1139/v52-090.
- LEUNG, Y. Y., YAO HUI, L. L. et KRAUS, V. B., 2015. Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. décembre 2015. Vol. 45, n° 3, pp. 341-350. DOI 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
- LIMA, L. C. P., QUEIROZ, L. P. D., TOZZI, A. M. G. et LEWIS, G. P., 2014. A Taxonomic Revision of *Desmodium* (*Leguminosae, Papilionoideae*) in Brazil. *Phytotaxa*. 16 mai 2014. Vol. 169, n° 1, pp. 1. DOI 10.11646/phytotaxa.169.1.1.
- LIU, Q., GAO, T., LIU, W., LIU, Y., ZHAO, Y., LIU, Y., LI, W., DING, K., MA, F. et LI, C., 2020. Functions of dopamine in plants: a review. *Plant Signaling & Behavior*. 1 décembre 2020. Vol. 15, n° 12, pp. 1827782. DOI 10.1080/15592324.2020.1827782.
- LOVETT, J. V., H., Anne H. C. et CHRISTEN, O., 1994. Biologically active secondary metabolites of barley. IV. Hordenine production by different barley lines. *Journal of Chemical Ecology*. août 1994. Vol. 20, n° 8, pp. 1945-1954. DOI 10.1007/BF02066235.

LUNDSTRÖM, J., 1989. Chapter 2  $\beta$ -Phenethylamines and Ephedrines of Plant Origin. In : *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* [en ligne]. Elsevier. pp. 77-154. [Consulté le 5 septembre 2021]. ISBN 978-0-12-469535-1. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099959808601236>

LYTTLE, T., GOLDSTEIN, D. et GARTZ, J., 1996. Bufo Toads and Bufotenine: Fact and Fiction Surrounding an Alleged Psychedelic. *Journal of Psychoactive Drugs*. juillet 1996. Vol. 28, n° 3, pp. 267-290. DOI 10.1080/02791072.1996.10472488.

MACHNIK, M., KAISER, S., KOPPE, S., KIETZMANN, M., SCHENK, I., DÜE, M. THEVIS, M., SCHÄNZER, W. et TOUTAIN, P. L., 2017. Control of methylxanthines in the competition horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic studies on caffeine, theobromine and theophylline for the assessment of irrelevant concentrations: Control of methylxanthines in the competition horse. *Drug Testing and Analysis*. septembre 2017. Vol. 9, n° 9, pp. 1372-1384. DOI 10.1002/dta.2097.

MAEDA, H. et DUDAREVA, N., 2012. The Shikimate Pathway and Aromatic Amino Acid Biosynthesis in Plants. *Annual Review of Plant Biology*. 2 juin 2012. Vol. 63, n° 1, pp. 73-105. DOI 10.1146/annurev-arplant-042811-105439.

MAGAJI, M. G., YARO, A. H., MOHAMMED, A., ZEZI, A. U., TANKO, Y., et BALA T., Y., 2007. Preliminary antidiarrhoeal activity of methanolic extracts of *Securinega virosa* (*Euphorbiaceae*). *African Journal of Biotechnology*. 31 décembre 2007. Vol. 6, n° 24, pp. 2752-2757. DOI 10.5897/AJB2007.000-2440.

MAIER, U. H. et ZENK, M. H., 1997. Colchicine is formed by para-para phenol coupling from autumnaline. *Tetrahedron Letters*. octobre 1997. Vol. 38, n° 42, pp. 7357-7360. DOI 10.1016/S0040-4039(97)10011-9.

MARX, F., JANSSENS, M. J. J., URFER, P. et SCHERER, R., 2003. Caffeine and theobromine composition of mate (*Ilex paraguariensis*) leaves in five plantations of Misiones, Argentina. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2003. Vol. 58, n° 3, pp. 1-8. DOI 10.1023/B:QUAL.0000041144.28025.fc.

MASSICOT, J. et MARION, L., 1957. Biogenesis of alkaloids: XVIII. The formation of hordenine from phenylalanine in barley. *Canadian Journal of Chemistry*. 1 janvier 1957. Vol. 35, n° 1, pp. 1-4. DOI 10.1139/v57-001.

MATSUDA, Y. et ABE, I., 2020. Fungal Meroterpenoids. In : *Comprehensive Natural Products III* [en ligne]. Elsevier. pp. 445-478. [Consulté le 19 novembre 2021]. ISBN 978-0-08-102691-5. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124095472146633>

MCBRIDE, M. C., 2000. Bufotenine: Toward an Understanding of Possible Psychoactive Mechanisms. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1 septembre 2000. Vol. 32, n° 3, pp. 321-331. DOI 10.1080/02791072.2000.10400456.

MCPARTLAND, J. M., 2018. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis and Cannabinoid Research*. octobre 2018. Vol. 3, n° 1, pp. 203-212. DOI 10.1089/can.2018.0039.

MEDRANO, M., GUITIAN, P. et GUITIAN, J., 2000. Patterns of fruit and seed set within inflorescences of *Pancratium maritimum* (Amaryllidaceae): nonuniform pollination, resource limitation, or architectural effects? *American Journal of Botany*. avril 2000. Vol. 87, n° 4, pp. 493-501. DOI 10.2307/2656592.

MEIRA, M., SILVA, E. P., DAVID, J. M. et DAVID, J. P., 2012. Review of the genus *Ipomoea*: traditional uses, chemistry and biological activities. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. juin 2012. Vol. 22, n° 3, pp. 682-713. DOI 10.1590/S0102-695X2012005000025.

MICHELOT, D. et MELENDEZ-HOWELL, L. M., 2003. *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. *Mycological Research*. février 2003. Vol. 107, n° 2, pp. 131-146. DOI 10.1017/S0953756203007305.

MÜLLER, Rudhard Klaus, 2009. History of Doping and Doping Control. In : THIEME, Detlef et HEMMERSBACH, Peter (éd.), *Doping in Sports* [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. pp. 1-23. Handbook of Experimental Pharmacology. [Consulté le 20 novembre 2021]. ISBN 978-3-540-79087-7. Disponible à l'adresse : [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-79088-4\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-79088-4_1)

NASSAR, R., AZOZ, S. et SALAMA, A., 2016. Botanical Studies on Egyptian Henbane (*Hyoscyamus muticus* L.) I- Morphology of Vegetative and Reproductive Growth and Alkaloidal Content. *Current Science International*. 2016. Vol. 5, pp. 8-25.

NIEL, E. et SCHERRMANN, J. M., 2006. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. décembre 2006. Vol. 73, n° 6, pp. 672-678. DOI 10.1016/j.jbspin.2006.03.006.

NIEMIERA, A. X., 2008. *Nandina*, Heavenly Bamboo (*Nandina domestica*). *Virginia Tech*. 2008.

NORDENSTAM, B., 1998. *Colchicaceae*. In : KUBITZKI, Klaus (éd.), *Flowering Plants · Monocotyledons* [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. pp. 175-185. [Consulté le 16 septembre 2021]. ISBN 978-3-642-08377-8. Disponible à l'adresse : [http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-03533-7\\_24](http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-03533-7_24)

NOVAK, B., HUDLICKY, T., REED, J., MULZER, J. et TRAUNER, D., 2000. Morphine Synthesis and Biosynthesis-An Update. *Current Organic Chemistry*. 1 mars 2000. Vol. 4, n° 3, pp. 343-362. DOI 10.2174/1385272003376292.

NYMAN, U. et BRUHN, J., 1979. *Papaver bracteatum* – a Summary of Current Knowledge. *Planta Medica*. février 1979. Vol. 35, n° 02, pp. 97-117. DOI 10.1055/s-0028-1097192.

OBERDORFER, E., 2001. Pflanzensozioologische Exkursionsflora für Deutschland und angrenzende Gebiete. 8., stark überarb. u. erg. Aufl. Stuttgart : Ulmer. ISBN 978-3-8001-3131-0.

OLLITRAULT, P. et NAVARRO, L., 2012. *Citrus*. In : BADENES, Marisa Luisa et BYRNE, David H. (éd.), *Fruit Breeding* [en ligne]. Boston, MA : Springer US. pp. 623-662. [Consulté le 22 novembre 2021]. ISBN 978-1-4419-0762-2. Disponible à l'adresse : [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-0763-9\\_16](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-0763-9_16)

PANDA, A., RANGANI, J. et KUMAR PARIDA, A., 2019. Cross talk between ROS homeostasis and antioxidative machinery contributes to salt tolerance of the xero-halophyte *Haloxylon salicornicum*. *Environmental and Experimental Botany*. octobre 2019. Vol. 166, pp. 103799. DOI 10.1016/j.envexpbot.2019.103799.

PAUL, P., HALDER, M. et JHA, S., 2013. Alkaloids Derived from Tyrosine: Penethylisoquinoline (Autumnaline, Colchicine). In : RAMAWAT, K. G. et MÉRILLON, J. M. (éd.), *Natural Products* [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. pp. 461-478. [Consulté le 14 septembre 2021]. ISBN 978-3-642-22143-9. Disponible à l'adresse : [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-22144-6\\_16](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-22144-6_16)

PEEK, S. F., MCSLOY, A., POULSEN, P., FRIEDRICH, K. R. et CHILTON, J. A., 2007. Presumptive colchicine toxicity in a 17-year-old Arab gelding being treated for chronic active hepatitis. *Equine Veterinary Education*. 1 septembre 2007. Vol. 19, n° 8, pp. 431-434. DOI 10.2746/095777307X229318.

PERDUE, R. E., 1958. *Arundo donax*—Source of musical reeds and industrial cellulose. *Economic Botany*. octobre 1958. Vol. 12, n° 4, pp. 368-404. DOI 10.1007/BF02860024.

PHEASANT, J., 2016. Feed, supplements and contamination risks under FEI Rules: Insight from the Guerdat and Bichsel decisions. *Equine Veterinary Journal*. mars 2016. Vol. 48, n° 2, pp. 135-137. DOI 10.1111/evj.12549.

PHILLIPS, R., 1994. *Les champignons*. Paris : Solar. ISBN 978-2-263-00640-1.

POPESCU, R. et KOPP, B., 2013. The genus *Rhododendron*: An ethnopharmacological and toxicological review. *Journal of Ethnopharmacology*. mai 2013. Vol. 147, n° 1, pp. 42-62. DOI 10.1016/j.jep.2013.02.022.

POTTERAT, O., 2010. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, Pharmacology and Safety in the Perspective of Traditional Uses and Recent Popularity. *Planta Medica*. janvier 2010. Vol. 76, n° 01, pp. 7-19. DOI 10.1055/s-0029-1186218.

PREISSEL, U., GUIBAL, P. et PREISSEL, H. G., 2000. *Brugmansia* et *datura*: trompettes des anges. Paris : Les Editions Eugen Ulmer. ISBN 978-2-84138-130-2.

Racing Medication And Testing Consortium, 2012. 2012 Report on prohibited substances. 2012.

RÄISÄNEN, M. J., 1984. The presence of free and conjugated bufotenin in normal human urine. *Life Sciences*. mai 1984. Vol. 34, n° 21, pp. 2041-2045. DOI 10.1016/0024-3205(84)90368-0.

RAMONET, D., RODRÍGUEZ, M., SAURA, J., LIZCANO, J. M., ROMERA, M., UNZETA, M., FINCH, C., BILLETT, E. et MAHY, N., 2003. Localization of monoamine oxidase A and B and semicarbazide-sensitive amine oxidase in human peripheral tissues. *InflammoPharmacology*. juin 2003. Vol. 11, n° 2, pp. 111-117. DOI 10.1163/156856003765764272.

RÄTSCH, Christian, 1992. The dictionary of sacred and magical plants. Santa Barbara, Calif : ABC-CLIO. ISBN 978-0-87436-716-4. GR780 .R3813 1992

RAY, K., BHATTACHARYYA, B. et BISWAS, B. B., 1984. Anion-induced increases in the affinity of colcemid binding to tubulin. *European Journal of Biochemistry*. août 1984. Vol. 142, n° 3, pp. 577-581. DOI 10.1111/j.1432-1033.1984.tb08325.x.

RENNER, U. D., OERTEL, R. et KIRCH, W., 2005. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Clinical Use of Scopolamine. *Therapeutic Drug Monitoring*. octobre 2005. Vol. 27, n° 5, pp. 655-665. DOI 10.1097/01.ftd.0000168293.48226.57.

RESPONDEK, F., LALLEMAND, A., JULLIAND, V. et BONNAIRE, Y., 2006. Urinary excretion of dietary contaminants in horses. *Equine Veterinary Journal*. août 2006. Vol. 38, n° S36, pp. 664-667. DOI 10.1111/j.2042-3306.2006.tb05623.x.

RIBA, J., MCILHENNY, E. H., BOUSO, J. C. et BARKER, S. A., 2015. Metabolism and urinary disposition of N,N-dimethyltryptamine after oral and smoked administration: a comparative study: Metabolism and disposition of oral and smoked DMT. *Drug Testing and Analysis*. mai 2015. Vol. 7, n° 5, pp. 401-406. DOI 10.1002/dta.1685.

RIBA, J., MCILHENNY, E. H., VALLE, M., BOUSO, J. C. et BARKER, S. A., 2012. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and *harmala* alkaloids after oral administration of *ayahuasca*: Metabolism and disposition of *ayahuasca* alkaloids. *Drug Testing and Analysis*. juillet 2012. Vol. 4, n° 7-8, pp. 610-616. DOI 10.1002/dta.1344.

RIVIER, L. et LINDGREN, J. E., 1972. "Ayahuasca," the South American hallucinogenic drink: An ethnobotanical and chemical investigation. *Economic Botany*. avril 1972. Vol. 26, n° 2, pp. 101-129. DOI 10.1007/BF02860772.

ROZMAN, D., PERTOT, E., KOMEL, R. et PROŠEK, M., 1989. Production of lysergic acid derivatives with immobilized *Claviceps paspali* mycelium. *Applied Microbiology and Biotechnology*. novembre 1989. Vol. 32, n° 1, pp. 5-10. DOI 10.1007/BF00164814.

SAI LATHA, S., SHIVANNA, N., NAIKA, M., ANILAKUMAR, K. R., KAUL, A. et MITTAL, G., 2020. Toxic metabolite profiling of *Inocybe virosa*. *Scientific Reports*. décembre 2020. Vol. 10, n° 1, pp. 13669. DOI 10.1038/s41598-020-70196-7.

SAURA, J., NADAL, E., VAN DEN BERG, B., VILA, M., BOMBI, J.A. et MAHY, N., 1996. Localization of monoamine oxidases in human peripheral tissues. *Life Sciences*. septembre 1996. Vol. 59, n° 16, pp. 1341-1349. DOI 10.1016/0024-3205(96)00459-6.

SCHIMPL, F. C., DA SILVA, J. F., GONÇALVES, J. F. C. et MAZZAFERA, P., 2013. *Guarana*: Revisiting

a highly caffeinated plant from the Amazon. *Journal of Ethnopharmacology*. octobre 2013. Vol. 150, n° 1, pp. 14-31. DOI 10.1016/j.jep.2013.08.023.

SCHMELLER, T., SAUERWEIN, M., SPORER, F., WINK, M. et MÜLLER, W. E., 1994. Binding of Quinolizidine Alkaloids to Nicotinic and Muscarinic Acetylcholine Receptors. *Journal of Natural Products*. septembre 1994. Vol. 57, n° 9, pp. 1316-1319. DOI 10.1021/np50111a026.

SCHNECK, J., 1884. Notes on *Phoradendron flavescens*, Nutt. II. *Botanical Gazette*. juillet 1884. Vol. 9, n° 7, pp. 101-103. DOI 10.1086/325783.

SCHULTES, R. E., 1969. *The Plant Kingdom and Hallucinogens: (Parts I-III)*. [en ligne]. pties. 1 à 3. Disponible à l'adresse : <https://books.google.fr/books?id=d3cqSwAACAAJ>

SCHULTES, R. E., LINDGREN, J. E., HOLMSTEDT, B. et RIVIER, L., 1977. Phytochemical examination of Spruce's ethnobotanical collection of *Anadenanthera peregrina*. *Botanical museum leaflets Harvard University*. 1977. Vol. De plantis tropicale toxicariis e mundo novo commentationes XVIII, pp. 16.

SCHULTES, R. E., 1957. The Identity of the Malpighiaceae Narcotics of South America. *Botanical Museum leaflets, Harvard University*. 7 juin 1957. Vol. 18, n° 1, pp. 1-56. DOI 10.5962/p.168508.

SHARA, M., STOHS, S. J. et MUKATTASH, T. L., 2016. Cardiovascular Safety of Oral *p*-Synephrine (Bitter Orange) in Healthy Subjects: A Randomized Placebo-Controlled Cross-over Clinical Trial: Lack of Adverse Effects of *p*-Synephrine. *Phytotherapy Research*. mai 2016. Vol. 30, n° 5, pp. 842-847. DOI 10.1002/ptr.5590.

SHAROPOV, F., VALIEV, A., GULMURODOV, I., SOBEH, M., SATYAL, P. et WINK, M., 2018. Alkaloid content antioxidant and cytotoxic activities of various parts of *Papaver somniferum*. 2018. pp. 5.

SILBERSTEIN, S. D. et MCCRORY, D. C., 2003. Ergotamine and Dihydroergotamine: History, Pharmacology, and Efficacy. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. février 2003. Vol. 43, n° 2, pp. 144-166. DOI 10.1046/j.1526-4610.2003.03034.x.

SIREK, A. et SIREK, O. V., 1970. Serotonin: a review. *Canadian Medical Association Journal*. 25 avril 1970. Vol. 102, n° 8, pp. 846-849.

SMITH, T. A., 1977a. Phenethylamine and related compounds in plants. *Phytochemistry*. 1977. Vol. 16, n° 1, pp. 9-18. DOI 10.1016/0031-9422(77)83004-5.

SMITH, T. A., 1977b. Tryptamine and related compounds in plants. *Phytochemistry*. 1977. Vol. 16, n° 2, pp. 171-175. DOI 10.1016/S0031-9422(00)86778-3.

SOLER-RODRÍGUEZ, F., MARTÍN, A., GARCÍA-CAMBERO, J. P., OROPESA, A. L. et PÉREZ-LÓPEZ, M., 2006. *Datura stramonium* poisoning in horses: a risk factor for colic. *Veterinary Record*. janvier 2006. Vol. 158, n° 4, pp. 132-133. DOI 10.1136/vr.158.4.132.

STEINER, U., LEIBNER, S., SCHARDL, C. L., LEUCHTMANN, A. et LEISTNER, E., 2011. *Periglandula*, a new fungal genus within the *Clavicipitaceae* and its association with *Convolvulaceae*. *Mycologia*. septembre 2011. Vol. 103, n° 5, pp. 1133-1145. DOI 10.3852/11-031.

STEWART, I., NEWHALL, W. F. et EDWARDS, G. J., 1964. The Isolation and Identification of l-Synephrine in the Leaves and Fruit of *Citrus*. *Journal of Biological Chemistry*. mars 1964. Vol. 239, n° 3, pp. 930-932. DOI 10.1016/S0021-9258(18)51679-3.

STOHS, S. J., PREUSS, H. G. et SHARA, M., 2011. A Review of the Receptor-Binding Properties of p-Synephrine as Related to Its Pharmacological Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2011. Vol. 2011, pp. 1-9. DOI 10.1155/2011/482973.

STOHS, S. J., PREUSS, H. G. et SHARA, M., 2012. A Review of the Human Clinical Studies Involving *Citrus aurantium* (Bitter Orange) Extract and its Primary Protoalkaloid p-Synephrine. *International Journal of Medical Sciences*. 2012. Vol. 9, n° 7, pp. 527-538. DOI 10.7150/ijms.4446.

TFELT-HANSEN, P., 2000. Ergotamine in the acute treatment of migraine: A review and European consensus. *Brain*. 1 janvier 2000. Vol. 123, n° 1, pp. 9-18. DOI 10.1093/brain/123.1.9.

TFELT-HANSEN, P. et KOEHLER, P., 2008. History of the Use of Ergotamine and Dihydroergotamine in Migraine From 1906 and Onward. *Cephalalgia*. août 2008. Vol. 28, n° 8, pp. 877-886. DOI 10.1111/j.1468-2982.2008.01578.x.

TORRES, C. Manuel, REPKE, D. B., CHAN, K., MCKENNA, D., LLAGOSTERA, Ag. et SCHULTES, R. E., 1991. Snuff Powders from Pre-Hispanic San Pedro de Atacama: Chemical and Contextual Analysis. *Current Anthropology*. décembre 1991. Vol. 32, n° 5, pp. 640-649. DOI 10.1086/204014.

TUTIN, T. G. (éd.), 2010. *Flora Europaea. vol. 3: Diapensiaceae to Myoporaceae / ed. by T. G. Tutin*. 1. paperback print. Cambridge : Cambridge University Press. ISBN 978-0-521-08489-5.

VIGERELLI, H., SCIANI, J. M., EULA, M. A. C., SATO, L. A., ANTONIAZZI, M. M., JARED, C. et PIMENTA, D. C., 2018. Biological Effects and Biodistribution of Bufotenine on Mice. *BioMed Research International*. 31 mai 2018. Vol. 2018, pp. 1-10. DOI 10.1155/2018/1032638.

VILLALPANDO-VARGAS, F. et MEDINA-CEJA, L., 2016. Sparteine as an anticonvulsant drug: Evidence and possible mechanism of action. *Seizure*. juillet 2016. Vol. 39, pp. 49-55. DOI 10.1016/j.seizure.2016.05.010.

VINNERSTEN, A., et LARSSON, S., 2010. Colchicine is still a chemical marker for the expanded *Colchicaceae*. *Biochemical Systematics and Ecology*. décembre 2010. Vol. 38, n° 6, pp. 1193-1198. DOI 10.1016/j.bse.2010.12.004.

- WANG, P. C. et JOULLIÉ, M. M., 1984. Chapter 6 Muscarine Alkaloids. In : *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* [en ligne]. Elsevier. pp. 327-380. [Consulté le 14 septembre 2021]. ISBN 978-0-12-469523-8. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099959808600747>
- WANG, R., HUNT, H. V., QIAO, Z., WANG, L. et HAN, Y., 2016. Diversity and Cultivation of Broomcorn Millet (*Panicum miliaceum* L.) in China: A Review. *Economic Botany*. octobre 2016. Vol. 70, n° 3, pp. 332-342. DOI 10.1007/s12231-016-9357-8.
- WEIL, A. T. et DAVIS, W., 1994. *Bufo alvarius*: a potent hallucinogen of animal origin. *Journal of Ethnopharmacology*. janvier 1994. Vol. 41, n° 1-2, pp. 1-8. DOI 10.1016/0378-8741(94)90051-5.
- WELCH, T., 1999. Perennial Ryegrass (*Lolium perenne* L.). 1999. pp. 20.
- WHEATON, T. A. et STEWART, I., 1969. Biosynthesis of synephrine in *Citrus*. *Phytochemistry*. janvier 1969. Vol. 8, n° 1, pp. 85-92. DOI 10.1016/S0031-9422(00)85799-4.
- WIELAND, T., MOTZEL, W. et MERZ, H. 1953. Über das Vorkommen von Bufotenin im gelben Knollenblätterpilz. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 19 juin 1953. Vol. 581, n° 1, pp. 10-16. DOI 10.1002/jlac.19535810103.
- WILLIAMS, C., 2017. Feed contamination: How can we reduce the risk? *Equine Health*. 2 mars 2017. Vol. 2017, n° 34, pp. 13-14. DOI 10.12968/eqhe.2017.34.13.
- WILLIAMSON, G., 2017. *Scadoxus multiflorus* the Blood or Common Fire Ball Lily at the Victoria Falls with Notes on Plant Associates. *Cactus and Succulent Journal*. février 2017. Vol. 89, n° 1, pp. 18-23. DOI 10.2985/015.089.0104.
- WOLTER, R., BARRÉ, C. et BENOIT, P., 2014. *L'alimentation du cheval*. 3e éd. Paris : Éd. France agricole. ISBN 978-2-85557-265-9. 636.108 5
- MISSOURI BOTANICAL GARDEN (éd.), 1994. *Flora of China*. Beijing : St. Louis : Science Press ; Missouri Botanical Garden Press. ISBN 978-0-915279-34-0. QK355 .F59 1994
- ZIEGLER, J., VOIGTLÄNDER, S., SCHMIDT, J., KRAMELL, R., MIERSCH, O., AMMER, C. GESELL, A. et KUTCHAN, T. M., 2006. Comparative transcript and alkaloid profiling in *Papaver* species identifies a short chain dehydrogenase/reductase involved in morphine biosynthesis. *The Plant Journal*. octobre 2006. Vol. 48, n° 2, pp. 177-192. DOI 10.1111/j.1365-313X.2006.02860.x.

## Annexes

Annexe 1 : Liste des substances spécifiées de la FEI en 2021 (FEI, 2020)

| <b>Molécule</b> | <b>Statut</b> | <b>Activité décrite par la FEI</b>          |
|-----------------|---------------|---|
| Atropine        | Contrôlée     | Anticholinergique                           |
| Bufoténine      | Interdite     | Hallucinogène                               |
| Caféine         | Contrôlée     | Stimulante du SNC                           |
| Cannabinoïdes   | Interdits     | Psychotrope                                 |
| Codéine         | Contrôlée     | Analgésique                                 |
| Colchicine      | Interdite     | Anticancéreuse/ traitement des rhumatismes  |
| Démécolcine     | Interdite     | Anticancéreuse/ traitement des rhumatismes  |
| Ergonovine      | Interdite     | Vasoconstrictrice                           |
| Ergotamine      | Interdite     | Alcaloïde végétal                           |
| Hordénine       | Contrôlée     | Stimulante de la noradrénaline              |
| Hyoscyamine     | Interdite     | Anticholinergique                           |
| Méconine        | Interdite     | Opiïde                                      |
| Morphine        | Contrôlée     | Analgésique opioïde                         |
| Muscarine       | Interdite     | Parasympathomimétique                       |
| Oripavine       | Interdite     | Analgésique opioïde                         |
| Papavérine      | Interdite     | Opiacé – traitement des spasmes musculaires |
| Paraxanthine    | Contrôlée     | Stimulante                                  |
| Scopolamine     | Contrôlée     | Parasympathique                             |
| Spartéine       | Interdite     | Anti-arythmique                             |
| Synéphrine      | Interdite     | Stimulant                                   |
| Thébaïne        | Interdite     | Opiïde                                      |
| Théobromine     | Contrôlée     | Vasodilatatrice                             |
| Théophylline    | Contrôlée     | Bronchodilatatrice                          |

Annexe 2 : Espèces du genre *Inocybe* contenant de la muscarine et sa teneur associée (Wang et Joullié, 1984)

| Source                   | Teneur (%MB ou %MS)         |
|--------------------------|-----------------------------|
| <i>I. Patouillardii</i>  | 0.037 <sub>MB</sub>         |
| <i>I. fastigiata</i>     | 0.01 <sub>MB</sub>          |
| <i>I. umbrina</i>        | 0.003 <sub>MB</sub>         |
| <i>I. lilacina</i>       | 0.25 à 0.38 <sub>MS</sub>   |
| <i>I. obscuroides</i>    | 0.11 à 0.80 <sub>MS</sub>   |
| <i>I. sororia</i>        | 0.13 à 0.35 <sub>MS</sub>   |
| <i>I. napipes</i>        | 0.23 à 3.15 <sub>MS</sub>   |
| <i>I. picrosma</i>       | 0.005 <sub>MS</sub>         |
| <i>I. kauffmanii</i>     | 0.03 à 0.486 <sub>MS</sub>  |
| <i>I. terrifera</i>      | 0.01 à 0.269 <sub>MS</sub>  |
| <i>I. geophylla</i>      | 0.16 à 0.259 <sub>MS</sub>  |
| <i>I. pudica</i>         | 0.117 à 0.17 <sub>MS</sub>  |
| <i>I. agglutinata</i>    | 0.31 à 0.32 <sub>MS</sub>   |
| <i>I. stuntz</i>         | 0.08 <sub>MS</sub>          |
| <i>I. olympiana</i>      | 0.336 <sub>MS</sub>         |
| <i>I. subdestricta</i>   | 0.22 à 0.421 <sub>MS</sub>  |
| <i>I. gausapata</i>      | 0.07 à 0.438 <sub>MS</sub>  |
| <i>I. griseolilacina</i> | 0.05 à 0.835 <sub>MS</sub>  |
| <i>I. lacera</i>         | 0.08 à 1.00 <sub>MS</sub>   |
| <i>I. pallidipes</i>     | 0.16 <sub>MS</sub>          |
| <i>I. cinnamomea</i>     | 0.03 à 0.251 <sub>MS</sub>  |
| <i>I. mixtilis</i>       | 0.10 à 1.33 <sub>MS</sub>   |
| <i>I. xanthomelas</i>    | 0.09 <sub>MS</sub>          |
| <i>I. praetervisa</i>    | 0.107 <sub>MS</sub>         |
| <i>I. albidisca</i>      | 0.003 <sub>MS</sub>         |
| <i>I. oblectabilis</i>   | 0.161 à 0.317 <sub>MS</sub> |
| <i>I. decipientoides</i> | 0.23 à 1.98 <sub>MS</sub>   |
| <i>I. hirsuta</i>        | 0.10 à 0.11 <sub>MS</sub>   |

Annexe 3 : Espèces de la famille des Cactacées contenant des  $\beta$ -phénéthylamines (Smith, 1977)

| Source                            | Molécule présente       |
|-----------------------------------|-------------------------|
| <i>Ariocarpus agavoides</i>       | Hordénine               |
| <i>Ariocarpus fissuratus</i>      | Hordénine               |
| <i>Ariocarpus kotschoubeyanus</i> | Hordénine               |
| <i>Ariocarpus retusus</i>         | Hordénine               |
| <i>Ariocarpus scapharostrus</i>   | Hordénine               |
| <i>Ariocarpus trigonus</i>        | Hordénine               |
| <i>Cereus aethiops</i>            | Hordénine               |
| <i>Cereus alacriportanus</i>      | Hordénine               |
| <i>Cereus glaucus</i>             | Hordénine               |
| <i>Cereus peruvianus</i>          | Hordénine               |
| <i>Coryphantha bumamma</i>        | Hordénine               |
| <i>Coryphantha calipensis</i>     | Hordénine               |
| <i>Coryphantha cornifera</i>      | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Coryphanta durangensis</i>     | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Coryphanta elephantidens</i>   | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Coryphanta greenwoodii</i>     | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Coryphanta macromeris</i>      | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Coryphanta ottonis</i>         | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Coryphanta pectinate</i>       | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Coryphanta poselgeriana</i>    | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Coryphanta radians</i>         | Hordénine               |
| <i>Coryphanta ramillosa</i>       | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Coryphanta vivipara</i>        | Hordénine               |
| <i>Dolichothele surculose</i>     | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Echinocereus merkeri</i>       | Hordénine               |
| <i>Echinopsis eyriesii</i>        | Hordénine               |
| <i>Echinopsis rhodotricha</i>     | Hordénine               |
| <i>Gymnocactus aguirreanus</i>    | Hordénine               |
| <i>Gymnocactus beguinii</i>       | Hordénine               |
| <i>Gymnocactus horripilus</i>     | Hordénine               |
| <i>Gymnocactus roseanus</i>       | Hordénine               |

|                                       |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|
| <i>Gymnocalycium leeanum</i>          | Hordénine               |
| <i>Gymnocalycium schickendantzii</i>  | Hordénine               |
| <i>Helianthocereus huascha</i>        | Hordénine               |
| <i>Helianthocereus pasacana</i>       | Hordénine               |
| <i>Helianthocereus poco</i>           | Hordénine               |
| <i>Lophophora williamsii</i>          | Hordénine               |
| <i>Mammillaria elongate</i>           | Hordénine et Synéphrine |
| <i>Notocactus ottonis</i>             | Hordénine               |
| <i>Obregonia denegrii</i>             | Hordénine               |
| <i>Opuntia aurantiaca</i>             | Hordénine               |
| <i>Opuntia clavate</i>                | Hordénine               |
| <i>Opuntia maldonadensis</i>          | Hordénine               |
| <i>Opuntia vulgaris</i>               | Hordénine               |
| <i>Pelecyphora aselliformis</i>       | Hordénine               |
| <i>Pelecyphora pseudopectinata</i>    | Hordénine               |
| <i>Solisia pectinata</i>              | Hordénine               |
| <i>Trichocereus candicans</i>         | Hordénine               |
| <i>Trichocereus lamprochlorus</i>     | Hordénine               |
| <i>Trichocereus manguinii</i>         | Hordénine               |
| <i>Trichocereus pachanoi</i>          | Hordénine               |
| <i>Trichocereus santiaguensis</i>     | Hordénine               |
| <i>Trichocereus schickendantzii</i>   | Hordénine               |
| <i>Trichocereus skottsbergii</i>      | Hordénine               |
| <i>Trichocereus spachianus</i>        | Hordénine               |
| <i>Trichocereus strigosus</i>         | Hordénine               |
| <i>Trichocereus taquimbalensis</i>    | Hordénine               |
| <i>Trichocereus thelegonoides</i>     | Hordénine               |
| <i>Trichocereus thelegonus</i>        | Hordénine               |
| <i>Trichocereus tunariensis</i>       | Hordénine               |
| <i>Turbinocarpus pseudomacrochele</i> | Hordénine               |
| <i>Wigginsia erinacea</i>             | Hordénine               |
| <i>Wigginsia macrocantha</i>          | Hordénine               |
| <i>Wigginsia tephracantha</i>         | Hordénine               |

Toulouse, 2021

AUTEUR : MONTIER Lauriane

**TITRE : LES MÉTABOLITES SECONDAIRES DES PLANTES ET DES CHAMPIGNONS, PROHIBÉS DANS LE CONTRÔLE ANTIDOPAGE CHEZ LE CHEVAL**

**RESUME** : Certaines plantes et champignons produisent des métabolites secondaires à effet pharmacologique et peuvent se retrouver dans l'alimentation du cheval. En tant qu'athlète, le cheval de sport et de courses hippiques est soumis aux contrôles antidopage. Une contamination, volontaire ou non, de son alimentation par des plantes présentant ces propriétés peut provoquer une positivité au contrôle antidopage. L'objectif de cette étude est de présenter l'ensemble des espèces végétales et des champignons éventuellement comestibles par le cheval mais contenant des principes actifs potentiellement dopants, afin de disposer d'une base de données complète et à jour des substances alimentaires naturelles prohibées.

**MOTS CLES** : ALIMENTATION, DOPAGE, PLANTES, CHAMPIGNONS, CHEVAL, METABOLITES, CONTRÔLE, ANTIDOPAGE

---

**TITLE : PROHIBITED SECONDARY METABOLITES OF PLANTS AND MUSHROOMS, IN THE HORSE'S ANTIDOPING CONTROL**

**ABSTRACT** : Some plants and mushrooms produce secondary metabolites that possess pharmacological effects and that can be found in the horse diet. The racehorse and sport horse are considered athletes and therefore, undergo regular antidoping control. A voluntary or involuntary contamination of the feed by those metabolites can induce a positive result at an antidoping control. The objective of this study is to present the comestible plants and mushrooms species that could be ingested by the horse and that contain secondary metabolites with doping properties. Furthermore, the aim is to create a complete and updated database of those prohibited alimentary metabolites.

**KEY WORDS** : DIET, DOPING, PLANTS, MUSHROOMS, HORSE, METABOLITES, CONTROL, ANTIDOPING