

Les pavots peuvent-ils causer la cécité ?

par S. F. Dyke

(École de chimie de l'université de Bath.)

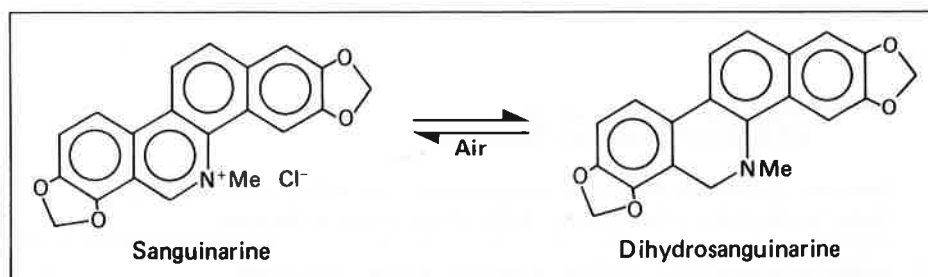
De fortes preuves, indirectes, font penser qu'il existe un rapport entre l'ingestion de sanguinarine (un alcaloïde que l'on trouve couramment dans un grand nombre d'espèces de pavots) et le glaucome chronique (à angle ouvert) asymptomatique, maladie de l'œil qui peut causer la cécité. Cette hypothèse fait encore l'objet de nombreuses controverses. Il faudra davantage de preuves avant qu'elle puisse être universellement acceptée ou réfutée et il sera nécessaire d'effectuer des expériences contrôlées avec soin, en utilisant des méthodes analytiques sûres, pour mesurer de petites quantités de sanguinarine dans les aliments et les fluides du corps.

Depuis une centaine d'années, un grand nombre d'épidémies d'hydropisie se sont développées en Inde, notamment au Bengale. Il est presque certain que de nombreuses autres épidémies, survenues dans des villages éloignés, n'ont pas été signalées. En 1935, une épidémie a frappé 7 000 personnes, dont 1 500 environ sont mortes. La dernière manifestation connue de la maladie s'est produite à Bombay, en 1966; elle a affecté plusieurs centaines de personnes. D'autres pays tropicaux ont connu des épidémies similaires mais moins violentes. Les symptômes habituels de l'hydropisie sont une enflure des jambes, des troubles gastro-intestinaux, des modifications de la peau et de l'anémie. Les symptômes semblent plus accentués chez les individus manquant de protéines et tout particulièrement de cystéine.

En 1909, on découvrit qu'environ dix pour cent des victimes étaient atteintes d'un glaucome chronique à angle ouvert, asymptomatique avec haute tension. Il était caractérisé par des pressions intra-oculaires très élevées (pressions dans le globe oculaire) et le traitement habituel semblait n'avoir aucun effet. Chez un homme en bonne santé, la pression intra-oculaire est en général de 15 à 20 mm de mercure. Elle varie un peu au cours de la journée pour atteindre son point le plus élevé de bonne heure le matin. Chez un sujet atteint de glaucome chronique, la tension de l'œil est rarement inférieure à 50 mm Hg et

peut même arriver au chiffre de 70 à 100 mm. Elle varie souvent sur une gamme étendue. Mais la victime ne se rend pas compte de son état, car elle ne ressent aucune douleur ni gêne jusqu'au moment où l'œil est endommagé de façon irréparable. Le sujet peut devenir aveugle.

La cause ou les causes de ces épidémies restèrent mystérieuses jusqu'en 1926. C'est alors que S. L. Sarkar, qui travaillait au Bengale, découvrit que des huiles employées pour la cuisine, étaient contaminées par l'huile de la graine d'*Argemone mexicana* L, ou argémone, qui a l'aspect d'un pavot jaune épineux et pousse abondamment dans de vastes régions de l'Inde, de l'Afghanistan, du sud de la Russie et de divers pays tropicaux et sub-tropicaux. On découvrit rapidement qu'il était possible de produire les symptômes de l'hydropisie chez des volontaires en ajoutant cette huile à leurs aliments. Ce beau pavot jaune, aux feuilles épineuses veinées d'argent, produit un latex orange et des quantités prodigieuses de petites graines noires qui ressemblent beaucoup à celles de la moutarde. En passant les graines au pressoir, on obtient une huile fluide et incolore représentant environ 40 % du poids des graines sèches. S. L. Sarkar a prouvé que cette huile contient deux alcaloïdes, la sanguinarine et la dihydrosanguinarine, en quantités pouvant atteindre 10 mg/ml. La dihydrosanguinarine s'oxyde facilement à



La dihydrosanguinarine est très facilement oxydée, par l'air par exemple, pour produire de la sanguinarine

* De spectrum n° 163.

l'air, en sanguinarine. On pensait, à cette époque, que la sanguinarine était un alcaloïde rare et on attribua à cet élément constitutif de l'huile de graine le glaucome asymptomatique, associé à l'hydropisie épidémique.

S. A. E. Hakim, travaillant dans son laboratoire privé, à Bombay, était un défenseur acharné de cette théorie et c'est en grande partie grâce à ses efforts que l'on connaît tant de choses sur l'épidémiologie, la toxicologie, la pharmacologie, la biochimie, l'histopathologie et l'ophtalmologie de l'huile de la

graine de *A. mexicana*, et tout particulièrement de la sanguinarine. Les travaux sur ce sujet montrent que la dihydrosanguinarine serait non toxique, bien que cela puisse sembler surprenant. La sanguinarine au contraire, est très toxique. Tout d'abord, Hakim constata que l'addition de sanguinarine aux aliments de certains animaux ne provoquait pas d'augmentation importante de leur pression intra-oculaire. Par contre, lorsque la sanguinarine fut administrée à des rats, des chats, des lapins et des singes Rhésus par voies intraveineuse ou sous-

cutanée, par gouttes dans les yeux ou par injection dans la chambre antérieure de l'œil (ou dans le ventricule latéral du cerveau) la pression intra-oculaire augmenta fortement. Hakim nota des augmentations aiguës et prolongées de la tension de l'œil avec le dernier mode d'administration (une injection d'une solution saline ne provoque pas d'augmentation de la pression intra-oculaire). La voie intraveineuse nécessitait 50 fois la dose injectée dans le cerveau pour produire le même effet.

Un facteur supplémentaire

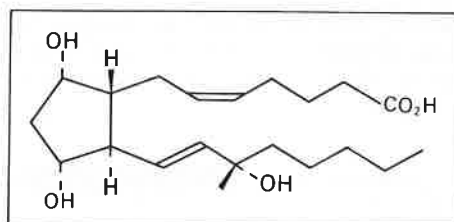
Des études ont montré que l'huile de la graine de *A. mexicana* est plus toxique que son contenu en sanguinarine ne le suggérerait ce qui a conduit à penser qu'elle contient, en plus, un « facteur de potentialité » qui, par lui-même ne provoque pas d'augmentation de la pression intra-oculaire, mais agit dans ce sens avec la sanguinarine. Le tout dernier mémoire sur ce sujet a été publié, en 1971, par C. Rukmini, qui travaille à l'Institut national de nutrition, en Inde. Il pense que l'acide (+) hydroxy-6 méthyl-6 oxo-9 octacosanoïque, un acide gras peu commun qui se trouve dans l'huile, est le facteur en question. Mais, les techniques utilisées, à cette époque, pour extraire la sanguinarine de l'huile étaient inefficaces et le fait que les résultats des tests de toxicité ne concordent pas peut être dû à une analyse médiocre. Néanmoins, cette question fait toujours l'objet de controverses ainsi que les propriétés pharmacologiques de la sanguinarine. Cependant il est évident que les épidémies d'hydropisie et le glaucome asymptomatique associé ont été causés par l'huile de la graine d'*Argemone mexicana L* ajoutée délibérément aux huiles végétales comestibles dans les pays où le pavot pousse à profusion.

Le glaucome chronique asymptomatique à angle ouvert est endémique dans de nombreux pays, notamment dans des zones tempérées où *A. mexicana* ne pousse pas. C'est l'une des causes principales de la cécité. En Grande-Bretagne, un pour cent environ de la population ayant plus de quarante ans est atteinte de glaucome. Dans 60 pour cent de ces cas, le malade devient complètement aveugle (20 000 personnes approximativement, 13 % des aveugles déclarés sont des victimes du glaucome). Des statistiques identiques s'appliquent aux États-Unis et à l'Australie. En dépit de recherches intensives,

la cause première de ce type de glaucome est en grande partie inconnue. On pense généralement que c'est une maladie du globe oculaire dans laquelle la tension normale du fluide intra-oculaire est augmentée par une sécrétion anormale ou par une obstruction anatomique, physiologique ou pathologique des conduits de sortie. Mais la principale caractéristique de cette forme de glaucome n'est pas l'augmentation de la tension de l'œil mais les grandes fluctuations de pression au cours d'une journée; la notion d'une obstruction anatomique ou pathologique ne peut pas vraiment les expliquer.

Hakim croyait que la cause était physiologique. Nous savons que l'humeur aqueuse est en partie sécrétée à partir du sang et il est possible que la pression dans l'œil soit contrôlée par une hormone sécrétée dans le centre hypothalamique du cerveau. A la suite d'expériences ingénieuses faites sur des animaux, Hakim a posé, a priori, que cette hormone est la prostaglandine F_2^a . En outre,

il a avancé que la quantité présente de cette hormone est contrôlée par des toxines telles que la sanguinarine (il est bon d'insister sur le fait que d'autres alcaloïdes, assez étroitement apparentés à la sanguinarine, provoquent aussi une augmentation de la pression intra-oculaire, bien que la sanguinarine soit l'alcaloïde le plus actif dans ce sens). Cette notion sur le rôle de la prostaglandine F_2^a est importante et il faudrait répéter les expériences pour confirmer les constatations.



Structure de la prostaglandine F_2^a

Quelques-unes des papavéracées poussant en Grande-Bretagne

Plante	Fréquence	Contenu en alcaloïde
<i>P. argemone</i>	**	Oxysanguinarine
<i>P. dubium</i>	***	Oxysanguinarine Sanguinarine
<i>P. rhœas</i>	****	Oxysanguinarine Sanguinarine Chélérythrine
<i>P. officinalis</i>	****	Sanguinarine
<i>Chelidonium majus</i>	****	Sanguinarine et plusieurs autres alcaloïdes actifs

**** très répandue * rare.

Les régions non tropicales

Le glaucome épidémique, causé par la consommation d'un alcaloïde rare, dans les pays tropicaux où *A. mexicana L* pousse à profusion, semble avoir un rapport assez lointain avec le glaucome endémique des régions tempérées, mais Hakim était convaincu que ce rapport existait et il l'attribuait à la sanguinarine. Pour établir une telle théorie, sur une base mondiale, il fallait

montrer que la sanguinarine, ou une toxine similaire, existait dans les régions non tropicales et qu'elle était à la disposition de l'homme.

Or Hakim et ses collaborateurs ont montré que la sanguinarine se trouvait dans un grand nombre d'espèces de papavéracées et de fumariacées (et peut-être dans toutes les

700 espèces), y compris *P. rhœas* et *P. dubium*, des pavots pourpres du nord de l'Europe. La sanguinarine n'est donc pas un alcaloïde rare, mais au contraire très répandu. Il semble y avoir un rapport entre la manifestation du glaucome et la prédominance de ces pavots. Par exemple, le glaucome est quarante fois plus répandu dans les îles Féroé qu'en Grande-Bretagne. Or la flore prédomi-

nante des îles est *P. naudicale*, riche en sanguinarine.

Le gros bétail, les chèvres et les moutons évitent les mauvaises herbes lorsque les pâturages sont riches mais s'ils sont pauvres, ils mangent des pavots et des mauvaises herbes de la famille des fumariacées. Hakim a montré que la sanguinarine provenant de telles plantes est concentrée dans le foie et le lait de ces animaux et peut donc être transmise à l'homme. Dans le nord de l'Europe, il

est courant de voir un champ de blé parsemé de coquelicots rouges ; il est donc probable que ces fleurs sont moissonnées avec le grain et qu'il y a de très petites quantités de sanguinarine dans les céréales.

Si l'on mélange à l'alimentation normale des poules des graines de *A. mexicana*, il est possible de détecter de la sanguinarine dans leurs œufs.

Les graines de pavots sont très utilisées en

Grande-Bretagne, en Europe et en Amérique pour décorer les gâteaux et il se peut qu'elles contiennent une certaine quantité de sanguinarine. Dans les pays tropicaux, non seulement l'huile provenant des graines de *A. mexicana* est ajoutée aux huiles de cuisine mais elles sont mélangées aux graines de moutarde. Les tiges de la plante sont mangées en salade au Bengale et au Bihar et l'huile est utilisée comme purgatif dans l'île Maurice, en Éthiopie, en Afrique du Sud et en Inde.

Un risque

L'homme peut donc absorber, en petites quantités, de la sanguinarine provenant de sources variées. Il a été constaté que plusieurs mois s'écoulent avant qu'une petite dose de cet alcaloïde soit excrétée du corps, de sorte que chaque quantité de sanguinarine absorbée, si petite soit-elle, peut présenter un risque. Il est heureux, pour les personnes ayant un régime abondant en protéines, que la cystéine semble réduire et même dans de nombreux cas inhiber les effets de la sanguinarine. Il se peut aussi qu'un « facteur de potentialité » soit nécessaire avant que la sanguinarine puisse produire tout son effet biologique. Si l'on arrive à le prouver et si ce facteur est un composé qui se trouve généralement dans les plantes des familles des papavéracées et des fumariacées, il se peut qu'un rapport direct entre le glaucome

asymptomatique et la sanguinarine soit toujours possible.

Nous avons effectué la première synthèse chimique de la sanguinarine dans notre laboratoire de Bath, dans le cadre d'un programme de recherche plus général. Nous avons aussi mis au point une méthode analytique pour détecter et mesurer de petites quantités de sanguinarine dans les aliments et dans les fluides biologiques. La technique a été délibérément choisie de manière à utiliser un équipement aussi peu complexe que possible et pour pouvoir être employée couramment par des personnes peu qualifiées, parce que nous croyons, qu'en Inde, il est encore absolument nécessaire de surveiller les produits alimentaires. La technique est basée sur la chromatographie sur

couche mince qui permet de détecter une quantité de sanguinarine de 10^{-9} g dans le spot.

Il convient d'insister sur le fait que ce rapport présumé entre le glaucome endémique et la sanguinarine fait encore l'objet de bien des controverses. Il est important de répéter les expériences sur les animaux dans des conditions sévèrement contrôlées et d'utiliser de la sanguinarine pure. Il faudrait aussi confirmer les expériences sur le « facteur de potentialité » de même que le rôle de la prostaglandine F_2 . Ce n'est qu'alors qu'il sera possible d'entreprendre un programme de dépistage des produits alimentaires avec un objectif bien défini.

Information

Fibres de verre

Une laine de verre pour la filtration

La laine de verre filtrante Schuller est fabriquée à partir de verranne. Ses principales qualités sont : bonne résistance thermique (environ 500 °C), résistance aux produits chimiques, imputrescibilité, poids constant, insensibilité à l'action des microorganismes.



Il s'ensuit pour ce produit un champ d'application très ouvert dans le domaine de la filtration.

Exemples d'utilisation : filtres stériles, filtres pour substances fermentées, filtres à air, filtres à acide sulfurique, systèmes de filtration antipollution, filtres industriels (gaz, acides, lessives) et filtres à liquide industriels.



Glaswerk Schuller GmbH

Une société affiliée à la Johns-Manville Corporation

Faserweg 1 · D-6980 Wertheim

Téléphone (09342) 80 11 - Téléc 06-89 127 gsch d

Reviews of Chemical Intermediates

Volume 2
No. 1/1978

An International Journal

Formerly "Reviews on Reactive Species in Chemical Reactions".

Editor
Otto P. Strausz

Assistant Editor
Elizabeth M. Lown

The aim of the journal is to provide a forum for the rapid dissemination of recent developments in the chemistry, spectroscopy, molecular structure, and physical properties of intermediates in all areas of chemistry and allied disciplines.

1980. Volume 4. Publication
schedule: four issues annually,
100 pages per issue.
Annual subscription rate
DM 95,— plus postage
and handling.

P.O. Box 1260/1280, D-6940 Weinheim

