

# ETUDE PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE DE LA BUFOTENINE CHEZ LE CHEVAL

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2001  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Clotilde, Pauline BEYSSEN**

Née, le 26 octobre 1976 à PARIS (75)

---

Directeur de thèse : M. le Professeur Pierre-Louis TOUTAIN

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Jean-Louis MONTASTRUC**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :  
**M. Pierre-Louis TOUTAIN**  
**M. Alain BOUSQUET-MELOU**

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

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

|                             |      |                         |
|-----------------------------|------|-------------------------|
| Directeur par intérim       | : M. | <b>G. BONNES</b>        |
| Directeurs honoraires.....  | : M. | <b>R. FLORIO</b>        |
|                             | M.   | <b>R. LAUTIE</b>        |
|                             | M.   | <b>J. FERNEY</b>        |
|                             | M.   | <b>G. VAN HAVERBEKE</b> |
| Professeurs honoraires..... | : M. | <b>A. BRIZARD</b>       |
|                             | M.   | <b>L. FALIU</b>         |
|                             | M.   | <b>C. LABIE</b>         |
|                             | M.   | <b>C. PAVAU</b>         |
|                             | M.   | <b>F. LESCURE</b>       |
|                             | M.   | <b>A. RICO</b>          |

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **GUELFY Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

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

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

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

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

**PROFESSEUR ASSOCIE**

- M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

## PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

## MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

## MAITRES DE CONFERENCES 1<sup>ère</sup> CLASSE

- M. **ASIMUS Erick**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS- BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle **GAYRARD Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*  
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

## MAITRES DE CONFERENCES 2<sup>e</sup> CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mlle **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*  
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mlle **HAY Magali**, *Zootecnie*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*  
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

## ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
Mlle **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

### **Monsieur le Professeur MONTASTRUC**

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Pharmacologie médicale et clinique

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.*

*Hommages respectueux.*

## **A NOTRE JURY DE THESE**

### **Monsieur le Professeur TOUTAIN**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Physiologie et Thérapeutique

*Pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail et la confiance qu'il nous a accordée.  
Vous nous avez appris l'autonomie et permis d'acquérir une plus grande maturité.*

*Nous vous témoignons notre profonde gratitude.*

### **Monsieur le Docteur BOUSQUET-MELOU**

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Physiologie et Thérapeutique

*Qui nous a fait l'amitié de prendre en considération ce travail.*

*Sincères remerciements.*



A ma famille

Qui a supporté mon caractère pendant toutes ces années, m'a soutenue dans tous les moments, et grâce à qui j'en suis arrivée là. Un grand merci.

A l'ensemble du service de physiologie et en particulier Jérôme, Valérie et Nadège pour le temps qu'ils m'ont accordée et l'aide inestimable qu'ils m'ont apportée.

A Joëlle

Qui m'a secondée sur la plus grosse partie de ce travail et sans qui tout ça aurait été autrement plus compliqué!

A mes amis.



Merci au LAB de la Fédération Nationale des Courses Françaises pour leur collaboration tout au long de cette étude, en particulier Monsieur Frédéric Balsa pour la synthèse de la bufoténine et Madame Mylène Roche pour l'analyse des résultats.





# TABLE DES MATIERES

|  | page      |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b>  | <b>13</b> |
| <b>1<sup>ERE</sup> PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES</b>           | <b>15</b> |
| 1. Caractéristiques générales de la bufoténine                     | 17        |
| 2. Origines de la bufoténine                                       | 19        |
| 2.1. la bufoténine dans le règne végétal                           | 19        |
| 2.1.1. Plantes Légumineuses : <i>Anadenanthera spp.</i>            | 19        |
| 2.1.2. Plantes Graminées : <i>Arundo donax</i>                     | 20        |
| 2.1.3. Plantes Agaricacées : <i>Amanita muscaria</i>               | 22        |
| 2.2. La bufoténine dans le règne animal                            | 23        |
| 2.2.1. Sécrétion par le genre <i>Bufo</i>                          | 23        |
| 2.2.2. Synthèse endogène chez l'homme                              | 24        |
| 3. Pharmacocinétique de la bufoténine                              | 26        |
| 3.1. Absorption et biodisponibilité                                | 26        |
| 3.2. Distribution  | 26        |
| 3.3. Métabolisme   | 27        |
| 3.4. Un métabolisme particulier chez les patients psychiatriques ? | 29        |
| 3.5. Excrétion   | 29        |
| 4. Pharmacodynamie de la bufoténine                                | 31        |
| 4.1. Mécanisme d'action de la bufoténine                           | 31        |
| 4.1.1. Activité sérotoninergique                                   | 31        |
| 4.1.2. Psychoactivité  | 32        |
| 4.2. Effets de la bufoténine                                       | 33        |
| 4.3. Conséquences des effets de la bufoténine                      | 34        |
| 5. Conclusion et perspectives                                      | 35        |
| <b>2<sup>EME</sup> PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES</b>             | <b>37</b> |
| 1. Objectifs de l'étude  | 39        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2. Matériel et méthodes   | 40        |
| 2.1. Formulation du produit pour les essais   | 40        |
| 2.1.1. Formulation du produit pour la voie IV   | 40        |
| 2.1.2. Formulation du produit pour la voie orale  | 40        |
| 2.2. Animaux et conditions expérimentales   | 41        |
| 2.3. Plan expérimental  | 41        |
| 2.4. Doses et procédure d'administration  | 43        |
| 2.4.1. Etude de titration des doses et administration IV de la bufoténine (périodes II et VI) | 43        |
| 2.4.2. Administration orale de la canne de Provence (période III)                             | 43        |
| 2.4.3. Administration orale de la bufoténine (période IV)                                     | 43        |
| 2.4.4. Administration intraveineuse de bufoténine (période V)                                 | 44        |
| 2.5. Prélèvements et traitement des échantillons  | 44        |
| 2.5.1. Prélèvements de sang   | 44        |
| 2.5.2. Prélèvements d'urine   | 45        |
| 2.5.3. Traitement des échantillons  | 45        |
| 2.6. Analyse des échantillons   | 45        |
| 2.7. Analyse des données  | 46        |
| 2.7.1. Analyse pharmacocinétique  | 46        |
| 2.7.2. Analyse pharmacodynamique  | 46        |
| 2.7.3. Analyse statistique  | 46        |
| 3. Résultats  | 48        |
| 3.1. Période témoin   | 48        |
| 3.2. Etude de titration des doses à caractère pharmacodynamique                               | 48        |
| 3.3. Pharmacocinétique de la bufoténine après l'administration orale de la canne de Provence  | 49        |
| 3.4. Administration orale de bufoténine   | 50        |
| 3.5. Administration intraveineuse de bufoténine   | 51        |
| 3.5.1. Résultats plasmatiques   | 51        |
| 3.5.2. Résultats urinaires  | 53        |
| 4. Discussion   | 54        |
| 4.1. Pharmacocinétique  | 54        |
| 4.2. Pharmacodynamie  | 57        |
| <b>CONCLUSION</b>   | <b>59</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>  | <b>61</b> |

# INTRODUCTION

De la bufoténine a été retrouvée dans les urines de sept chevaux lors des contrôles antidopages réalisés en 2000 et 2001 par la Fédération Nationale des Courses Françaises (F.N.C.F.).

Cette molécule est connue pour ses effets psychotropes chez l'homme et elle constitue, au même titre que le LSD, une drogue hallucinogène.

Depuis 2000, France Galop (Société d'Encouragement pour l'Amélioration des Races de Galop en France) a reconnu que la canne de Provence est une source alimentaire de bufoténine et présente un risque de contamination lors de son ingestion par le cheval. Bien que les effets de la molécule dans cette espèce n'aient pas été décrits dans la littérature et que son action sur les performances du cheval n'aient pas été démontrées, les propriétés psychomimétiques de la bufoténine ont conduit à considérer cette molécule comme substance illicite lors des contrôles antidopages (FEI News, 2000). Elle est en effet interdite par le Code des Courses du Cheval Français car elle rentre dans les catégories des substances prohibées : "substances agissant sur le système nerveux" (S.E.C.F., 2000).

Selon l'article 77 du Code des Courses (§ I-A), "aucun cheval [...] ne doit receler dans ses tissus, fluides corporels, excréments ou toute autre partie de son corps, aucune substance qui soit une substance prohibée [...] ou aucune substance dont l'origine ne peut être rattachée à la nourriture normale ou habituelle". En cas d'infraction, des sanctions sont prévues par le Code des Courses (article 78) et appliquées par la S.C.E.F. (Société d'Encouragement à l'Élevage du Cheval Français (S.E.C.F., 2000).

La bufoténine mise en évidence dans les urines des sept chevaux a conduit aux sanctions suivantes : tous les chevaux concernés ont été disqualifiés de leurs courses respectives avec interdiction de courir pendant plus d'un mois, ceci impliquant une perte de gains pour les entraîneurs allant de 9000 à 35 000 francs et un possible manque à gagner du fait de l'interdiction de participer à une course (Communications personnelles de la F.N.C.F.).

L'objectif de notre thèse est de documenter les facteurs pouvant être à l'origine de l'exposition à la bufoténine chez le cheval, ainsi que donner des informations préliminaires sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de base de la molécule pour cette espèce.

Il est à noter que l'influence sur la performance, l'effet hallucinogène sur le cheval et les effets (vasoconstricteur, ocytocique et hémostatique) décrits dans la notice de la spécialité BUFOX<sup>ND</sup> commercialisée jusqu'il y a 15 ans et qui contenait la bufoténine n'ont pas été explorés au cours de cette étude (Brion, 1961).

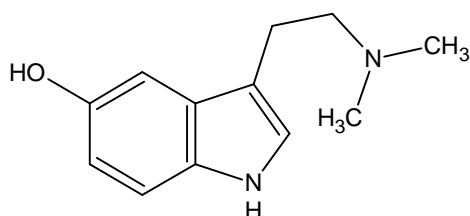
**1<sup>ERE</sup> PARTIE : DONNEES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**



# 1. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA BUFOTENINE

Découverte en 1893 à partir de venin de crapaud (Lyttle *et al.*, 1996), la bufoténine a été isolée pour la première fois en 1934 (Wieland, 1934).

La bufoténine est le nom commun de la 3-(2-diméthylaminoéthyl)-5-indolol ou 5-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine (5-OH-DMT) ; elle est également connue sous le nom de mappine ou N,N-diméthylsérotonine. Sa formule chimique est  $C_{12}H_{16}N_2O$  et sa formule développée est représentée sur la figure 1 :



**Figure 1 : Formule développée de la bufoténine**

Elle est presque insoluble dans l'eau, fortement soluble dans l'alcool et moins dans l'éther. Son poids moléculaire est 204.27 (Budavari, 1989).

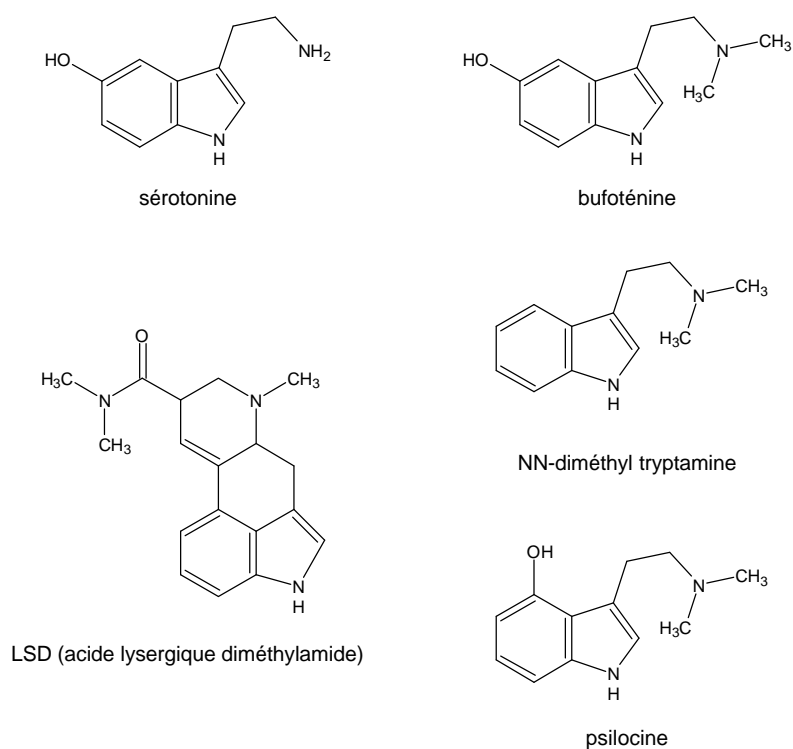
La bufoténine est un dérivé méthylé de la tryptamine (d'où le terme DMT : DiMéthylTryptamine), une indolealkylamine. Rarement rencontrée seule, elle est le plus souvent associée à d'autres dérivés des tryptamines, obtenus après addition de divers groupements sur la partie hydroxyl de la bufoténine. L'addition d'un groupement méthyle conduit à la 5-méthoxyl-N,N-DMT (5-MeO-DMT) (High-ru).

Les tryptamines sont des molécules psychotropes et psychédéliques (Meyer), substances provoquant des hallucinations et l'exacerbation des sensations (Garnier *et al.*, 1998). Sur le plan structural, les hallucinogènes appartiennent à deux catégories distinctes : les dérivés des phénylalkylamines (mescaline) et les composés à base d'indole, dont font partie les DMT, le LSD et la psilocine (O'Brien, 1995). Les dérivés des DMT comptent parmi les hallucinogènes les plus puissants (Meyer).



La bufoténine est également un dérivé méthylé de la sérotonine, un neurotransmetteur présent dans le cerveau des mammifères. Chez l'homme, la sérotonine a été impliquée dans de nombreux processus comportementaux, incluant le sommeil, la perception de la douleur, le comportement social et sexuel, et la dépression mentale (Sanders-Bush *et al.*, 1995).

Les structures des diverses indolealkylamines décrites ci-dessus sont représentées sur la figure 2 (Jaffe, 1985). Ces similarités structurales confèrent à la bufoténine, au LSD et à la psilocine une forte affinité aux récepteurs 5-HT<sub>2</sub> de la sérotonine, ce qui en fait des agonistes de cette molécule (McBride, 2000).



**Figure 2 : Formules développées de diverses indolealkylamines agonistes des récepteurs sérotoninergiques.**

La bufoténine est une molécule amphotère lipophile qui présente un pouvoir hallucinogène (britannica.com) et une activité sérotoninergique. Elle a de ce fait aux Etats-Unis le statut légal de substance contrôlée de classe I (Budavari, 1989).

## 2. ORIGINES DE LA BUFOTENINE

La bufoténine est retrouvée à la fois dans le règne végétal et dans le règne animal. Elle est la première substance hallucinogène confirmée avoir été retrouvée à l'état naturel chez l'animal (Weil *et al.*, 1994).

### 2.1. LA BUFOTENINE DANS LE REGNE VEGETAL

Plusieurs familles de plantes contiennent des tryptamines ou dérivés des tryptamines. Leur présence a été mise en évidence parmi les Légumineuses et les Graminées. La bufoténine a également été isolée à partir d'un champignon de la famille des Agaricacées.

#### 2.1.1. Plantes Légumineuses : *Anadenanthera spp.*

Les plantes du genre *Anadenanthera* sont riches en tryptamines méthylées, et elles regroupent deux espèces principales : *A. columbrina* et *A. peregrina* (anciennement *Piptadenia peregrina*). Ce sont des arbres que l'on trouve en Amérique du sud, sous un climat sec et ensoleillé, sur un sol bien drainé, et qui craignent le gel. La bufoténine est concentrée dans les graines de ces arbres : celles d'*A. columbrina* en contiennent environ 1%. D'autres dérivés des DMT, en particulier la 5-MeO-DMT, sont associés à la bufoténine dans les graines d'*A. peregrina*. De plus faibles quantités sont trouvées dans l'écorce et les gousses (Fort Lewis College).

Des documents décrivant l'utilisation des plantes du genre *Anadenanthera* remontent à plus de 4000 ans. Chez les chamans et les peuples indigènes d'Amérique du sud, ces plantes hallucinogènes jouaient un rôle important dans les rites religieux : l'homme croyait transcender la réalité et communiquer avec le monde des esprits. Elles intervenaient également dans la culture de ces civilisations, représentant dans la vie quotidienne à la fois une idéologie, un art, un objet de commerce important et un moyen de médication (purgatif). Ces plantes se sont ainsi imposées dans les pratiques religieuses et culturelles au cours de l'histoire de ces civilisations (Fort Lewis College).

Pour exploiter les effets hallucinogènes des plantes du genre *Anadenanthera* (en particulier *A. peregrina*), les indigènes grillaient leurs graines, la chaleur ayant pour effet de transformer la bufoténine en DMT plus active, puis les broyaient en poudre. Celle-ci a tout d'abord été fumée à l'aide de pipes représentant le jaguar, symbole très présent dans la culture chamanique, mais cette méthode, longtemps utilisée, nécessitait cependant d'absorber de très grandes quantités pour atteindre les effets hallucinogènes attendus. Elle a de ce fait été remplacée par la prise ou "snuffing" (mode d'absorption actuellement utilisé pour la prise de cocaïne), pratiqué par les indigènes au travers de longs tubes creux faits de bambou ou d'os d'oiseaux et qui permettait l'absorption de quantités importantes de DMT en une seule prise. En outre, le mélange de la poudre à des cendres d'acacia favorisait l'absorption nasale ; fabriqué à partir des graines d'*A. peregrina*, ce mélange était appelé communément yopo ou cohoba (Fort Lewis College).

Les indigènes potentialisaient les effets hallucinogènes de ces plantes dans une boisson appelée "Ayahuasca", dans laquelle était associée à *A. peregrina* une vigne du genre *Banisteriopsis (B. capii)* (Meyer) ou des graines de *Peganum harmala* (Pennanen) contenant des IMAO (inhibiteurs des monoamines oxydases). Les monoamines oxydases étant les enzymes dégradant les DMT, les IMAO avaient pour rôle de prolonger les effets psychotropes après la prise et, selon certains, de rendre ces molécules actives par voie orale (cf. § 3.1.) (The Lycaenum).

La prise à partir de ces plantes existe encore actuellement : il est possible de trouver dans le commerce des graines d'*A. peregrina* pour leurs effets hallucinogènes.

### 2.1.2. Plantes Graminées : *Arundo donax*

En France, *A. donax* est communément appelée canne de Provence ou, à tort, roseau, et giant reed aux Etats-Unis. C'est une plante vivace à croissance rapide : sa tige ressemble à du bambou et monte jusqu'à 8 mètres de haut, son feuillage est persistant et la floraison a lieu en été, donnant une longue panicule blanche et plumeuse au sommet de la tige. Ses graines sont peu viables et elle se reproduit par multiplication végétative à partir de segments de rhizome. La canne de Provence a la capacité de pousser et survivre quelles que soient la saison et les conditions environnementales : elle accepte tous types de sols et on la trouve autant en région tempérée qu'en régions tropicale ou subtropicale. Sa croissance est néanmoins optimale sous

le soleil et sur un sol très humide, et elle est peu résistante aux grandes périodes de sécheresse ainsi qu'au gel. On trouve en général la canne de Provence sur les talus des rives, le long des ruisseaux et des fossés d'irrigation, au bord des lacs, là où la présence d'eau lui confère à un environnement favorable (Perdue, 1958).

Certaines références décrivent la présence de tryptamines (DMT, 5-MeO-DMT, bufoténine) dans les racines et les feuilles d'*A. donax*, et les fleurs ne contiendraient pas de bufoténine (Ratsch, 1992).

Les seules données concernant les teneurs en bufoténine dans la canne de Provence sont celles fournies par la Fédération Nationale des Courses Françaises au cours de notre étude : les concentrations mesurées dans la plante cueillie au mois de mars étaient de 110 µg/g de tige, 82 µg/g de rhizome et 4.3 µg/g de feuille. Il semblerait par ailleurs que les teneurs en bufoténine dans la plante évoluent au cours des saisons.

Bien qu'apparemment anciennement introduite en Europe à partir du sous-continent indien (Dudley), on considère souvent que la canne de Provence est originaire des pays bordant la Méditerranée. Elle est aujourd'hui largement répandue dans le monde entier, notamment en Amérique, en Australie, en Asie, dans les îles du pacifique et en Afrique du sud. La canne de Provence a volontairement été introduite par l'homme dans ces pays en particulier pour la fabrication d'instruments de musique, de plantes ornementales, l'industrie du papier et la prévention de l'érosion. On la retrouve également dans la confection des treillages et canisses, plus rarement dans l'industrie de textile et pour la production d'énergie à partir de la production de biomasse. Les racines de canne de Provence sont en outre commercialisées sous forme d'infusion pour leur rôle médicinal (propriétés diurétiques, dépuratives, antigalactogènes et hypertensives), et ses feuilles constituent une source de fourrage pour le bétail en Australie.

En France, la production d'*Arundo donax* est restreinte à la côte méditerranéenne, dans les départements du Var et des Alpes Maritimes (Provence), les plantations les plus importantes étant situées au voisinage de la ville de Fréjus (Perdue, 1958).

*Arundo donax* est ainsi d'usage fréquent dans la plupart des régions du monde, quelle que soit la partie de la plante utilisée.

Bien qu'aucune étude n'ait rapporté d'utilisation récente de la canne de Provence pour ses éventuels effets psychotropes liés à la présence de bufoténine dans les feuilles et les racines, il n'en reste pas moins que cette plante est très exploitée de nos jours et que les remèdes

médicinaux prescrits et les fourrages distribués au bétail contiennent une substance contrôlée (hallucinogène) de classe I. La libre et innocente circulation d'une telle substance soulève la question d'un éventuel problème de santé publique.

### 2.1.3. Plantes Agaricacées : *Amanita muscaria*

*A. muscaria* est un champignon du genre Amanite. Il correspond à l'amanite tue-mouches, champignon très commun dont la toxicité, bien que modérée, est effective. La bufoténine en a été isolée par Wieland (Wieland, 1953).

L'intoxication due à *A. muscaria* est liée à diverses molécules concentrées sous le chapeau. Tout d'abord, la muscarine est à l'origine d'un syndrome muscarinique : troubles gastro-intestinaux banals, salivation, sueur, bradycardie, myosis. Sécrétée en faible quantité, les symptômes observés liés à ce syndrome sont atténués. Dans un second temps, d'autres substances psychotropes provoquent une intoxication plus franche, responsable de la toxicité de l'amanite tue-mouches ; il s'agit de la bufoténine et de molécules voisines, le muscimol, l'acide iboténique et la muscazone. Les effets psychodysléptiques seraient liés à ces molécules apparentées (Bruneton, 1999) et donnent un tableau clinique caractérisé par une agitation délirante au cours de laquelle le sujet est hilare ou présente des accès de colère, des hallucinations auditives et visuelles avec vision colorée et dédoublement d'objets, une marche titubante et parfois une excitation aphrodisiaque. Un état de stupeur vient ensuite précéder le sommeil.

Les effets muscariniques et psychotropes d'*Amanita muscaria* sont connus depuis longtemps des peuples primitifs. Les tribus des régions sibériennes utilisaient ce champignon au cours de cérémonies collectives qualifiées d'orgies en raison des effets psychotropes et aphrodisiaques qu'il entraîne. L'amanite tue-mouches aurait également servi au XIX<sup>ème</sup> siècle pendant la guerre opposant la Suède et la Norvège, les soldats suédois se droguant avant de partir au combat. Paradoxalement, les effets psychotropes d'*Amanita muscaria* n'ont pas été exploités par les tribus d'Amérique centrale, coutumiers de ces pratiques.

Plus récemment, aux Etats-Unis, l'usage de ce champignon hallucinogène devient assez fréquent (Blacher).

Les végétaux décrits ci-dessus ne constituent cependant pas l'unique source de bufoténine. Elle est en effet également retrouvée dans la plante *Phalaris tuberosa* (famille des Graminées), à la concentration de 0.005%, dans le genre *Lespedeza* (*Lespedeza bicolor var. japonica*) de la famille des légumineuses (The Lycaeum), et dans des plantes Myristicacées, du genre *Virola* (Bruneton, 1999). Ces sources en bufoténine restent peu documentées et il est de plus hautement probable que d'autres plantes riches en tryptamines puissent receler de la bufoténine.

S'il n'est pas rare de trouver des molécules psychoactives dans le règne végétal, la sécrétion endogène de telles substances n'a jamais été démontrée chez les animaux, exception faite des dérivés des DMT dont la bufoténine.

## **2.2. LA BUFOTENINE DANS LE REGNE ANIMAL**

La synthèse endogène de bufoténine a été mise en évidence chez les crapauds du genre *Bufo* ainsi que chez l'homme.

### 2.2.1. Sécrétion par le genre *Bufo*

Les dérivés des DMT, dont la bufoténine, sont les premières et uniques substances psychoactives jamais mises en évidence dans le règne animal : d'importantes quantités sont retrouvées dans le venin des crapauds du genre *Bufo*, chez *B. marinus* et *B. alvarius*, ce dernier étant celui utilisé par l'homme pour ses effets hallucinogènes (Weil *et al.*, 1994). *B. alvarius* est appelé crapaud du désert Sonoran, seule région où on le trouve, au sud de la Californie et de l'Arizona. Il a une vie semi-aquatique et, craignant les grosses chaleurs, il ne sort qu'au crépuscule ; sa période d'activité correspond au printemps, de mai à juillet. C'est un crapaud à la peau lisse, brune, vert vif ou vert olive, recouverte de verrues orange pâles sur le dos et son ventre est de couleur crème. *B. alvarius* est caractérisé par la présence sur le corps de glandes sécrétant le venin, les plus proéminentes étant les parotides qui encerclent l'arrière des tympanes. Plus petites, les autres glandes sont situées au niveau du fémur (glandes fémorales), du tibia (glandes tibiales) et des avant-bras. Des lobules de 2 mm de diamètre composent ces glandes et débouchent sur la peau par un pore unique : ce sont eux qui sont

responsables de la sécrétion d'un venin blanc-laiteux (Most, 1984). Le venin de *B. alvarius* a la particularité de contenir une enzyme, la O-méthyltransférase, responsable de la conversion de la bufoténine en 5-MeO-DMT, hallucinogène le plus puissant retrouvé dans la nature. C'est la 5-MeO-DMT, et non la bufoténine, qui est à l'origine des effets psychoactifs ; elle s'accumule jusqu'à 15 % du poids sec du venin (Weil *et al.*, 1994).

Les effets hallucinogènes obtenus à partir du venin des crapauds du genre *Bufo* étaient recherchés par les indigènes dans les temps antiques. Ce n'est que dans les années 60 que réapparaît l'utilisation de *B. alvarius* à des fins toxicomanes, aboutissant jusqu'à une véritable frénésie dans les années 80 où lécher le crapaud est devenue une mode (rappelons néanmoins que les dérivés des DMT étant inactifs par voie orale, les effets obtenus seraient liés soit à la présence d'IMAO, soit à d'autres composés). Des cas d'intoxication et de mortalité ayant cependant été rapportés chez l'homme (et le chien) suite à cette pratique, une autre technique consistant à récupérer le venin de *B. alvarius*, le sécher puis le fumer l'a remplacée (Most, 1984). Il semblerait que la combustion dénature les composés toxiques sans pour autant altérer le potentiel psychédélique (Weil *et al.*, 1994).

Le venin de *B. alvarius* intervient également dans la composition d'aphrodisiaques, en particulier "Love Stone" et "Chan Su" : 4 cas de mortalité par arrêt cardiaque liés à leur usage ont été recensés chez l'homme entre 1993 et 1995 (santesson.com).

Suite à ces utilisations intempestives de *B. alvarius*, les Etats-Unis ont été contraints d'édicter des lois de protection de l'environnement afin de protéger cette espèce (Richards, 1994).

### 2.2.2. Synthèse endogène chez l'homme

Différentes expériences réalisées chez l'homme sur la sécrétion de la bufoténine ont mis en évidence la présence de cette molécule dans les urines de sujets sains, prouvant l'existence d'une synthèse endogène chez l'homme (Räisänen, 1984, Räisänen *et al.*, 1984).

La synthèse de la bufoténine se fait dans la glande pinéale, suivant le rythme circadien et est liée à la synthèse de la mélatonine : le L-Tryptophane, apporté par l'alimentation, est converti en sérotonine qui subit alors une acétylation par la NAT (N-AcetylTransférase) puis une méthylation. La molécule obtenue est la mélatonine, ou 5-Methoxy-N-Acetyl-Tryptamine. La sécrétion de la NAT étant inhibée par la lumière, de faibles intensités lumineuses sont

capables de bloquer la synthèse de la mélatonine. Celle-ci est métabolisée en 5-MethoxyTryptamine puis en 5-MeO-DMT et 5-OH-DMT, sous l'action de 2 Indoleamine-N-MéthylTransférases (INMT) : la synthèse de la bufoténine et d'autres dérivés des DMT se fait ainsi de façon naturelle la nuit par notre cerveau, et certains ont formulé l'hypothèse que la sécrétion de ces substances hallucinogènes étaient à l'origine de nos rêves (Fort Lewis College).

Les méthyltransférases responsables de la synthèse des tryptamines psychédéliques à partir de la sérotonine sont présentes dans le cerveau de l'homme, mais également dans le liquide cébrospinal, les poumons, le foie et le cœur (Pennanen).



### **3. PHARMACOCINETIQUE DE LA BUFOTENINE**

Peu d'études pharmacocinétiques ont été réalisées sur la bufoténine, que ce soit chez l'homme ou chez d'autres espèces et il n'y a aucune donnée dans la littérature concernant le cheval.

Du fait de la ressemblance structurale avec la sérotonine, il est envisageable que les paramètres pharmacocinétiques des deux molécules soient comparables. Le manque d'informations sur la bufoténine sera ainsi complété en faisant l'hypothèse qu'elle subit un sort similaire à celui de la sérotonine.

#### **3.1. ABSORPTION ET BIODISPONIBILITE**

La biodisponibilité par voie orale de la bufoténine est inconnue. Il est à noter que les DMT ne produisent des effets chez l'homme que s'ils sont injectés, reniflés ou fumés, et l'inactivité liée à l'administration de ces molécules par voie orale est due à l'action des enzymes (monoamines oxydases) présentes dans la muqueuse intestinale (Weil *et al.*, 1994). Cet effet de premier passage intestinal suggère une faible biodisponibilité par voie orale.

#### **3.2. DISTRIBUTION**

Une expérience consistant à évaluer la répartition de la bufoténine dans l'organisme a été réalisée chez le rat en 1995 par Fuller *et al.* : 1 heure après l'administration sous-cutanée de doses de 1, 30 et 100 mg/kg de bufoténine, les concentrations en cette molécule étaient élevées dans le poumon, la rate et le sang et plus faibles dans le foie et le cerveau. En outre, 99 % de la bufoténine a été retrouvée dans la fraction sans plaquette du plasma, excluant son accumulation dans les thrombocytes (Fuller *et al.*, 1995).

Du fait de son caractère amphotère et dans des conditions normales, la bufoténine ne traverse que faiblement la barrière hémato-méningée. Elle est cependant capable de se retrouver dans le

cerveau sous certaines conditions physiologiques (cf. § 4.1.2.) (McBride, 2000). Sa liposolubilité est augmentée par l'addition de groupements lipophiles : la 5-MeO-DMT (addition d'un groupement méthyl) passe mieux les barrières nécessitant une lipophilie que la 5-OH-DMT.

On ne connaît pas les modalités de pénétration de la bufoténine dans ces organes. En revanche la sérotonine, qu'elle soit endogène ou exogène, est captée par les cellules des tissus où elle agit à l'aide de transporteurs Na<sup>+</sup>-dépendants. Les transporteurs mis en jeu sont très spécifiques de la molécule (Sanders-Bush *et al.*, 1995).

### **3.3. METABOLISME**

La bufoténine est métabolisée par les monoamines oxydases, ou MAO, enzymes mitochondriales responsables de la dégradation des tryptamines et de leurs dérivés (sérotonine, bufoténine, 5-MeO-DMT). Les MAO sont divisées en deux groupes, les MAO-A et MAO-B, les MAO-A étant responsables du métabolisme de la bufoténine (ainsi que de la sérotonine) (Fuller *et al.*, 1995, Saura, 1996). La dégradation de cette molécule selon cette voie conduit à la formation de l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA) dont les concentrations augmentent parallèlement au métabolisme de la bufoténine (Fuller *et al.*, 1995, Räisänen, 1984).

Chez l'homme, les monoamines oxydases sont présentes dans le cœur, les poumons, le foie, le rein, la rate et le duodénum, les concentrations les plus importants étant retrouvées dans le foie et les moins importantes dans la rate. Les MAO-A sont prédominantes dans les poumons (au niveau des parois alvéolaires) et la muqueuse duodénale, et les MAO-B sont majoritaires dans le myocarde (Saura, 1996).

Une étude réalisée avec la sérotonine a montré que, selon le débit de perfusion du cœur, 30 à 90 % de la dose était captée par les cellules endothéliales pulmonaires pour être métabolisée (Douglas, 1985). Une autre expérience réalisée chez le rat, consistant à comparer les MAO présentes dans le foie et les poumons, a révélé que, malgré une concentration en enzymes 10 fois supérieure dans le foie, les poumons jouent un rôle majeur dans la clairance totale de la sérotonine à cause de leur débit de perfusion beaucoup plus élevé (Wiersma, 1980). Ces deux études démontrent l'importance du rôle des poumons dans la dégradation de la sérotonine et,

de ce fait, on peut envisager que cet organe joue un rôle important dans l'élimination de la bufoténine.

Il existe des inhibiteurs des MAO, les IMAO, qui potentialisent les effets de la bufoténine, d'une part en diminuant sa dégradation et d'autre part en favorisant sa synthèse endogène à partir de la sérotonine non dégradée. Deux classes d'IMAO ont été décrites : les IMAO irréversibles qui se lient de façon permanente à l'enzyme (inhibition d'environ une à deux semaines) et les IMAO réversibles dont la liaison aux MAO est plus courte (inhibition d'environ 24 heures). Les  $\beta$ -carbolines harmine et harmaline, présentes dans *Banisteriopsis capii* et *Peganum harmala*, font partie des IMAO réversibles et agissent sur les MAO-A.

L'utilisation de ces molécules n'est pas sans danger : potentialisant les effets cardiovasculaires des tryptamines ainsi que d'autres monoamines pouvant être présentes dans la nourriture (chocolat, café, fromages...), elles créent ainsi un risque de crise hypertensive. Elles potentialisent également l'action de divers médicaments (sédatifs, tranquillisants), des amphétamines, des narcotiques...etc., et un surdosage de ces IMAO entraîne un risque de convulsions et d'hyperreflectivité (Pennanen).

Peu de données chiffrées existent sur le métabolisme de la bufoténine. Dans une expérience de Fuller *et al.* sur des rats, les concentrations sanguine, pulmonaire, cérébrale, cardiaque et hépatique de cette molécule ont été mesurées 1, 2, 4 et 8 heures après l'administration d'une dose de 30 mg/kg de bufoténine par voie sous-cutanée. Dans tous les tissus, la bufoténine a été rapidement éliminée après un pic de concentration plasmatique observé une heure après l'injection. La plus grande partie de la molécule avait disparu au bout de 4 heures et, 8 heures après l'administration, elle était à peine détectable dans les poumons et le cœur et indétectable dans le foie, le cerveau et le sang. La voie de métabolisation majeure de la bufoténine est la désamination oxydative conduisant à l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA) : une heure après l'administration de la bufoténine, les concentrations en 5-HIAA étaient inférieures à celles de la bufoténine dans les poumons et le cœur, mais supérieures dans le cerveau et le foie suggérant un métabolisme plus rapide par ces deux organes. Le 5-HIAA n'était quasiment plus détectable 4 heures après l'administration de bufoténine et était indétectable à 8 heures (Fuller *et al.*, 1995).

D'autres essais réalisés chez l'homme signalent une disparition rapide de la bufoténine dans le sang après injection IV, associée à une apparition rapide dans les urines (McLeod, 1985).

### **3.4. UN METABOLISME PARTICULIER CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES ?**

Diverses études décrivent l'augmentation du taux de bufoténine dans les urines de sujets présentant des troubles psychiatriques.

En 1984, Räsänen *et al.* ont mesuré les concentrations de bufoténine dans les urines de différents sujets : les taux les plus élevés ont été retrouvés chez les criminels violents présentant des troubles paranoïques et impliqués dans des problèmes de violence familiale, puis en plus faible quantité chez les autres criminels violents. Chez les autres patients à troubles psychiatriques, les taux étaient plus réduits que chez les criminels et les sujets sains avaient les taux urinaires en bufoténine les plus bas, mais non nuls (Räsänen *et al.*, 1984).

Une autre expérience réalisée en 1995 par Tadeka *et al.* montre une augmentation importante de l'excrétion de la bufoténine dans les urines de patients schizophrènes, dépressifs et épileptiques, et plus faible chez les sujets autistes (Tadeka *et al.*, 1995).

Le métabolisme normal de la sérotonine conduit à la mélatonine selon la voie : sérotonine → N-acétylsérotonine → mélatonine. Or il semblerait que chez les patients présentant des troubles psychiatriques, la sérotonine suive la voie de dégradation suivante : sérotonine → N-méthylsérotonine → bufoténine, la conversion de la sérotonine en bufoténine étant permise grâce aux méthyltransférases (INMT, cf. § 2.2.2.) présentes dans le cerveau et possible en présence d'IMAO. Ce phénomène constitue la théorie de transméthylation des désordres psychiatriques, suggérant que le corps humain est capable de produire des substances méthylées toxiques (bufoténine) et qui induisent des comportements psychotiques.

Ces études montrent que la bufoténine est candidate à être un marqueur utile pour le diagnostic des désordres psychiatriques, et encouragent également le développement de nouveaux médicaments qui réduiraient les taux en cette molécule (Tadeka *et al.*, 1995).

Il faut néanmoins remarquer que ce schéma a déjà été proposé avec d'autres molécules et que rien n'a jamais été démontré.

### **3.5. EXCRETION**

L'ensemble des études réalisées sur la bufoténine n'ont décrit qu'une élimination urinaire. La bufoténine est éliminée soit sous forme de métabolites, notamment de 5-HIAA, soit sous sa

forme parentale : elle est alors sous forme libre (30-40%) ou sous forme glucuroconjugée (60-70%) (Räsänen, 1984). Selon les différentes études, ces composés semblent apparaître rapidement dans les urines, mais aucune valeur n'a été précisée. La détection de la bufoténine et de ses composés se fait par chromatographie gazeuse, HPLC ou spectrométrie de masse (Fuller *et al.*, 1995, McLeod, 1985).

## 4. PHARMACODYNAMIE DE LA BUFOTENINE

L'administration de bufoténine est à l'origine d'effets hallucinogènes semblables à ceux induits par le LSD et la psilocine (Jaffe, 1985), et d'une hypersérotoninémie responsable d'effets de type "digoxine-like" (vasoconstriction et augmentation de la pression artérielle) (Sanders-Bush *et al.*, 1995).

Il faut rester prudents quant aux effets rapportés de la bufoténine liés aux plantes et aux crapauds : souvent associées à d'autres dérivés des DMT et en particulier à la 5-MeO-DMT, ce sont ces substances qui sont responsables des effets observés.

Aucune information sur l'action de cette molécule chez le cheval n'est rapportée dans la littérature.

### 4.1. MECANISME D'ACTION DE LA BUFOTENINE

#### 4.1.1. Activité sérotoninergique

De par sa structure, la bufoténine est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques ; ces récepteurs appartiennent à plusieurs types, 5HT<sub>1</sub> à 5HT<sub>7</sub>, les récepteurs 5HT<sub>2</sub> étant eux-même subdivisés en sous-types 5HT<sub>2A</sub> à 5HT<sub>2C</sub> (Sanders-Bush *et al.*, 1995). Bien que n'étant pas l'unique mécanisme d'action des drogues hallucinogènes, l'activité de la bufoténine, au même titre que le LSD, est liée aux récepteurs 5HT<sub>2A</sub> (Almaula *et al.*, 1996).

Au niveau moléculaire, la liaison de la sérotonine à ce récepteur se fait par deux ponts hydrogène liés au groupement amine de la molécule. Bien que la structure de la bufoténine lui confère une configuration spatiale identique à la sérotonine, la substitution diméthylée de son groupement nitrogène ne permet pas la liaison avec le second pont hydrogène et les positions des deux molécules dans le récepteur sont différentes. La capacité d'un ligand à activer un récepteur dépendant de l'arrangement géométrique du ligand dans le complexe ligand-

récepteur, ces observations impliquent que la bufoténine n'est qu'un agoniste partiel de la sérotonine, et son activité intrinsèque sur le récepteur 5HT<sub>2A</sub> est égale à 70 % de celle de la sérotonine (Almaula *et al.*, 1996).

Le LSD, du fait de l'encombrement stérique présent au niveau de son groupement nitrogène, a une configuration spatiale encore plus éloignée de la sérotonine et son activité sur les récepteurs 5HT<sub>2A</sub> s'en trouve affaiblie (Almaula *et al.*, 1996).

Les psychomimétiques, en particulier le LSD et la bufoténine, sont capables d'agir sur les paramètres physiologiques et biochimiques du système nerveux sérotoninergique, soit en agissant sur les récepteurs sérotoninergiques, soit en agissant sur l'absorption, la synthèse, le stockage, le relargage ou le métabolisme de la sérotonine.

La sérotonine présente une activité stimulante ou inhibitrice sur divers muscles lisses et sur le système nerveux. Une injection de sérotonine par voie IV provoque par action directe une vasoconstriction dans les muscles lisses, une vasodilatation dans les muscles squelettiques, de la tachycardie, de la tachypnée et une accélération du péristaltisme intestinal. La sérotonine a des effets complexes sur le cœur, liés d'une part à l'action directe de la molécule sur le tissu cardiaque (action chronotrope et inotrope positive), et d'autre part à son action indirecte par stimulation du système sympathique ; la libération de noradrénaline qui en résulte agit sur divers baro et chémorécepteurs, ainsi que sur le système vagal, ce qui induit l'inhibition du système sympathique et l'activation du tonus vagal à l'origine de bradycardie et d'hypotension. Son action sur le système nerveux est caractérisée par la perception de la douleur, la régulation de la température, l'appétit, le sommeil, la sécrétion hormonale et divers comportements, normaux ou anormaux, notamment sexuels, agressifs et dépressifs (Sanders-Bush *et al.*, 1995).

La bufoténine et le LSD ont une action moins dépressive que la sérotonine, et le LSD a une action exclusivement sympathomimétique (Bloom, 1985).

#### 4.1.2. Psychoactivité

Bien qu'il ait été suggéré une corrélation entre les effets hallucinogènes de diverses indolealkylamines (psilocine, 5-MeO-DMT, LSD et bufoténine) et leur activité sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, cela ne constitue pas le seul mode d'action des drogues hallucinogènes. En

effet, l'activité psychotrope de la bufoténine est très inférieure aux autres alkyleamines alors qu'elle possède les mêmes propriétés sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (McBride, 2000).

Les faibles effets hallucinogènes provoqués par la bufoténine seraient en fait liés à son incapacité à passer la barrière hémato-méningée. En effet, celle-ci constitue l'un des mécanismes de protection les plus efficaces de l'organisme, et la présence de jonctions serrées et imperméables entre les cellules endothéliales ne permet pas la pénétration de la bufoténine (amphotère) alors que les autres indolealkylamines plus lipophiles peuvent passer.

Il existe néanmoins une circonstance pour laquelle la barrière hémato-méningée devient moins imperméable : c'est le cas lors d'épisodes de crises hypertensives. Il a été démontré qu'au cours de ces périodes, les neurotransmetteurs monoamininiques (tels que la sérotonine) pouvaient entrer dans le cerveau à cause d'une distension de la lumière des vaisseaux permettant la pénétration de substances normalement exclues du système nerveux. Il est très probable que la bufoténine subisse le même phénomène et que les effets sérotoninergiques qu'elle induit à de fortes doses (cf. § 4.2.) permette une certaine perméabilité de la barrière hémato-méningée, donc des effets psychoactifs (McBride, 2000).

#### **4.2. EFFETS DE LA BUFOTENINE**

Les effets hallucinogènes obtenus à partir d'*Anadenanthera peregrina* et *Bufo alvarius* ne sont pas dus à la bufoténine mais respectivement aux DMT et 5-MeO-DMT (mis à part pour la voie orale qui ferait intervenir les IMAO ou d'autres composés). Les données concernant l'action de la bufoténine chez l'homme ont été obtenues après une administration intraveineuse ou intramusculaire de la molécule.

Les effets observés chez l'homme après l'administration de bufoténine par voie intraveineuse dépendent de la dose utilisée. Ces données sont présentées dans le tableau 1.

Une expérience consistant à administrer une dose de 40 mg de bufoténine par voie intramusculaire a également été réalisée et a provoqué chez le sujet une fréquence cardiaque subitement élevée (pouls et pression artérielle non mesurables), une fibrillation auriculaire ainsi qu'une extrême cyanose. Une réanimation d'urgence a dû être effectuée (Weil *et al.*, 1994).



**Tableau 1 : Effets physiologiques et psychotropes observés chez l'homme après l'administration de doses croissantes de bufoténine par voie IV (High.ru).**

| Dose<br>(mg) | Effets observés   |   |
|--------------|---|---|
|              | Physiologiques  | psychotropes  |
| 1            | Oppression de la poitrine, picotement du visage<br>Durée : 6 minutes  |   |
| 2            | Gorge et estomac noués, sensation de pouls accéléré (bien qu'aucun changement de pouls ni de pression artérielle n'ait été observé) |   |
| 4            | Chaleur du visage, engourdissement du corps<br>Durée : 15 minutes   | Hallucinations (visions de pois tournoyant rouges et noirs)<br>Durée très inférieure à 15 minutes   |
| 8            | Vertiges, cyanose du visage, nausées, difficultés respiratoires   | Hallucinations de lignes blanches sur fond noir puis de points brillants rouges verts et jaunes tournoyant autour des lignes<br>Durée 2 minutes   |
| 16           | Palais brûlant, picotements dans l'ensemble du corps, cyanose du visage, sudation abondante, vomissements<br>Durée : 40 minutes     | Hallucinations de pois rouges et noirs pendant 2 minutes puis vision d'un ensemble flou jaunâtre.<br>Altération de la réflexion et de l'expression, confusion, perte de conscience du corps |

Les essais d'administration de bufoténine par inhalation à partir d'aérosols ou par ingestion, à des doses allant jusqu'à 100 mg, n'ont pas permis d'observer d'effets psychoactifs.

Les effets physiologiques observés après une administration de bufoténine par voie intraveineuse ou intramusculaire sont de type muscarinique, tels ceux provoqués par le LSD, par action sur le système sympathique.

#### **4.3. CONSEQUENCES DES EFFETS DE LA BUFOTENINE**

Du fait de ses caractères sympathomimétiques violents et hallucinogènes, la bufoténine a été classée en 1970 aux Etats-Unis dans la liste des drogues dangereuses en tant que substance contrôlée de classe I, la plaçant au même rang que l'héroïne et le LSD.

De plus, étant donné les risques liés à une injection intraveineuse ou intramusculaire de bufoténine, aucune utilisation médicale n'est autorisée et toute administration dans le cadre de la recherche nécessite une supervision médicale (High.ru).

## **5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Compte tenu de la vacuité des informations sur la bufoténine chez le cheval dans la littérature et des données limitées dans les autres espèces, le but de cette étude a été de documenter l'exposition à la bufoténine chez le cheval à partir de différentes sources (canne de Provence et bufoténine sous forme de matière première) ainsi que de décrire ses éventuels effets chez cette espèce.



# **2<sup>EME</sup> PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES**

Travail réalisé dans l'Unité Associée INRA de Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales (Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des capelles 31076 Toulouse cedex) (P.L. Toutain) et par le LAB (Fédération Nationale des Courses Françaises, 169 avenue de la Division Leclerc 92290 Chatenay Malabry) (Y. Bonnaire).



# 1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les objectifs de cette partie expérimentale sont au nombre de quatre :

- préciser la présence ou l'absence de bufoténine chez le cheval à l'état physiologique (origine endogène),
- déterminer les paramètres pharmacocinétiques de base de la bufoténine chez le cheval, après une administration de bufoténine par voie IV (calcul de la clairance plasmatique, du volume de distribution et du temps de demi-vie) et évaluer sa biodisponibilité orale après une administration de canne de Provence ou de bufoténine,
- déterminer les concentrations urinaires de bufoténine associées à une ingestion de canne de Provence et une administration de bufoténine par voies orale et intraveineuse
- décrire les effets pharmacologiques de la bufoténine chez le cheval soumis à des doses croissantes de bufoténine par voie IV.

## 2. MATERIEL ET METHODES

### 2.1. FORMULATION DU PRODUIT POUR LES ESSAIS

Les essais ont été réalisés avec de la canne de Provence contenant de la bufoténine et avec de la bufoténine de synthèse mise en solution pour les voies orale et intraveineuse.

#### 2.1.1. Formulation du produit pour la voie IV

Deux matières premières de bufoténine ont été utilisées : de l'oxalate de bufoténine et de la bufoténine base. Ces produits ont été synthétisés par le laboratoire de la Fédération Nationale des Courses Françaises (LAB).

Une partie des essais à caractère pharmacodynamique a été réalisée avec la formulation d'oxalate de bufoténine, l'autre partie avec la bufoténine base. Les essais cinétiques ont tous été réalisés avec la bufoténine base.

A partir de ces deux matières premières de bufoténine, des solutions ont été effectuées et les doses réelles administrées ont été évaluées à partir de l'analyse de fractions aliquotes de la solution utilisée.

Les solutions de bufoténine utilisées pour les voies orales ou IV ont été préparées extemporanément, par dilution de la matière première dans 20 ml de solution de NaCl à 0.9%. L'ajout d'éthanol (10%) a été nécessaire pour obtenir une dilution homogène de la bufoténine base.

#### 2.1.2. Formulation du produit pour la voie orale

Les solutions de bufoténine utilisées lors de l'administration par voie orale ont été préparées selon la même procédure que pour la voie IV (cf. § 2.1.1.).

La canne de Provence contenant de la bufoténine a été cueillie le 04 avril 2001, dans la région de Crau, sur le domaine de l'INRA à Sâlon-de-Provence. Seules les feuilles (400g) ont été administrées aux chevaux dans un mashe. Une fraction aliquote a été analysée par le LAB et la concentration de bufoténine a été de 370 µg/g.

## 2.2. ANIMAUX ET CONDITIONS EXPERIMENTALES

L'essai a été réalisé sur 5 chevaux sains de race Selle français (voir tableau 2), fournis par le club hippique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Les animaux, réformés des reprises pour cause de boiterie, étaient logés dans des boxes individuels ; ils ont été quotidiennement sortis au paddock en dehors des périodes cinétiques.

**Tableau 2 : présentation des 5 chevaux utilisés pour les essais.**

| Nom       | Code | Sexe    | Poids (kg) |
|-----------|------|---------|------------|
| Alexandre | A    | hongre  | 540        |
| Tabou     | B    | hongre  | 610        |
| Utica     | C    | femelle | 586        |
| Cavale    | D    | femelle | 541        |
| Rusti     | E    | hongre  | 522        |

Les 5 chevaux recevaient chaque jour 2 kg de foin ainsi qu'un aliment complet granulé (PURINA- LEGENDE-CH. COMPL. 200 GRANUL), à raison de 6 kg par jour distribués en 2 repas (matin et soir). Ils disposaient en outre de paille et d'eau à volonté.

Pendant les 5 mois précédant le début des essais, tous les chevaux ont été manipulés de manière à être habitués aux conditions expérimentales (prélèvements sanguins et urinaires).

## 2.3. PLAN EXPERIMENTAL

L'étude a été menée en 5 périodes. Le plan expérimental est résumé dans le tableau 3.



**Tableau 3 : Plan expérimental de l'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la bufoténine chez 4 chevaux (A, B, C et D)\*.**

| <b>Période</b> | <b>Date des essais</b>       | <b>Formulation</b>                         | <b>Voie d'administration</b> | <b>Dose administrée (mg/kg)</b> | <b>Objectifs</b>  |
|----------------|------------------------------|--|------------------------------|---------------------------------|---|
| <b>I</b>       | 19 mars 2001                 | -  | -                            | -                               | Témoin : évaluation des taux endogènes de bufoténine dans le sang et les urines   |
| <b>II</b>      | 21 mars 2001<br>22 mars 2001 | Solution d'oxalate de bufoténine           | IV                           | 0.01<br>0.02<br>0.05            | Détermination d'une dose minimale active de bufoténine chez le cheval et description des effets pharmacologiques          |
| <b>III</b>     | 06 avril 2001                | Canne de Provence (400g/j pendant 4 jours) | Orale                        | 0.25 en moyenne                 | Détermination de la biodisponibilité de la bufoténine administrée sous forme de canne de Provence                         |
| <b>IV</b>      | 19 avril 2001                | Solution de bufoténine base                | Orale                        | 0.06                            | Détermination de la biodisponibilité de la bufoténine administrée sous la forme de matière première                       |
| <b>V</b>       | 27 avril 2001                | Solution de bufoténine base                | IV                           | 0.025                           | Détermination des paramètres pharmacocinétiques de la bufoténine : clairance, volume de distribution et temps de demi-vie |
| <b>VI</b>      | 11 mai 2001                  | Solution de bufoténine base                | IV                           | 0.07                            | Evaluation des effets pharmacologiques chez le cheval avec bufoténine base  |

Les doses administrées ont été déterminées expérimentalement en dosant la concentration de bufoténine dans une fraction aliquote de la solution administrée.

\* remarque : le 23 avril 2001, un cheval (E) supplémentaire a reçu une dose de 0.1 mg/kg d'une solution de bufoténine base par voie IV pour évaluer les effets pharmacologiques de la substance. Ce cheval n'a participé à aucun essai cinétique.

## **2.4. DOSES ET PROCEDURE D'ADMINISTRATION**

### 2.4.1. Etude de titration des doses et administration IV de la bufoténine (périodes II et VI)

La première dose administrée au cheval a été de 0.01 mg/kg. Les doses suivantes ont été augmentées selon une progression géométrique jusqu'à l'obtention d'effets physiologiques ou comportementaux.

Un cathéter a été posé dans la veine jugulaire droite juste avant les administrations. Des injections lentes ont été réalisées sur environ 10 minutes, à raison de 2 ml par minute. Le cathéter était rincé à la fin de l'administration à l'aide de 5 ml d'une solution de NaCl à 0.9%.

### 2.4.2. Administration orale de la canne de Provence (période III)

400 g de canne de Provence contenant 370 µg/g de bufoténine ont été distribués 4 jours de suite, le matin, aux 4 chevaux de l'essai ; la dose par cheval a été de 148 mg de bufoténine par jour (soit de 0.24 à 0.27 mg/kg). Les feuilles, d'appétence moyenne, ont été coupées en morceaux et mélangées à un mashe à base de son, pommes et carottes.

Après l'ingestion du mashe, les chevaux n'ont reçu que du foin (1 kg) et ils ont conservé leur alimentation habituelle le soir (1 kg de foin et 3 kg de granulés).

### 2.4.3. Administration orale de la bufoténine (période IV)

Suite à l'étude de titration des doses par voie IV, la dose de bufoténine administrée par voie orale a été de 0.06 mg/kg.

La solution de bufoténine a été préparée à partir de la matière première et mélangée extemporanément à 200 g de son humide.

Les chevaux ont reçu leur ration usuelle du matin (1 kg de foin et 3 kg de granulés) environ 2 heures après l'administration de bufoténine.

#### 2.4.4. Administration intraveineuse de bufoténine lors de la période V

Par mesure de précaution, il a été décidé de n'administrer que la moitié de la dose utilisée pour la voie orale pour réaliser les cinétiques par voie IV. La dose retenue a donc été de 0.025 mg/kg.

De même que pour l'étude de titration des doses, les injections ont été réalisées sur 10 minutes à l'aide d'un cathéter posé dans la veine jugulaire droite juste avant l'administration, suivies d'un rinçage à l'aide d'une solution de NaCl à 0.9%. Le chronomètre a été déclenché dès la fin de l'injection.

L'alimentation du matin a été distribuée 1h avant les administrations.

### **2.5. PRELEVEMENTS ET TRAITEMENT DES ECHANTILLONS**

#### 2.5.1. Prélèvements de sang

40 ml de sang ont été prélevés par ponction veineuse au niveau de la veine jugulaire gauche, à l'aide de vacutainers héparine-lithium de 20ml fournis par le LAB. Le sang a été récupéré dans 2 tubes et centrifugé dans les 2 heures suivant le prélèvement ; le plasma ainsi récupéré a été aliquoté en 2 fractions d'environ 10ml et stocké à -20°C jusqu'à l'analyse.

Temps de prélèvements sanguins :

- un prélèvement a été réalisé par cheval lors de la période I pour déterminer le taux endogène plasmatique de bufoténine,
- pour la période III (alimentation à base de canne de Provence), les prélèvements ont été réalisés 24h après les première, seconde et troisième administrations, et à 30 min., 1,2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120 et 144 heures après la dernière administration de canne de Provence.
- pour la période IV (bufoténine base, voie orale), les prélèvements ont été réalisés à 10, 30 minutes et 1, 2, 4, 8, 24 et 48 heures après l'administration de bufoténine.
- pour la période V (voie IV), les prélèvements ont été effectués à 5, 10, 15, 30 minutes et 1, 2, 4 et 8 heures après l'administration de bufoténine.

### 2.5.2. Prélèvements d'urine

L'urine a été récupérée, pour les hongres, par miction spontanée dans des sacs en plastique à usage unique placés dans des urinaux. Pour les juments, 100 ml d'urine ont été prélevés dans des pots à l'aide d'une sonde urétrale. Les échantillons ont été immédiatement stockés dans des pots de 250 et 40 ml à -20°C jusqu'à l'analyse.

Temps de prélèvements urinaires :

- un prélèvement a été réalisé lors de la période I pour déterminer les concentrations urinaires de bufoténine d'origine endogène,
- pour la période III (alimentation à base de canne de Provence), les prélèvements ont été réalisés à environ 24 heures après les première, seconde et troisième administration, et 24, 48, 72, 96, 120, 144 et 192 heures après la dernière administration de canne de Provence.
- pour la période IV (bufoténine base, voie orale), les prélèvements ont été effectués à environ 24, 48, 72 et 96 heures après l'administration de bufoténine.
- pour la période V (voie IV), les prélèvements ont été réalisés à environ 8, 24 et 48 heures après l'administration de bufoténine.

### 2.5.3. Traitement des échantillons

L'ensemble des échantillons de plasma et d'urine a été envoyé au LAB à la fin de l'étude dans de la carboglace par transport rapide (Chronopost). Ils sont parvenus congelés.

## **2.6. ANALYSE DES ECHANTILLONS**

L'ensemble des échantillons plasmatiques et urinaires a été analysé par le LAB.

La bufoténine a été analysée par une technique de chromatographie en phase gazeuse (HP6890), couplée à une spectrométrie de masse (HP-MSD5973). La séparation a été réalisée sur une colonne JW-DB5, utilisant l'Hélium comme gaz vecteur et suivant le programme de température suivant : 30 secondes à 80°C, puis une pente de 18°C/min jusqu'à 200°C suivi d'une pente de 8°C/min jusqu'à 305°C. Un pallier de 2 minutes est alors nécessaire à cette température pour finaliser l'extraction.

Les échantillons urinaires, après hydrolyse enzymatique (â-glucuronidase), et les échantillons plasmatiques (sans hydrolyse) ont été extraits sur cartouche WorldWide. L'extrait obtenu a été dérivé par 50 il d'un mélange toluène anhydre/MSTFA pendant 1 heure à 45°C.

Les concentrations plasmatiques et urinaires ont été détectées à partir d'une courbe de calibration. La limite de détection de la méthode analytique a été fixée à 1 ng/ml pour le plasma et les urines.

## **2.7. ANALYSE DES DONNEES**

### 2.7.1. Analyse pharmacocinétique

Les séries de concentrations plasmatiques ont été analysées par une approche non compartimentale. Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés à l'aide du logiciel WinNonLin (Pharsight Corporation, Mountain view, California, USA).

### 2.7.2. Analyse pharmacodynamique

Les effets de la bufoténine sur le cheval n'ayant jamais été décrits dans la littérature, nous avons réalisé une simple observation pour identifier des modifications à caractère physiologique ou comportemental.

Ce bilan reposait à la fois sur la variation de paramètres physiologiques (fréquences cardiaque et respiratoire, température faciale), un examen neurologique (examen des nerfs crâniens, attitude du cheval au repos et en action), ainsi que sur les éventuelles modifications comportementales (agressivité, apathie...) observées chez le cheval.

La figure 3 dresse la liste des paramètres que nous avons systématiquement observés.

### 2.7.3. Analyse statistique

Les moyennes ont été calculées à l'aide du logiciel Excel.

**DATE :**  
**CHEVAL :**  
**DOSE :**

### I - Paramètres physiologiques

Fréquence cardiaque : \_\_\_\_\_  
Température faciale : \_\_\_\_\_

Fréquence respiratoire : \_\_\_\_\_

### II – Examen neurologique

#### Examen des nerfs crâniens

|                              |                                  |                                   |                                  |
|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Réflexe à la menace :        | présent <input type="checkbox"/> | diminué <input type="checkbox"/>  | absent <input type="checkbox"/>  |
| Réflexe photomoteur direct : | présent <input type="checkbox"/> | absent <input type="checkbox"/>   |                                  |
| Sensibilité de la face :     | normale <input type="checkbox"/> | diminuée <input type="checkbox"/> | absente <input type="checkbox"/> |
| Tonus des oreilles :         | normal <input type="checkbox"/>  | diminué <input type="checkbox"/>  | absent <input type="checkbox"/>  |
| Motricité de la face :       | normale <input type="checkbox"/> | anormale : _____                  |                                  |
| Atteinte vestibulaire :      | négatif <input type="checkbox"/> | positif : _____                   |                                  |

#### Examen au repos

##### *Tonus musculaire*

|                       |                                  |                                      |                                 |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| Tête :                | normale <input type="checkbox"/> | basse <input type="checkbox"/>       | haute <input type="checkbox"/>  |
| Pupille :             | normale <input type="checkbox"/> | mydriase <input type="checkbox"/>    | myosis <input type="checkbox"/> |
| Membrane nictitante : | normale <input type="checkbox"/> | proscidence <input type="checkbox"/> |                                 |
| Lèvre inférieure :    | normale <input type="checkbox"/> | tombante <input type="checkbox"/>    |                                 |
| Tonus queue :         | normal <input type="checkbox"/>  | diminué <input type="checkbox"/>     | absent <input type="checkbox"/> |
| Prolapsus pénis :     | absent <input type="checkbox"/>  | présent <input type="checkbox"/>     |                                 |

##### *Attitude générale*

|                             |  |                                   |                                 |
|-----------------------------|--|-----------------------------------|---------------------------------|
| Polygone de sustentation :  | normal <input type="checkbox"/>        | anormal : _____                   |                                 |
| Croisement des antérieurs : | retour normal <input type="checkbox"/> | diminué <input type="checkbox"/>  | absent <input type="checkbox"/> |
| Sudation :                  | absent <input type="checkbox"/>        | présente <input type="checkbox"/> |                                 |
|                             |  | si oui, localisation : _____      |                                 |

|                           |                                  |                                     |                                  |
|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Attitude globale :</i> | normale <input type="checkbox"/> | excitation <input type="checkbox"/> | apathie <input type="checkbox"/> |
|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|

Autres observations : \_\_\_\_\_

#### Examen en mobilité

|                         |  |                                   |                                   |               |
|-------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Marche simple :         | normale <input type="checkbox"/>       | ataxique <input type="checkbox"/> | ralentie <input type="checkbox"/> | autre : _____ |
| Marche tête haute :     | normale <input type="checkbox"/>       | ataxique <input type="checkbox"/> | ralentie <input type="checkbox"/> | autre : _____ |
| M. yeux bandés :        | normale <input type="checkbox"/>       | ataxique <input type="checkbox"/> | ralentie <input type="checkbox"/> | autre : _____ |
| M. sur barre :          | normale <input type="checkbox"/>       | ataxique <input type="checkbox"/> | ralentie <input type="checkbox"/> | autre : _____ |
| M. en tirant la queue : | retour normal <input type="checkbox"/> | ralentie <input type="checkbox"/> | absent <input type="checkbox"/>   |               |
| Attitude générale :     | normale <input type="checkbox"/>       | ataxique <input type="checkbox"/> | ralentie <input type="checkbox"/> | autre : _____ |

### III – Modifications comportementales

Observations : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Figure 3** : Fiche standardisée pour l'étude pharmacodynamique de la bufoténine chez le cheval après une administration par voie IV de bufoténine à différentes doses. Cet examen a été réalisé avant l'administration de bufoténine et juste après la fin de l'injection. Les paramètres physiologiques ont également été évalués après chaque injection partielle de la dose.

## 3. RESULTATS

### 3.1. PERIODE TEMOIN

La présence de bufoténine n'a pas été détectée dans les échantillons plasmatiques et urinaires des quatre chevaux avant le début des essais (limite de détection de la méthode analytique de 1 ng/ml pour le plasma et les urines).

### 3.2. ETUDE DE TITRATION DES DOSES A CARACTERE PHARMACODYNAMIQUE

Le tableau 4 donne un bilan des observations comportementales et physiologiques chez le cheval suite à l'administration de doses croissantes de bufoténine par voie IV.

**Tableau 4 : observations comportementales et physiologiques chez le cheval en fonction de la dose de bufoténine administrée par voie IV. La dose totale a été injectée sous forme fractionnée de 10 ou 11 bolus de 2 ml toutes les minutes.**

| Cheval | Dose (mg/kg) | Observations  |
|--------|--------------|---|
| B      | 0.01         | Aucun effet observé   |
| C      | 0.02         | Aucun effet observé   |
| A      | 0.05         | Augmentation de la fréquence respiratoire (de 15 mvt/min. avant injection à 52 après injection) pendant une trentaine de secondes après chaque injection fractionnée ; mâchonnements, cheval très calme |
| B      | 0.07         | Mâchonnements, ptôse palpébrale   |
| D      | 0.07         | Aucun effet observé   |
| E      | 0.10         | Ptôse palpébrale, proscidence intermittente de la membrane nictitante juste après chaque injection fractionnée, mâchonnements, bâillements, apathie   |

A la dose de 0.1 mg/kg, les effets ont été observés juste après chaque injection partielle de la solution de bufoténine, avec proscidence de la membrane nictitante 3 ou 4 fois de suite, et retour immédiat à la normale. Ce phénomène a été observé pour les 10 bolus nécessaires à l'administration totale de la dose.

### 3.3. PHARMACOCINETIQUE DE LA BUFOTENINE APRES L'ADMINISTRATION ORALE DE LA CANNE DE PROVENCE

Les concentrations plasmatiques de bufoténine mesurées sur l'ensemble des échantillons prélevés après l'administration répétée de 400g de canne de Provence, soit 148 mg de bufoténine par cheval et par jour pendant 4 jours, se sont toutes révélées inférieures au seuil de détection de la méthode analytique (1 ng/ml).

Les concentrations urinaires de bufoténine chez les quatre chevaux de l'essai sont présentées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Concentration de bufoténine (ng/ml) dans l'urine de cheval au cours de l'administration de 400g de canne de Provence contenant 370 µg /g de bufoténine, soit une dose d'environ 0.25 mg/kg/j. La canne de Provence a été administrée aux temps 0, 24, 48 et 72h.**

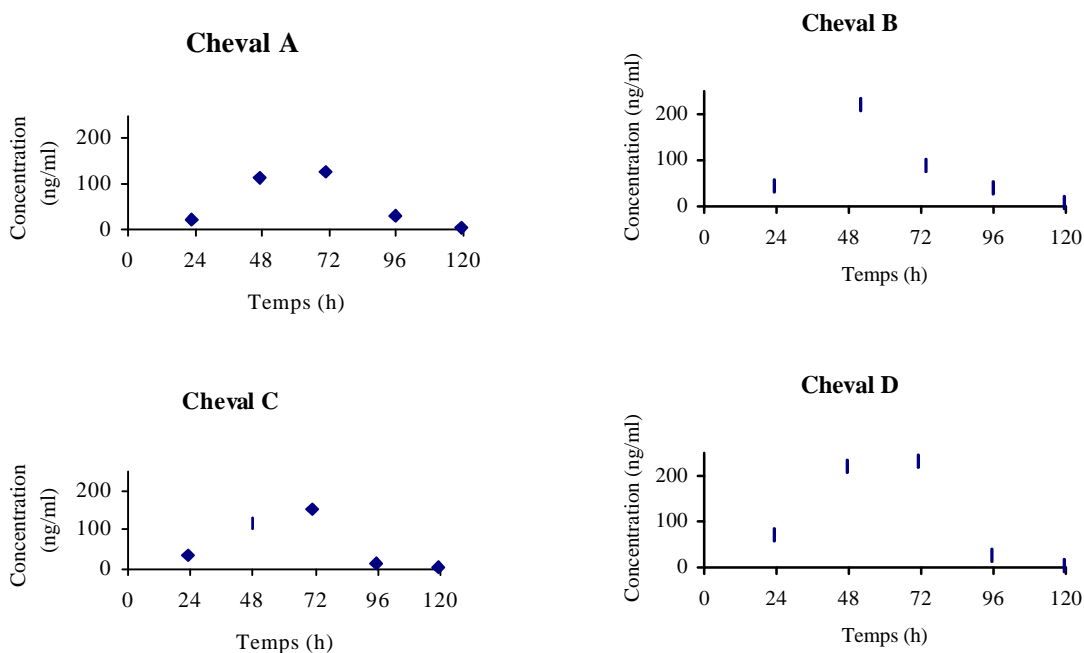
| Temps de prélèvement<br>(h)                | Cheval |     |     |     | Concentration<br>moyenne<br>(ng/ml) |
|--|--------|-----|-----|-----|-------------------------------------|
|  | A      | B   | C   | D   |                                     |
| 22 à 24h après la première administration  | 21     | 44  | 38  | 71  | 43.5                                |
| 22 à 24h après la deuxième administration  | 115    | 221 | 116 | 220 | 168                                 |
| 22 à 24h après la troisième administration | 129    | 90  | 152 | 232 | 150.8                               |
| 23 à 24h après la quatrième administration | 29     | 41  | 13  | 27  | 27.5                                |
| 47 à 48h après la quatrième administration | 6      | 8   | 4   | 4   | 5.5                                 |
| 71 à 72h après la quatrième administration | ND     | ND  | ND  | ND  | -                                   |

ND : non détecté. La limite de détection de la méthode analytique était de 1 ng/ml.

La figure 4 montre l'évolution des concentrations urinaires de bufoténine en fonction du temps chez les quatre chevaux de l'essai.

Pour les 4 chevaux, les concentrations urinaires de bufoténine sont en dessous du seuil de détection de la méthode analytique (1 ng/ml) 72 heures après la dernière administration de 400g de canne de Provence.





**Figure 4** : Evolution des concentrations urinaires (ng/ml) de bufoténine observées en fonction du temps (h) chez 4 chevaux au cours d'une administration répétée de canne de Provence contenant 370 µg /g de bufoténine (400g par jour), soit une dose d'environ 0.25 mg/kg/j. La canne de Provence a été administrée aux temps 0, 24, 48 et 72h.

### 3.4. ADMINISTRATION ORALE DE BUFOTENINE

Les analyses réalisées sur les échantillons plasmatiques prélevés après administration orale d'une solution de bufoténine à la dose de 0.06 mg/kg n'ont pas permis de mettre en évidence la présence de bufoténine dans le plasma (limite de détection 1 ng/ml).

Les concentrations urinaires de bufoténine chez les 4 chevaux de l'essai sont indiquées dans le tableau 6.

**Tableau 6** : Concentration de bufoténine (ng/ml) dans l'urine de cheval après administration orale d'une solution de bufoténine à la dose de 0.06 mg/kg.

| Temps de prélèvement (h)        | Cheval |    |    |    | Concentration moyenne (ng/ml) |
|---------------------------------|--------|----|----|----|-------------------------------|
|                                 | A      | B  | C  | D  |                               |
| 23 à 24h après l'administration | 21     | 44 | 38 | 71 | 43.5                          |
| 47 à 48h après l'administration | ND     | ND | ND | ND | -                             |

ND : non détecté. La limite de détection était de 1 ng/ml.

Pour les 4 chevaux, les concentrations urinaires de bufoténine sont inférieures aux limites de détection de la méthode analytique (1 ng/ml) 48h après l'administration.

### 3.5. ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE DE BUFOTENINE

#### 3.5.1. Résultats plasmatiques

Les concentrations plasmatiques de bufoténine chez les 4 chevaux de l'essai, après l'administration intraveineuse d'une solution de bufoténine à la dose de 0.025mg/kg, sont présentées dans le tableau 7.

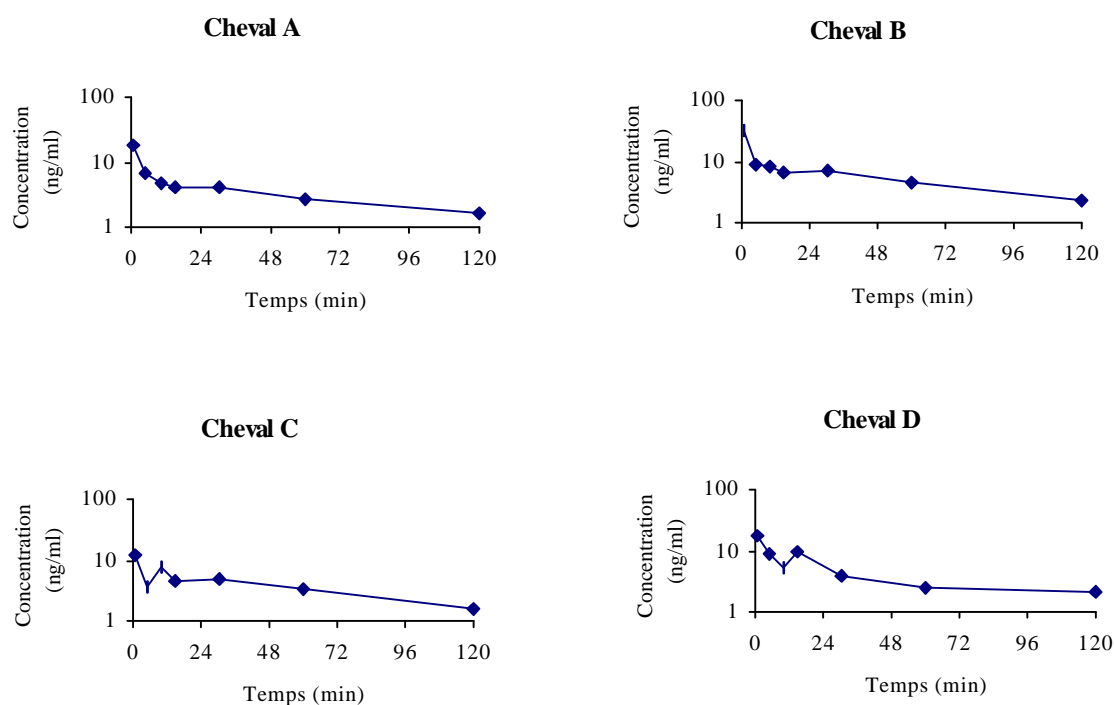
**Tableau 7 : Concentrations plasmatiques de bufoténine (ng/ml) en fonction du temps (min.) chez 4 chevaux, après une administration intraveineuse d'une solution de bufoténine à la dose de 0.025 mg/kg. L'injection a été réalisée sur une durée de 10 minutes ; le temps 0 correspond à la fin de l'injection.**

| temps<br>(min.) | Cheval |      |      |      | Moyenne<br>(ng/ml) |
|-----------------|--------|------|------|------|--------------------|
|                 | A      | B    | C    | D    |                    |
| 1               | 18.4   | 31.4 | 11.9 | 17.6 | 19.82              |
| 5               | 6.8    | 8.8  | 3.6  | 8.9  | 7.02               |
| 10              | 4.6    | 8.1  | 7.5  | 5.1  | 6.32               |
| 15              | 4.2    | 6.5  | 4.5  | 9.4  | 6.15               |
| 30              | 4.0    | 6.9  | 4.9  | 3.9  | 4.92               |
| 60              | 2.7    | 4.4  | 3.4  | 2.5  | 3.25               |
| 120             | 1.7    | 2.3  | 1.6  | 2.2  | 1.95               |
| 240             | ND     | ND   | ND   | ND   | -                  |
| 480             | ND     | ND   | ND   | ND   | -                  |

ND : non détecté. La limite de détection de la méthode analytique était de 1 ng/ml.

La figure 5 représente, en coordonnées semi-logarithmiques, l'évolution des concentrations plasmatiques de bufoténine (ng/ml) en fonction du temps chez les 4 chevaux de l'essai. Les 4 courbes présentent un profil relativement régulier, composé d'une phase de distribution rapide de la molécule (jusqu'à 15 minutes), puis d'une phase d'élimination plus lente.

Pour les 4 chevaux, les concentrations plasmatique de bufoténine passent en dessous des limites de détection de la méthode analytique (1 ng/ml) 4 heures après l'administration.



**Figure 5 :** Cinétique plasmatique de la bufoténine (ng/ml) en fonction du temps (min.) après une administration intraveineuse d’une solution de bufoténine à la dose de 0.025mg/kg chez 4 chevaux

Les paramètres pharmacocinétiques calculés à partir des résultats individuels sont donnés dans le tableau 8.

**Tableau 8 :** Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la bufoténine après une administration intraveineuse d’une solution de bufoténine à la dose de 0.025 mg/kg chez 4 chevaux.

| Cheval         | AUC obs<br>(ng.min/ml) | Cl<br>(ml/kg/min.) | Vss<br>(L/kg) | T <sub>1/2</sub><br>(min.) | MRT<br>(min.) |
|----------------|------------------------|--------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| A              | 603                    | 41                 | 4.1           | 76                         | 100           |
| B              | 859                    | 29                 | 2.2           | 58                         | 76            |
| C              | 576                    | 43                 | 3.4           | 56                         | 78            |
| D              | 667                    | 37                 | 3.2           | 59                         | 86            |
| <b>Moyenne</b> | 676                    | 38                 | 3.2           | 62                         | 85            |

AUC : aire sous la courbe des concentrations, Cl : clairance plasmatique, Vss : volume de distribution à l’état d’équilibre, T<sub>1/2</sub> : temps de demi-vie de la phase terminale, MRT : temps moyen de résidence.

### 3.5.2. Résultats urinaires

Les concentrations urinaires de bufoténine chez les 4 chevaux de l'essai sont présentées dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Concentration en bufoténine (ng/ml) dans l'urine de cheval après administration intraveineuse d'une solution de bufoténine à la dose de 0.025 mg/kg.**

| Temps de prélèvement<br>(h)     | Cheval |     |     |     | Concentration<br>moyenne<br>(ng/ml) |
|---------------------------------|--------|-----|-----|-----|-------------------------------------|
|                                 | A      | B   | C   | D   |                                     |
| 8 à 11h après l'administration  | 145    | 148 | 127 | 139 | 139.75                              |
| 23 à 25h après l'administration | 11     | 9   | 9   | 6   | 8.75                                |
| 47 à 48h après l'administration | ND     | ND  | ND  | ND  | -                                   |

ND : non détecté. La limite de détection de la méthode analytique était de 1 ng/ml.

Pour les 4 chevaux, les concentrations urinaires de bufoténine ont été inférieures au seuil de détection de la méthode analytique (1 ng/ml) 48 heures après l'administration.

## **4. DISCUSSION**

Le but de cette étude pilote était de déterminer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de base de la bufoténine chez le cheval. Du fait de l'absence totale d'informations dans la littérature pour cette espèce, 4 chevaux ont été utilisés pour obtenir des résultats préliminaires afin de planifier une expérimentation à plus grande échelle. Le choix des animaux s'est porté sur d'anciens chevaux de sport et en bonne santé.

La première dose administrée au cheval (0.01 mg/kg) a été déterminée à partir de la dose minimale utilisée chez l'homme, soit 0.014 mg/kg (High.ru).

L'étude a été menée en plusieurs périodes. Afin d'éviter tout effet résiduel d'une administration sur l'autre, un délai d'attente de 8 jours a été respecté entre deux essais consécutifs.

Compte tenu du caractère préliminaire de cette étude, les techniques analytiques n'ont pas subi une validation complète pour cet essai. Nous avons pris en compte les limites de détection alors que, pour un essai à caractère définitif, il conviendrait de prendre les valeurs supérieures aux limites de quantification. Cela dit, rappelons que, lors d'un contrôle antidopage, l'absence ou la présence de la molécule, sans quantification, est un critère suffisant de positivité.

Les observations cliniques n'ont pas été réalisées dans le cadre d'un essai en aveugle, et ont simplement constitué un préliminaire pour concevoir un examen systématisé lors d'un essai de confirmation.

### **4.1. PHARMACOCINETIQUE**

Les analyses réalisées sur les échantillons plasmatiques et urinaires prélevés au cours de la période témoin n'ont pas pu révéler la présence de bufoténine à l'état physiologique ; cela suggère l'absence de production endogène de bufoténine chez le cheval.

Il n'en reste pas moins que cette molécule est synthétisée de façon endogène chez l'homme, et on ne peut pas exclure l'hypothèse que la bufoténine est présente à l'état naturel chez le

cheval, mais en quantité trop faible dans le plasma et les urines pour être détectée par les techniques analytiques utilisées. En outre, en regard d'une telle hypothèse et sur des chevaux exposés aux IMAO (inhibiteurs des monoamines oxydases, enzymes de dégradation de la bufoténine, d'origine médicamenteuse ou naturelle), il n'est pas impossible, bien que peu probable, que la bufoténine puisse devenir détectable chez un cheval n'ayant pas été exposé à une source naturelle ou chimique de la molécule.

La bufoténine, avec les limites de détection de la méthode analytique (1 ng/ml), n'est plus détectable dans le plasma 4h après l'administration d'une solution de bufoténine par voie IV à la dose de 0.025 mg/kg. Cela conduit à un temps de demi-vie court de 62 minutes en moyenne.

Le temps de demi-vie est cependant un paramètre peu robuste vis-à-vis des niveaux de quantification des méthodes analytiques, et il est possible qu'avec une autre méthode, la phase d'élimination de la bufoténine se prolonge et augmente le temps de demi-vie de la molécule.

La moyenne de la clairance plasmatique de la bufoténine observée chez le cheval est de 38 ml/kg/min. Le débit cardiaque au repos dans cette espèce est approximativement 50 ml/kg/min. Cela veut dire que la clairance plasmatique correspond à environ 76% du débit cardiaque. Compte tenu du fait que les débits sanguins du foie et du rein ne totalisent que 50% du débit cardiaque (soit un coefficient d'extraction maximal de 50% en cas d'élimination totale de la molécule par effet de premier passage pour ces deux organes), on peut faire l'hypothèse que le poumon joue un rôle important dans le métabolisme de la bufoténine.

En outre, la bufoténine est dégradée par les monoamines oxydases de type A que l'on retrouve dans le poumons chez l'homme, et des études réalisées sur la sérotonine, dégradée par les mêmes enzymes, ont révélé le rôle majeur du poumon (supérieur à celui du foie) dans la clairance de cette molécule.

Les prélèvements plasmatiques réalisés après l'administration orale de canne de Provence ou de bufoténine en solution ont révélé des concentrations plasmatiques inférieures aux limites de détection de la molécule. Par conséquent, les résultats de notre étude ne permettent pas d'évaluer la biodisponibilité systémique de la bufoténine par voie orale. Il conviendrait, pour la mesurer, soit d'augmenter les doses administrées par voie orale, soit d'améliorer la technique analytique ou encore de travailler à l'état d'équilibre en recueillant les urines de façon systématique.

Cela dit, il est probable que la biodisponibilité de bufoténine par voie orale soit faible car elle ne provoque pas d'effets psychédéliques chez l'homme quand elle est administrée par cette voie : cela est dû à une dégradation par les MAO-A présentes dans la muqueuse intestinale (effet de premier passage intestinal).

La bufoténine est retrouvée dans les urines pour toutes les formes et voies d'administration. Elle est encore détectable dans les urines 48h après l'administration répétée de canne de Provence, ce qui signe une absorption de la molécule.

La concentration moyenne maximale de bufoténine mesurée dans les urines est de 168 µg/L 24h après la seconde administration de canne de Provence. En estimant le volume d'urine émis par un cheval à 10L par jour, on retrouve au minimum 1.7 mg de bufoténine dans les urines pour 24h, pour une dose administrée de 148 mg. Il en résulte qu'au moins 1% de la bufoténine n'est pas métabolisée avant son élimination, le reste de la molécule étant retrouvé sous forme majoritaire d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA).

La comparaison des concentrations urinaires de bufoténine mesurées 24h après la dernière ingestion de canne de Provence et l'administration de bufoténine par voie orale montre des résultats comparables, malgré un facteur de 4 entre les doses administrées (0.25 mg/kg en moyenne pour la canne de Provence vs 0.06 mg/kg pour la matière première). La biodisponibilité relative de la bufoténine par voie orale à partir de la canne de Provence ne serait donc que de 25% par rapport à celle de la matière première, et on peut faire l'hypothèse que toute la bufoténine présente dans la plante n'est pas biodisponible.

L'élimination de la bufoténine est plus lente après l'administration de canne de Provence qu'après l'administration de matière première. Cela pourrait s'expliquer par une éventuelle libération prolongée de la bufoténine suite à la digestion de la plante.

Les concentrations urinaires de bufoténine mesurées sont faibles, au maximum d'une centaine de ng/ml. Il est à noter que le pH urinaire a une forte influence sur les concentrations urinaires de certains xénobiotiques : alors que les barbituriques et les AINS (acides faibles) se concentrent dans les urines basiques, les bases faibles (tranquillisants, analgésiques, stimulants du système nerveux central) se concentrent davantage dans les urines acides. (Stanley *et al.*, 1995). La bufoténine étant une base faible (pKa de 9.67) (Migliaccio *et al.*, 1981), il est probable qu'on la retrouvera en concentration supérieure dans les urines acides.

Les pH urinaires mesurés sur les chevaux de course suivent une répartition bimodale, avec deux pics à 5.5 et 7.5, et il semblerait que l'acidité des urines soit liée à l'acidose métabolique générée par l'effort (de type sprint) (Stanley *et al.*, 1995). Les chevaux utilisés pour cet essai ont des urines basiques ; il est donc possible que les concentrations de bufoténine obtenues dans nos conditions expérimentales sous-estiment celles qui seront mesurées sur des chevaux à urines acides.

## **4.2. PHARMACODYNAMIE**

Aucun effet pathognomonique n'a été observé chez les chevaux suite à l'administration de bufoténine base par voie intraveineuse. Les seuls effets observés ont été obtenus uniquement à la dose de 0.1 mg/kg, et ont consisté en une ptose palpébrale et la proscidence intermittente de la membrane nictitante.

Rappelons que l'influence de la bufoténine sur les performances du cheval n'a pas fait l'objet de cette étude.

Dans nos conditions expérimentales, et compte tenu des doses administrées, rien ne permet de dire que la bufoténine ait des effets pharmacologiques évidents aux doses auxquelles nous l'avons testée ou encore aux doses ingérées avec de la canne de Provence.





# CONCLUSION

La bufoténine, substance psychotrope à effets hallucinogènes chez l'homme, est retrouvée à l'heure actuelle lors des contrôles antidopages en France. Les chevaux sont exposés à cette molécule lors de l'ingestion de canne de Provence, plante très répandue dans les départements du sud de la France.

La bufoténine ne semble pas être produite de façon endogène chez le cheval lorsqu'elle est recherchée dans les urines et le plasma avec une technique analytique ayant des limites de détection de 1 ng/ml.

Suite à l'ingestion de canne de Provence ou après l'administration de bufoténine, celle-ci se retrouve dans les urines pendant 24 à 48h. Son élimination plasmatique est rapide avec un temps de demi-vie court, et la valeur élevée de la clairance plasmatique est compatible avec l'hypothèse d'un processus de métabolisation pulmonaire.

Les observations cliniques réalisées n'ont pas révélé, aux doses testées (de 0.01 à 0.1 mg/kg), d'effets pharmacologiques majeurs de la bufoténine sur le comportement du cheval, et l'innocuité de la bufoténine n'étant pas assurée à des doses supérieures à 0.1 mg/kg, les effets obtenus à des doses plus fortes n'ont pas été explorés.

Par ailleurs, l'influence de la bufoténine sur les performances des chevaux n'a pas pu être évaluée du fait de l'absence d'un protocole applicable sur le site de l'étude.



# BIBLIOGRAPHIE

**ALMAULA N., EBERSOLE B.J., ZHANG D., et al.**

Mapping the Binding Site Pocket of the Serotonin 5-hydroxytryptamine <sub>2A</sub> Receptor. *J Biol Chem*, 1996, **271**(25):14672-75.

**BLACHER F.** (Page consultée le 30 novembre 2000). Amanite tue-mouches, *Amanita muscaria*, [en ligne].

Adresse URL : <http://perso.club-internet.fr/cicccone/amanitamuscaria.html>

**BLOOM F.E.**

Neurohumoral transmission and the central nervous system.

In : GOODMAN GILMAN A., GOODMAN L.S., RALL T.W., MURAD F. (EDS)

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7<sup>th</sup> edition.. New-York (USA) : MacMillan Publishing Company, 1985, 236-259.

**BRION A.**

Vade-mecum du vétérinaire. 11<sup>e</sup> édition. Paris (France) : Vigot frères, 1961, 778p.

**BRITANNICA.COM.** (Page consultée le 28 juillet 2001). Encyclopaedia britannica, bufotenine, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.britannica.com/seo/b/bufotenine/>

**BRUNETON J.**

Alcaloïdes des dérivés du tryptophane.

In : Pharmacognosie. 3<sup>ème</sup> édition. Edition Tec and Doc, 1999, 1120p.

**BUDAVARI S.**

The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 11th Edition. Rahway, N.J. (USA) : Merck and Co, Inc, 1989, p224.

**DOUGLAS W.W.**

Histamine and 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) and their antagonists.

In : GOODMAN GILMAN A., GOODMAN L.S., RALL T.W., MURAD F. (EDS)

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7<sup>th</sup> edition.. New-York (USA) : MacMillan Publishing Company, 1985, 628-635.

**DUDLEY T.L.** (Page consultée le 30 Novembre 2000). Noxious wildland weeds of California : *Arundo donax*, [en ligne].

Adresse URL : <http://ceres.ca.gov/tadn/arundoWW.html>

**E-STABLE THE DEFINITIVE HORSE AND EQUESTRIAN SITE.** (Page consultée le 30 Novembre 2000). FEI News 8/17/00, Prohibited substances – Warning, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.e-stable.com/news/fei/81700a.asp>

**FORT LEWIS COLLEGE.** (Page consultée le 24 juin 2000). Special Events, *Anadenanthera*, [en ligne].

Adresse URL : [http://anthro.fortlewis.edu/ethnobotany/special\\_events/rnl.html](http://anthro.fortlewis.edu/ethnobotany/special_events/rnl.html)

**FULLER R.W., SNODDY H.D., PERRY K.W.**

Tissue distribution, metabolism and effects of bufotenine administered to rats. *Neuropharmacol*, 1995, **34**(7):799-804.

**GARNIER M., DELAMARE V., DELAMARE J., DELAMARE T.**

Le Garnier Delamare Dictionnaire des termes de médecine. 25<sup>e</sup> édition. Paris (France) : Maloine, 1998, 973p.

**HIGH.RU.** (Page consultée le 26 juin 2000). 5-OH-DMT (5-hydroxy-N,N-dimethyltryptamine, bufotenine, mappine), [en ligne].

Adresse URL : <http://207.246.130.163/gallery/chemy/structures/bufotenine.html>

**JAFFE J.H.**

Drug addiction and drug abuse.

In : GOODMAN GILMAN A., GOODMAN L.S., RALL T.W., MURAD F. (EDS) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7<sup>th</sup> edition.. New-York (USA) : MacMillan Publishing Company, 1985, 532-581.

**LYTTLE T.**

Misuse and legend in the "toad licking" phenomenon. *Int J Addict*, 1993, **28**(6):521-38.

**LYTTLE T., GOLDSTEIN D., GARTZ J.**

Bufo toads and bufotenine : fact and fiction surrounding an alleged psychedelic. *J Psychoactive Drugs*, 1996, **28**(3):267-290.

**McBRIDE M.C.**

Bufotenin : toward an understanding of possible psychoactive mechanisms. *J Psychoactive Drugs*, 2000, **32**(3):321-31.

**McLEOD W.R., SITARAM B.R.**

Bufotenine reconsidered. *Acta Psychiatr Scand*, 1958, **72**(5):447-50.

**MEYER P.** (Page consultée le 19 septembre 2000). Apparent communication with discarnate entities induced by dimethyltryptamine (DMT), [en ligne].

Adresse URL : [http://www.erowid.org/chemicals/dmt/dmt\\_writings2.shtml](http://www.erowid.org/chemicals/dmt/dmt_writings2.shtml)

**MIGLIACCIO G.P., SHIEH T.L., BYRN S.R., et al.**

Comparison of solution conformational preferences for the hallucinogens bufotenin and psilocin using 360-MHz proton NMR spectroscopy. *J Med Chem*, 1981, **24**(2):206-9.

**MOST A.**

The Psychedelic Toad of the Sonoran Desert. Denton, TX : Venum Press, 1984.

**O'BRIEN C.P.**

Drug addiction and drug abuse.

In : HARDMAN J.G., GOODMAN GILMAN A., LIMBIRD L.E. (EDS)

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9<sup>th</sup> edition. New York (USA) : MacGraw-Hill, 1995, 557-577.

**PENNANEN P.** (Page consultée le 12 décembre 2000). Tryptamines FAQ, [en ligne].

Adresse URL : <http://www.physics.helsinki.fi/~ppennane/tryp/tryp.html>

**PERDUE R.E. Jr.**

*Arundo donax* : Source of Musical Reeds and Industrial Cellulose, *Econ Bot*, 1958, **12**:368-404.

**RAISANEN M.J.**

The presence of free and conjugated bufotenine in normal human urine. *Life Sci*, 1984, **34**(21):2041-5.

**RAISANEN M.J., VIRKKUNEN M., HUTTUNEN M.O., et al.**

Increased urinary excretion of bufotenin by violent offenders with paranoid symptoms and family violence. *Lancet*, 1984, **2**(8404):700-1.

**RATSCH C.**

The Dictionary of Saved and Magical Plants, 1992, p152.

**RICHARDS B.**

Toad Smoking Gains on Toad-Licking Among Drug Users. *The Wall Street Journal*, 3/7/94.

**ROBERTS B.K., ARONSOHN M.G., MOSES B.L., et al.**

*Bufo marinus* intoxication in dogs : 94 cases (1997-1998). *Scientific Reports : Retrospective Study*, JAVMA, 2000, **216**(12):1941-44.

**SANDERS-BUSH E., MAYER S.E.**

5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor agonists ant antagonists.

In : HARDMAN J.G., GOODMAN GILMAN A., LIMBIRD L.E. (EDS)

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9<sup>th</sup> edition. New York (USA) : MacGraw-Hill, 1995, 249-263.

**SANTESSON.COM.** (Page consultée le 24 juin 2000). Johan's guide to aphrodisiacs, Chan Su, a lethal aphrodisiac, [en ligne].

Adresse URL : <http://santesson.com/aphrodis/chansu.htm>

**SAURA J., NADAL E., VAN DEN BERG B., et al.**

Localization of monoamine oxydases in human peripheal tissues. *Life Sci*, 1996, **59**(16):1341-9.

**SOCIETE D'ENCOURAGEMENT A L'ELEVAGE DU CHEVAL FRANÇAIS (S.C.E.F)**

Code des courses au trot, statuts textes réglementaires et dispositions diverses. 2000, 286p.

**SPOERKE D.G.** (Page consultée le 19 Septembre 2000). Toad toxins, [en ligne].

Adresse URL : <http://akita.textfiles.com/drugs/toadtoxins.drg>

**SATNLEY S.D., SAMS R.A., HARKINS J.D., et al.**

Frequency distribution of post race urine PH from Standardbreds compared with with Thoroughbres : research and regulatory significance. *Equine vet J*, 1995, **27**(6):471-473.

**TADEKA N., IKEDA R., OHBA K., KONDO M.**

Bufotenine reconsidered as a diagnostic indicator of psychiatric disorders. *Neuroreport*, 1995, **6**(17):2378-80.

**THE LYCAEUM** (Page consultée le 9 septembre 2001). DMT from *Phalaris*, [en ligne].  
Adresse URL : <http://dmt.lycaeum.org/extract/phalaris.html>

**THE LYCAEUM** (Page consultée le 9 septembre 2001). Plants containing Entheogenic Tryptamines, [en ligne].  
Adresse URL : <http://users.lycaeum.org/~fing/hoasca/table4b.html>

**WEIL A.T., DAVIS W.**

Bufo alvarius : a potent hallucinogen of animal origin. *J Ethnopharmacol*, 1994, **41**(1-2):1-8.

**WIELAND T., KONZ W., MITTASH H.**

*Liebigs Ann Chem*, 1934, **513**:p1.

**WIELAND T., MOTZEL W.**

Über das vorkommen von bufotenine im gelben blätter pilz. *Liebigs Ann Chem*, 1953, **581**:p10.

**WIERSMA D.A., ROTH R.A.**

Clearance of 5-hydroxytryptamine by rat lung and liver : the importance of relative perfusion and intrinsic clearance. *J Pharmacol Exp Ther*, 1980, **212**(1):97-102.

Toulouse, 2001

NOM : BEYSSEN

PRENOM : Clotilde

TITRE : Etude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la bufoténine chez le cheval.

RESUME :

L'objectif de ce travail de thèse a été de fournir des données préliminaires sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la bufoténine chez le cheval.

Dans une première partie bibliographique, les facteurs d'exposition du cheval à la bufoténine ainsi que les principaux éléments relatifs à la cinétique et aux effets de la bufoténine chez l'homme ont été présentés. Une attention particulière a été portée sur la présence de bufoténine dans la canne de Provence (*Arundo donax*).

Dans une seconde partie expérimentale, le devenir et les effets de la bufoténine suite à l'ingestion de canne de Provence ou après l'administration orale ou intraveineuse de bufoténine ont été étudiés. Il ressort de cette étude que la bufoténine n'a pas été retrouvée à l'état naturel chez nos chevaux d'expérience, qu'elle se retrouve dans les urines suite à une ingestion de canne de Provence (400g) ou une administration de bufoténine (0.06 mg/kg par voie orale et 0.025 mg/kg par voie intraveineuse), que son élimination plasmatique est rapide, et qu'aucun effet pharmacologique n'a été observé chez le cheval aux doses testées (0.01 à 0.1 mg/kg).

MOTS-CLES : CHEVAL, BUFOTENINE, PHARMACOCINETIQUE, PHARMACODYNAMIQUE, ARUNDO DONAX

---

ENGLISH TITLE : Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of bufotenin in horses.

ABSTRACT :

The aim of this study was to obtain preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of bufotenin in horses.

Based on review of literature, the exposition factors to bufotenin, kinetics and effects of bufotenin in the human have been presented. A special attention was given to the presence of bufotenin in the giant reed (*Arundo donax*).

In an experimental study, the fate and effects of bufotenin after ingestion of giant reed or after oral and intravenous administration of bufotenin have been studied. This study brought out that bufotenin was not detected as an endogenous product in our experimental horses and that it was found in urines after ingestion of giant reed (400g) or after administration of bufotenin (0.06 mg/kg by oral route and 0.025 mg/kg by intravenous route). The plasmatic elimination of bufotenin is fast, and no pharmacological effects were observed in the horses at the tested dosages (0.01 to 0.1 mg/kg).

KEY WORDS : HORSE, BUFOTENIN, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, ARUNDO DONAX