

Ethnopharmacologie et aliments : Introduction au sujet et réflexions sur l'efficacité biologique

FLEURENTIN Jacques
Société Française d'Ethnopharmacologie
Institut Européen d'Écologie 1, rue des Récollets
57000 METZ, FRANCE

ABSTRACT

The ethnopharmacological approach of traditional foods lies in the continuity of works conducted by the first European Symposium of Ethnopharmacology. Methodology calls for a multi-disciplinary program starting with fieldwork carried on with laboratory evaluation and ending up with the return of results to the field level. The biological efficiency of phytomedicine is tested through a comparative study of six sedative plants. Laboratory results allow us to define the pharmacological range of activity of one species and to show the large variety of those ranges.

INTRODUCTION

Après avoir situé l'ethnopharmacologie dans le contexte scientifique, législatif et politique au niveau européen et international, le 1^{er} Colloque Européen d'Ethnopharmacologie de Metz avait surtout consacré une large place aux problèmes méthodologiques de recueil de données sur le terrain et des protocoles pharmacotoxicologiques et chimiques de laboratoire.

Depuis 1990, force est de constater que les publications internationales en Ethnopharmacologie sont en essor constant et montrent, au travers des « travaux de terrain », que la collaboration entre sciences de la vie et sciences de la nature est une réalité. Il en est de même dans le domaine de la pharmacologie des extraits végétaux.

Par contre, la coopération interdisciplinaire est faible dans deux domaines essentiels de la démarche ethnopharmacologique : l'évaluation clinique et le retour des informations du laboratoire vers le terrain. C'est pourquoi ces deux maillons fondamentaux de l'ethnopharmacologie ont fait l'objet des thèmes du 2^e Colloque Européen d'Ethnopharmacologie. Ce 2^e colloque a consacré également une large place aux aspects préventifs et curatifs de la nutrition : c'est là aussi un thème novateur, tout à fait original, qui devra avoir des perspectives nouvelles de recherche dans l'approche ethnopharmacologique des aliments traditionnels.

Médicament ne s'oppose pas à aliment, pour plusieurs raisons :

– La première est liée au fait qu'il n'y a pas de frontière absolue entre aliments et médicaments. Certaines espèces sont condimentaires et médicinales comme le romarin. D'autres

espèces, comme l'artichaut, ont des organes alimentaires (bractées) et des organes médicinaux (les feuilles). De la même manière, la frontière entre médicaments et toxiques est floue, c'est souvent un problème de doses.

– La deuxième nous révèle que dans la plupart des médecines savantes, comme la médecine arabo-persane, le premier acte médical lorsque le diagnostic est posé consiste à restaurer l'équilibre perdu par une nourriture spécifique appropriée ; le recours aux médicaments n'intervient qu'en deuxième intention ou lorsqu'un traitement d'urgence est nécessaire. La chirurgie enfin n'est préconisée qu'en cas d'échec des thérapeutiques précédentes.

– La troisième raison, qui s'inscrit également dans un contexte historique des médecines savantes, nous montre combien la qualité de l'alimentation joue un rôle déterminant dans le maintien de la santé.

Et nous commençons à découvrir que la qualité des aliments préconisés par les anciens est d'actualité, car les études épidémiologiques et écotoxicologiques récentes nous démontrent qu'un grand nombre de processus graves, comme le cancer ou l'athérome, sont probablement liés à des cofacteurs environnementaux ou nutritionnels. Et l'on découvrira, probablement demain, que la nourriture standardisée des fast-food et l'amélioration permanente des rendements et de l'aspect extérieur des fruits et légumes finiront par engendrer des carences nutritionnelles insidieuses, promotrices de pathologies graves.

D'où l'intérêt de l'approche ethnopharmacologique des médicaments et des aliments traditionnels.

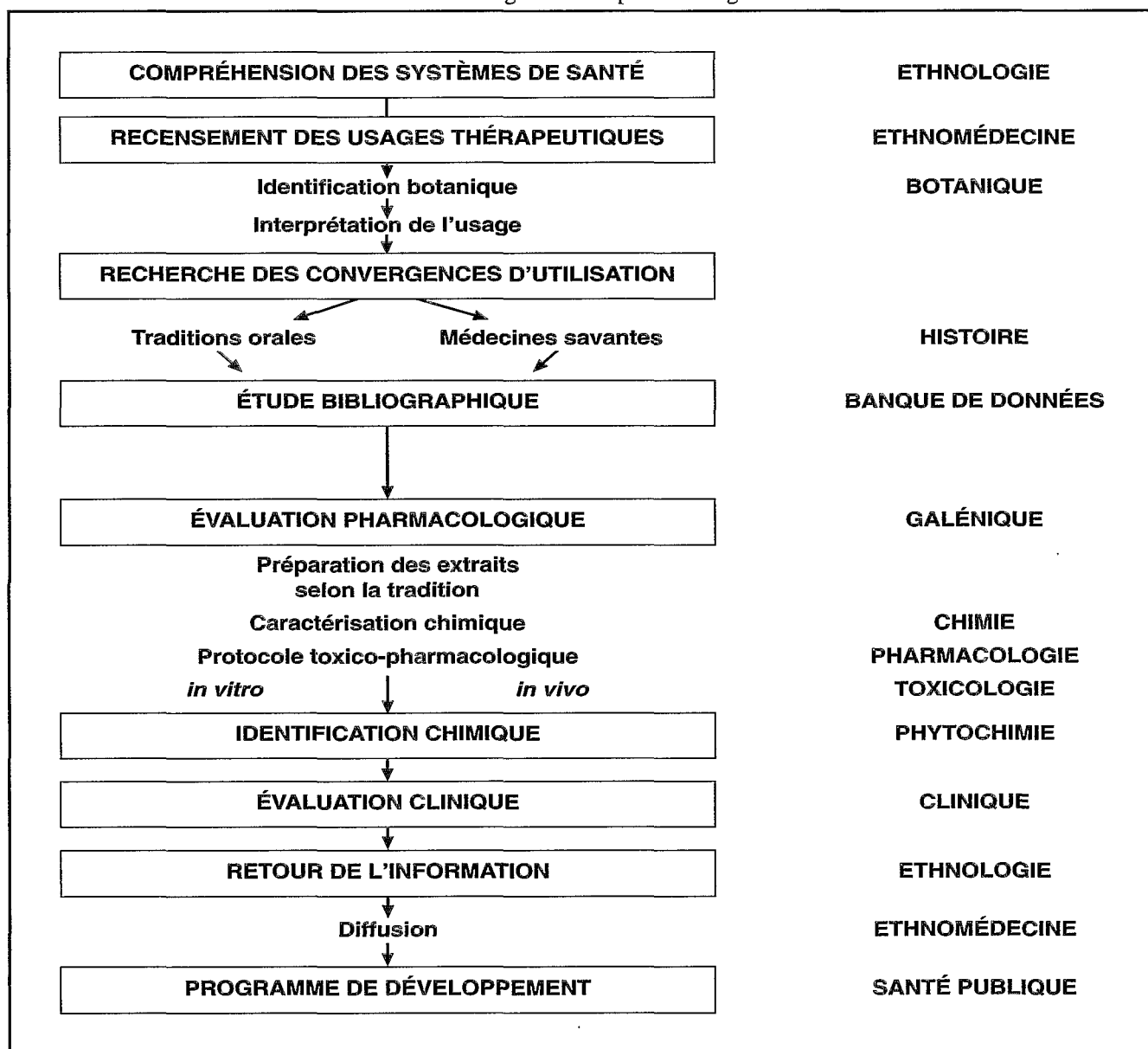
MÉTHODOLOGIE : PROGRAMME DE RECHERCHE MULTIDISCIPLINAIRE

Le travail en ethnopharmacologie se déroule en deux étapes : un travail de terrain, consistant d'une part à comprendre le système de santé traditionnel et, d'autre part à recenser les substances d'origine végétale, animale ou minérale utilisées à des fins thérapeutiques ; dans un deuxième temps, un travail de laboratoire où l'on recherche l'activité biologique, voire l'efficacité thérapeutique de ces remèdes traditionnels à l'aide d'outils scientifiques modernes (Fig. 1).

Ce sont en effet des spécialistes des sciences de l'homme comme les ethnologues, ethnomédecins, historiens, linguistes, et des spécialistes des sciences de la vie comme les botanistes, pharmaciens, pharmacologues, médecins, chimistes, cliniciens, toxicologues, galénistes qui seront amenés à collaborer ensemble. L'ethnopharmacologie tend en effet à concilier les apports des sciences de l'homme et ceux des sciences de la vie.

La première partie de la recherche en ethnopharmacologie consiste à comprendre les systèmes de santé traditionnels : c'est

Figure 1
Méthodologie en ethnopharmacologie



le travail de l'ethnologue, voire de l'ethnomédecin. A partir des informations recueillies sur le terrain, on est amené à rédiger les premiers éléments de la pharmacopée traditionnelle.

La deuxième étape va consister à rechercher les convergences d'utilisation dans les sociétés de tradition orale. Par contre, lorsque l'on travaille dans des pays où il existe une tradition écrite, comme la médecine arabo-persane, ce sont alors les historiens qui seront mis à contribution afin de rechercher dans les textes anciens la mention de l'utilisation de ces plantes médicinales.

L'étape suivante est consacrée à la mise en évidence d'une activité pharmacologique des plantes médicinales. Le pharmacologue sera en quelque sorte guidé par l'usage traditionnel. Il est par conséquent indispensable de vérifier à nouveau les paramètres classiques en pharmacologie : spécificité, sensibilité et reproductibilité de la méthode.

Enfin, la dernière étape de la recherche ethnopharmacologique, c'est le retour de l'information vers le terrain. C'est une information généreuse et gratuite qui a été donnée par des tradipraticiens, et la moindre des choses est de leur restituer les résultats de la recherche. Cette restitution peut s'effectuer en diffusant les travaux réalisés et en valorisant les résultats dans le cadre d'un programme de développement.

On comprendra ainsi, au travers de ce protocole méthodologique, l'importance des relations entre les différentes disciplines, car nul n'est ethnopharmacologue, seul un programme interdisciplinaire permettra à la recherche de progresser de manière efficace.

Mais au-delà des assemblages de techniques et des principes méthodologiques élaborés depuis quelques années seulement, tant au niveau du terrain que du laboratoire, se pose aujourd'hui le problème de l'efficacité. L'efficacité thérapeutique d'un phytomédicament traditionnel est la résultante de deux phénomènes : un aspect socioculturel et un support biologique :

- les approches historiques et ethnologiques des médecines traditionnelles nous montrent une dissociabilité des pratiques médicales et des représentations de la santé, de la maladie et des remèdes : dans son contexte culturel, l'efficacité d'une thérapeutique est aussi liée à la compréhension par le patient des causalités et des traitements apportés par le tradipraticien.
- l'évaluation biologique quant à elle va tenter de séparer le remède des pratiques et de disséquer les effets biologiques pour n'en choisir qu'un seul, qui fera l'objet d'une expérimentation chez l'animal, sur un organe isolé ou sur un système cellulaire ou subcellulaire.

Comment cette approche réductionniste peut-elle être compatible avec une approche ethnopharmacologique ? De quelle manière un test pharmacologique qui, de toute évidence, n'explore qu'une petite partie de l'effet thérapeutique, peut-il s'intégrer dans une approche ethnopharmacologique plus holistique ?

La pharmacologie nous renseignera immédiatement sur l'intérêt thérapeutique d'un phytomédicament et sur son efficacité. Elle contribuera aussi à déterminer les potentialités thérapeutiques d'une plante ; en d'autres termes à définir son spectre d'activité. Car si certaines espèces partagent des effets communs, elles se différencient toutes les unes des autres par la diversité de leurs propriétés.

Nous prendrons comme exemple quelques plantes réputées sédatives, étudiées dans notre laboratoire, comme la passiflore (*Passiflora incarnata* L.), la mélisse (*Melissa officinalis* L.), l'aubépine (*Crataegus laevigata* (Poir) De Candolle), la valériane (*Valeriana officinalis* L.), l'eschscholtzia (*Eschscholtzia californica* Cham.) et *Euphorbia hirta* L., une plante herbacée des régions tropicales communément utilisée en médecine traditionnelle.

Les indications traditionnelles de ces 6 plantes, relevées dans les médecines savantes⁷ ou dans les pratiques plus récentes^{8,9}, sont assez diversifiées mais elles ont en commun des effets sédatifs ou sont indiquées dans le traitement de l'insomnie (Tableau 1).

Ce sont ces deux indications, la nervosité et l'insomnie, qui feront l'objet d'études pharmacologiques chez l'animal. Pour cela, des extraits bien définis de ces six plantes ont été préparés puis testés. A partir de ces expériences, nous tenterons de répondre à deux interrogations : de quelle manière l'expérience pharmacologique peut-elle démontrer une activité, et comment classer les espèces en fonction des résultats obtenus ?

Tableau 1
Indications thérapeutiques traditionnelles

Espèces	Indications thérapeutiques
<i>Passiflora incarnata</i>	<u>insomnie</u> , <u>troubles nerveux</u> , hystérie, neurasthénie, épilepsie, ménopause
<i>Valeriana officinalis</i>	<u>insomnie</u> , vertige, céphalée, palpitations, épilepsie, hémoptysie, alexitérie, goutte
<i>Melissa officinalis</i>	<u>insomnie</u> , <u>chagrin et mélancolie</u> , coliques, douleurs stomacales, carminative, céphalée, dysménorrhée
<i>Eschscholtzia californica</i>	<u>calmant</u> , <u>somnifère</u> , coliques, maux de dents, lactation
<i>Crataegus laevigata</i>	<u>insomnie</u> , <u>irritation</u> , éréthisme cardiaque, hémorragie, ménopause, pleurésie, goutte, métorrhagies
<i>Euphorbia hirta</i>	<u>sédatif</u> , dysenterie, diarrhée, parasitose, antipyrétique, asthme, anti-inflammatoire

QUANTIFICATION DE L'ACTIVITÉ

Pour mettre en évidence ces propriétés, la première évaluation pharmacologique va se limiter à rechercher l'existence d'effet sédatif et inducteur du sommeil chez la souris. Cette étude des relations doses/effets comparée à celle d'un produit de référence nous permet de quantifier l'activité.

La recherche d'un effet sédatif s'effectue chez la souris. Elle reçoit les extraits végétaux à tester et est introduite de force dans un environnement non familier : un escalier éclairé (test de l'escalier). On mesure alors l'activité comportementale de la souris, c'est-à-dire le nombre de marches montées et de redressements effectués. Les substances sédatives réduisent les paramètres comportementaux.

Ainsi, un extrait hydro-alcoolique préparé à partir de parties aériennes fraîches de mélisse montre des effets sédatifs chez la souris, en réduisant le nombre de marches montées et de redressements dans le test de l'escalier aux doses de 3 à 800 mg/kg, avec un effet maximum à 25 mg/kg¹⁰. Les doses sont exprimées en mg de plante sèche. La relation dose/effet n'est pas linéaire : l'activité sédativante croît jusqu'à la dose de 25 mg/kg, puis diminue lorsque l'on augmente les doses (Fig. 2).

ÉVALUATION PAR RAPPORT A UN PRODUIT DE RÉFÉRENCE

Le test de l'escalier est un test anxiogène, permettant de révéler les propriétés désinhibitrices des anxiolytiques : les souris, stressées par leur introduction forcée dans l'escalier expérimental, ont une activité comportementale réduite ; lorsque l'on administre un extrait aqueux de parties aériennes sèches d'*Eschscholzia*, on observe à faible dose une augmentation du nombre de marches

montées et de redressements (effet anxiolytique) et, à forte dose une diminution de ces paramètres (effet sédatif)¹¹.

Si l'on compare le profil pharmacologique d'*Eschscholzia* à celui d'une benzodiazépine de référence, le chlorazépate, on remarquera la similitude des relations doses/effets (Fig. 3). L'activité pharmacologique d'un extrait s'affirme au travers de l'étude des relations doses/effets et par comparaison avec un produit de référence.

LA PUISSANCE ET L'EFFICACITÉ

Quant à l'évaluation des substances inductrices du sommeil, on aura recours à une administration de pentobarbital à une dose infrahypnotique, n'induisant pas le sommeil de la souris. On évalue alors les substances qui induisent le sommeil chez l'animal et on quantifie le temps d'endormissement, ainsi que le temps de sommeil et le pourcentage de souris endormies par lot.

Testés sur un même modèle pharmacologique et dans des conditions expérimentales soigneusement identiques, les extraits

Figure 2

Effet de la mélisse (SIPF) chez la souris sur les redressements et les marches montées dans le test de l'escalier

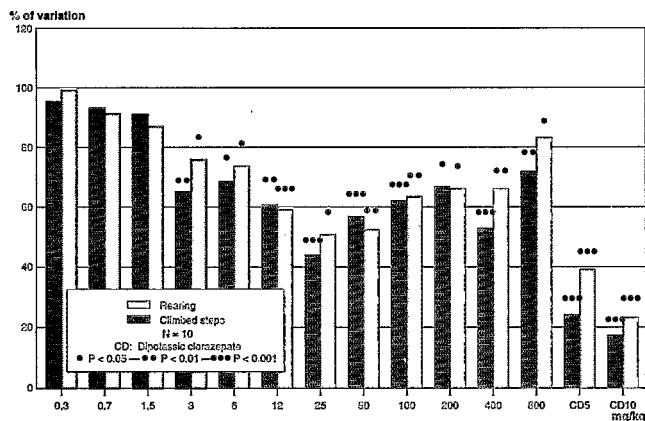
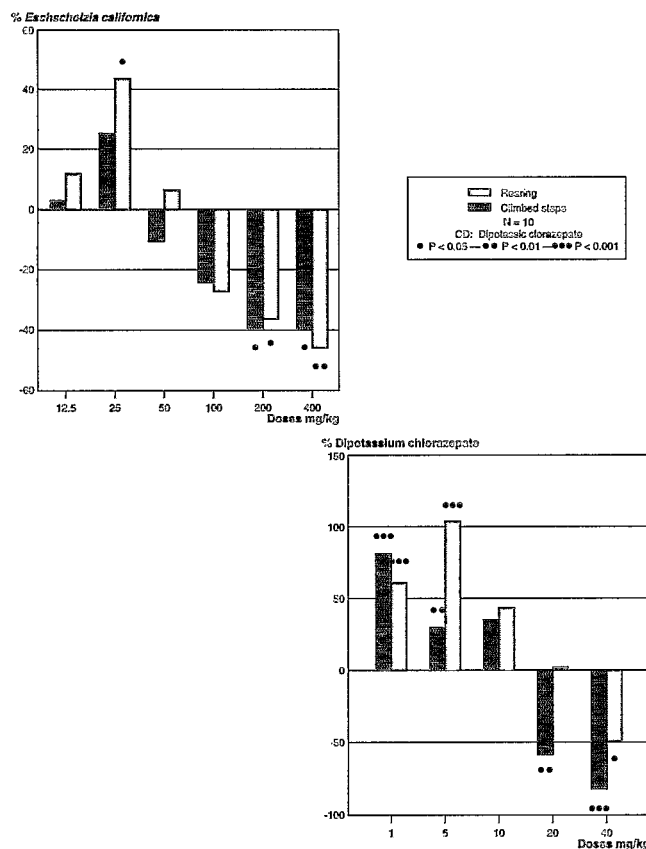


Figure 3

Effet d'*Eschscholzia* et du chlorazépate sur les redressements et les marches montées dans le test de l'escalier chez la souris



végétaux peuvent être comparés entre eux : on détermine alors la puissance et l'efficacité de chacune des espèces.

Dans l'induction du sommeil et dans le test de l'escalier, la plus efficace est l'*Euphorbia hirta*¹² car c'est le seul extrait qui endort tous les animaux et réduit de plus de 50 % le nombre de marches montées. Par contre, la mélisse est la plus puissante car c'est l'extrait qui réduit le nombre de marches montées et induit significativement le sommeil à la plus faible dose (Fig. 4 et 5). En effet, la mélisse induit le sommeil chez 70 % des souris traitées dès la dose de 3 mg/kg, alors qu'il faut 5 mg de chlorazépate (produit pur) pour obtenir 60 % d'endormissement et des doses comprises entre 50 et 800 mg/kg d'espèce végétale pour des résultats voisins : c'est la plus puissante. Par contre, *Euphorbia hirta* est la seule espèce à provoquer le sommeil de tous les animaux, c'est la plus efficace. D'où l'intérêt de prendre en considération non seulement l'efficacité mais aussi la puissance, qui tient compte de la dose.

Si ce test démontre que les extraits de ces 6 plantes sont sédatifs et inducteurs de sommeil, et confirme les indications de la tradition, rien ne nous permet toutefois d'affirmer que d'autres préparations, réalisées à partir de ces mêmes plantes mais avec des solvants d'extraction différents, soient actives.

LE SPECTRE D'ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE

L'extrait végétal étant une entité complexe formée de plusieurs dizaines de molécules, le pharmacologue ne se limitera pas à évaluer une seule de ses activités pharmacologiques ; au contraire, il tentera d'établir le spectre d'activité de l'extrait et d'expliquer si possible le mécanisme d'action.

Nous avons ainsi établi le profil pharmacologique d'*Eschscholzia californica*. L'extrait aqueux possède des propriétés anxiolytiques à faible dose (25 mg/kg) et sédatives à plus forte dose (200 mg/kg), ainsi que des effets inducteurs du sommeil et analgésiques mineurs. Par contre, aucune activité antidépressive n'a été mise en évidence¹³.

Les effets sédatifs ne sont pas liés à un effet neuroleptique, antihistaminique ou analgésique majeur ; par contre, ils s'apparentent plus à celui du mode d'action des benzodiazépines. En effet, le blocage des sites récepteurs aux benzodiazépines par le Flumazénil rend inefficace l'extrait d'*Eschscholzia*. Ces sites récepteurs seraient donc impliqués dans le mécanisme d'action ; par contre, aucune activité anticonvulsive n'a été mise en évidence (Tableau 2).

Ces travaux ont confirmé les activités analgésique et sédatrice traditionnelles. On remarque ainsi qu'un extrait végétal possède un spectre d'activité et une personnalité qui lui est propre.

Pour chacune des 6 espèces précédemment citées, on pourrait, à partir des propriétés pharmacologiques démontrées, élaborer un spectre d'activité pharmacologique et l'on s'apercevrait alors que chaque spectre diffère d'un autre (Tableau 3).

Si, comme le montre la Figure 6, les 6 espèces ont toutes des effets sédatifs confirmés dans des tests comportementaux, chacune a une spécificité qui lui est propre : la passiflore est antispasmodique, comme la mélisse qui est aussi un analgésique mineur, comme l'*Eschscholzia* qui est anxiolytique, comme *Euphorbia hirta* qui possède également des propriétés analgésiques majeures et anti-inflammatoires. La valériane

Figure 4

Induction du sommeil chez la souris après prétraitement avec le pentobarbital après administration d'*Euphorbia hirta*, d'*Eschscholzia*, de *Melissa*, de *Passiflora*, de *Valeriana* et du chlorazépate

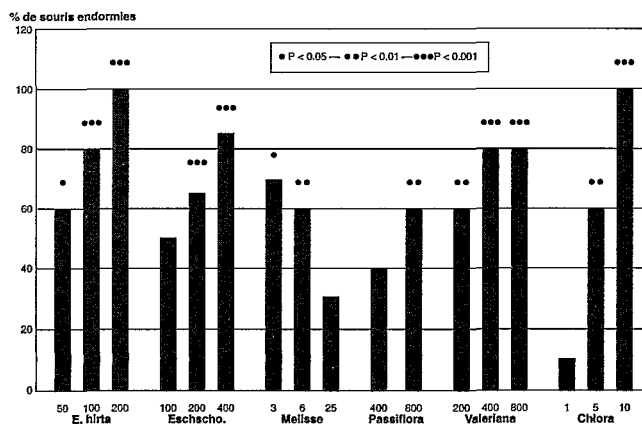
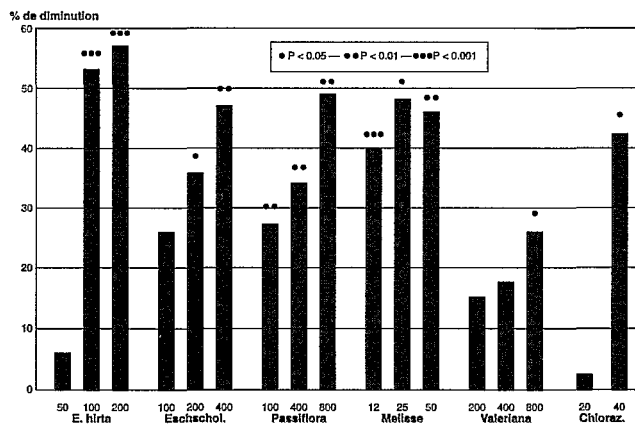


Figure 5

Marches montées de souris dans le test de l'escalier après administration d'*Euphorbia hirta*, d'*Eschscholzia*, de *Melissa*, de *Passiflora*, de *Valeriana* et du chlorazépate



est aussi antispasmodique, alors que l'aubépine est un cardio-régulateur et réduit la tension.

Ce schéma n'est aussi qu'une vue de l'esprit car chacune de ces propriétés n'est pas directement liée à la plante, mais à la façon dont on a préparé le médicament, c'est-à-dire l'extrait végétal parfaitement défini. Par exemple, c'est l'huile essentielle de la mélisse qui est antispasmodique et par contre c'est l'extrait hydro-alcoolique de plante fraîche qui est sédatif. Et chacune de ces six espèces sédatives est différente d'une autre par son mode d'action complexe.

On comprend aussi pourquoi, dans la tradition, on relève tant d'indications thérapeutiques (Tableau 1) qui souvent déroutent le pharmacologue : les effets pharmacologiques variés sont modifiés ou révélés en fonction de la partie de la plante utilisée et de la période de récolte, du solvant d'extraction, de la dose, de la voie d'administration et de la posologie, des facteurs socioculturels et des pratiques thérapeutiques.

Une plante médicinale n'est pas une entité pharmacologique ; c'est l'extrait parfaitement défini et sa posologie qui garantiront son efficacité dans une activité précise.

La composition chimique de ces plantes est assez bien connue (Tableau 4) et certaines espèces comme la passiflore et l'aubépine renferment quelques flavonoïdes identiques (shaftoside, orientine, vitexine) ; mais il n'est pas démontré que ces flavonoïdes sont les principes actifs de ces espèces. Il en est de même pour les alcaloïdes bien identifiés de l'*Eschscholzia* ou de la passiflore, qui ne semblent pas impliqués dans l'effet sédatif lorsqu'ils sont administrés seuls.

Tableau 2
Activité pharmacologique d'un extrait d'*Eschscholzia californica*

Tests pharmacologiques	Résultats	Interprétation
tests comportementaux	+	sédatif dès 200 mg/kg anxiolytique dès 25mg/kg
induction du sommeil	+	pentobarbital dès 100 mg/kg
effet cataleptique	-	pas d'effet neuroleptique
toxicité de groupe	-	pas d'effet neuroleptique
effet antiréserpine	-	pas d'effet antidépresseur
effet anticholinergique	-	pas d'effet antidépresseur
intestin de rat isolé :	-	pas d'effet antihistaminique
récepteurs histaminergiques		
rotarod test	-	pas d'effet myorelaxant
test de la traction		
antagonisme par le flumazenil de l'activité sédatif	+	les récepteurs aux benzodiazépines seraient impliqués

Figure 6
Profil pharmacologique des plantes sédatives

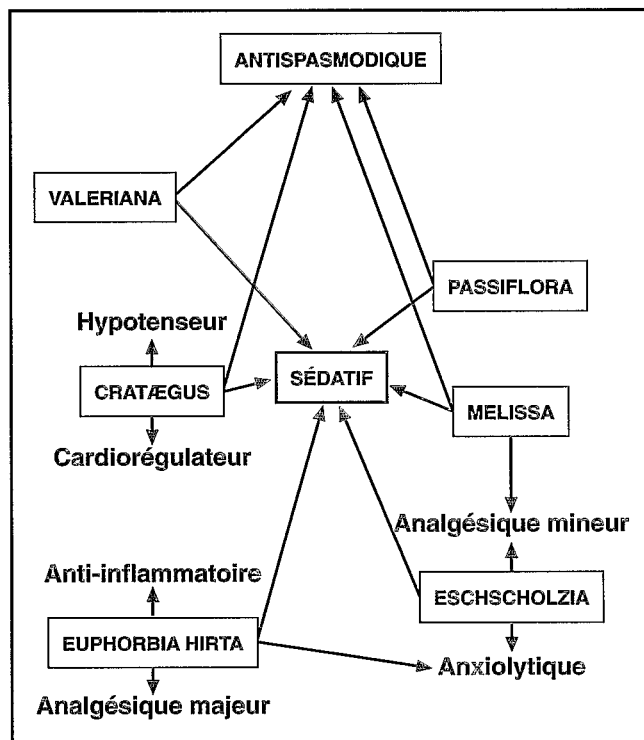


Tableau 3
Propriétés pharmacologiques

Espèces	Effets
<i>Passiflora incarnata</i>	Extrait aqueux : sédatif - inducteur du sommeil Extrait éthanolique : anxiolytique - spasmolytique musculotrope
<i>Melissa officinalis</i>	Extrait éthanolique : sédatif - inducteur du sommeil - analgésique mineur Huile essentielle : spasmolytique neurotrope
<i>Crataegus levigata</i>	Extrait aqueux : sédatif Extrait éthanolique : spasmolytique - anti-arythmique - cardio-régulateur - coronarodilatateur
<i>Eschscholzia californica</i>	Extrait aqueux ou hydro-alcoolique : sédatif - anxiolytique - inducteur du sommeil - analgésique mineur
<i>Euphorbia hirta</i>	Extrait aqueux : sédatif - anxiolytique - inducteur du sommeil - analgésique majeur - anti-inflammatoire - antipyrétique
<i>Valeriana officinalis</i>	sédatif - inducteur du sommeil - spasmolytique

Tableau 4
Composants principaux

Espèce	Composition chimique
<i>Passiflora incarnata</i>	Flavonoïdes : shaftoside, isovitexine, iso-orientine. Alcaloïdes indoliques : harmone, harmol, harmine
<i>Melissa officinalis</i>	Flavonoïdes : quercitroside, rhamnocitrine, der. apigénol Acide phénol : acide rosmarinique Huile essentielle : citrals, citronellal
<i>Crataegus laevigata</i>	Flavonoïdes : hypéroside, shaftoside, vitexine, orientine, proanthocyanidols
<i>Valeriana officinalis</i>	Sesquiterpènes : acide valérénique, valérénone... Iridoiïdes : valépotriates (et aldéhydes : baldrinal)
<i>Eschscholzia californica</i>	Alcaloïdes : pavine, protopine, aporphine, benzophénanthridine
<i>Euphorbia hirta</i>	Triterpènes : bêta-amyrine, lupéol Polyphénols Stérols : bêtasitostérol

Plusieurs substances isolées de la valériane, les valépotriates, la valéranone et l'acide valérénique ont successivement montré des effets sédatifs chez l'animal, mais aucune de ces substances isolées ne présente les effets sédatifs de l'extrait.

Pourtant ces plantes, présentées sous forme de médicaments, sont très largement utilisées en thérapeutique et nous ne connaissons ni les principes actifs, ni les mécanismes d'action. En fait, ce sont probablement plusieurs molécules qui interagissent pour conférer à l'extrait une activité et il est fort probable que ce sont plusieurs groupes distincts de molécules qui induisent la grande diversité des effets biologiques observés.

On comprendra ainsi toute la puissance de la thérapeutique par les plantes et de leur efficacité pharmacologique, mais aussi la quantité de travail qu'il reste à faire car bien peu d'espèces végétales ont fait l'objet d'études pharmacologiques approfondies et couplées à des études chimiques.

RÉFÉRENCES

- DOS SANTOS J., FLEURENTIN J., 1991, L'Ethnopharmacologie : un nouvel espace scientifique. Sources, Méthodes, Objectifs, in *Encyclopédie des Médecines Naturelles*, Tome 1, Phytothérapie, Aromathérapie, Paris, Éd. Techniques, 28.
- FLEURENTIN J., CABALION P., MAZARS G., DOS SANTOS J., YOUNOS C., 1991, *Ethnopharmacologie : Sources, Méthodes, Objectifs*, Éd. ORSTOM et Société Française d'Ethnopharmacologie, Paris - Metz, 493 p.
- DOS SANTOS J., FLEURENTIN J., 1991, L'Ethnopharmacologie : une approche pluridisciplinaire, in : Fleurentin J. et Coll., *Ethnopharmacologie : sources, méthodes, objectifs*, Paris - Metz, Éd. ORSTOM et Société Française d'Ethnopharmacologie, 26-39.
- MORTIER F., 1991, Préparation des extraits destinés à l'évaluation pharmacologique, in : Fleurentin J. et Coll., *Ethnopharmacologie : sources, méthodes, objectifs*, Paris - Metz, Éd. ORSTOM et Société Française d'Ethnopharmacologie, 199-209.
- FLEURENTIN J., 1990, Savoir populaire : approche pharmacologique et validation, in : Recensement du savoir traditionnel, recherche et valorisation des plantes médicinales de la Caraïbe, Journées d'Ethnopharmacologie, 16-19 avril 1989, Martinique, 4-20.
- POUSSET J.L., 1992, Plantes médicinales africaines, Tome 2, Possibilités de développement, Paris, ACCT-Ellipses, 159 p.
- IBN EL BEITHAR, 1877- 1883, Traité des Simples, traduit par LECLERC L., Paris, Éd. Imprimerie Nationale, 1, 478, 2, 492, 3, 483.
- LECLERC H., 1973, Précis de Phytothérapie, Paris, Éd. Masson, 294 p.
- FOURNIER P., 1948, Le Livre des plantes médicinales et vénéneuses de France. 1500 espèces par le texte et par l'image d'après l'ensemble de nos connaissances actuelles, Encyclopédie Biologique, Vol. XXXI, Paris, Éd. Paul Lechevalier, 504 p.
- SOULIMANI R., FLEURENTIN J., MORTIER F., MISSLIN R., DERRIEU G., PELT J.M., 1991, Neurotropic action of hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* L. in mice, *Planta Medica*, 57, 2, 105-110.
- ROLLAND A., FLEURENTIN J., LANHERS M.C., YOUNOS C., MISSLIN R., MORTIER F., PELT J.M., 1991, Behavioral effects of an american traditional plant : *Eschscholzia californica* Cham. (Papaveraceae) : sedative and anxiolytic properties., *Planta Medica*, 57, 3, 212-217.
- LANHERS M.C., FLEURENTIN J., CABALION P., ROLLAND A., DORFMAN P., MISSLIN R., PELT J.M., 1990, Behavioral effects of *Euphorbia hirta* L.: sedative and anxiolytic properties, *Journal of Ethnopharmacology*, 29, 189-198.
- ROLLAND A., 1988, Étude pharmacologique et contribution à l'étude botanique et chimique d'*Eschscholzia californica* Cham., Thèse de Doctorat de l'Université de Metz, Mention Pharmacognosie, 441 p.