

Ciguës : grande ciguë, ciguë vireuse Œnanthe safranée

Ces trois plantes sont traitées ensemble : bien qu'appartenant à trois genres différents d'*Apiaceae*, elles sont proches soit par leur appellation vernaculaire (grande ciguë, ciguë vireuse), soit par leur composition chimique (ciguë vireuse [*Cicuta* spp.]^a, œnanthe safranée).

1. Grande ciguë : *Conium maculatum* L., Apiaceae

1.1 Revues de la littérature

Deux revues générales sont parues depuis peu. La première, publiée en 2017, couvre l'aspect botanique de la plante, ses **alcaloïdes** (**coniine** et autres)^b, leur distribution, leur biosynthèse aussi bien que leur pharmacologie et leur toxicité ou encore la question de la mort de Socrate (161 références)^c [1]. La seconde, parue en 2019, aborde surtout la toxicité (incidence, pathophysiologie, diagnostic, prise en charge, ...) [2]. Ce sont, semble-t-il, les seuls textes de portée générale parus dans une publication de large diffusion^d depuis la revue de Reynolds (2005) [3] qui était principalement centrée sur l'aspect phytochimique.

1.2 Principaux cas d'intoxication chez l'Homme décrits au cours de la dernière décennie

Pas moins de douze cas d'intoxication par cette plante (adultes et enfants) ont été publiés depuis 2007. Leurs causes sont on ne peut plus classiques : confusion des **feuilles** avec celles d'une espèce alimentaire, ou d'une plante parée de vertus thérapeutiques ; tentative de suicide. Chez le très jeune enfant, la cause est toujours accidentelle : consommation de feuilles cueillies au bord d'une route par la sœur d'un enfant de deux ans [4], ou dans un parc urbain par un enfant de

^a Il est parfois difficile de savoir quelle *Cicuta* est impliquée. Les auteurs des binômes sont très rarement cités et les synonymies nombreuses toujours ignorées...

^b Un nouvel alcaloïde volatil a été identifié en 2012 dans les **fruits** : la conmaculatine, une 2-pentylpipéridine, cf. : Radulovic N, Dordevic N, Denic M, Pinheiro MM, Fernandes PD, Boylan F. A novel toxic alkaloid from poison hemlock (*Conium maculatum* L., *Apiaceae*): identification, synthesis and antinociceptive activity. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(2):274-279. [PubMed](#).

^c La cause de la mort de Socrate fait toujours débat. Pour des approches non strictement pharmacologiques, voir, entre autres : Dayan AD. *What killed Socrates? Toxicological considerations and questions.* *Postgrad Med J.* 2009;85(999):34-7 ([PubMed](#)) ainsi que Birchler Emery, P. *La condamnation à mort de Socrate : la ciguë, vraiment ?* Université de Genève, [cours public](#), 27 novembre 2012, 9 p., en ligne.

^d Une courte revue a été publiée en 2016 dans un périodique mal connu en Europe : Al-Snafi, AE. Pharmacology and toxicology of *Conium maculatum* - A review, [The Pharmaceutical and Chemical Journal.](#) 2016;3(2): 136-142.

quatre ans [5] : outre une faiblesse ou des contractions musculaires des jambes, une dépression respiratoire a nécessité l'intubation des victimes (évolution rapidement favorable).

- Identification erronée d'une plante alimentaire. La grande ciguë a été confondue avec du persil [6, 7], du céleri sauvage [8] ou du fenouil. Dans ce dernier cas les symptômes sont apparus quelques minutes après l'ingestion de plante crue : nausées, troubles de l'accommodation, crampes dans les jambes et le cou, etc. Les symptômes consécutifs à l'ingestion de la même plante cuite par un autre sujet ont été moins marqués (mais les quantités consommées par les deux patients concernés ne sont pas précisées ; les deux ont récupéré en moins de 72 heures après, entre autres, administration de charbon actif [9]). Dans le cas de la consommation de « céleri » l'un des sujets, somnolent, a fait un arrêt respiratoire avant de récupérer assez rapidement.
- C'est après avoir vu une émission télévisée sur la médecine par les plantes qu'un agriculteur décida de récolter une immortelle des sables (*Helichrysum arenarium* [L.] Moench, *Asteraceae*) pour soulager son mal de gorge. Trente minutes après en avoir pris deux pincées il fut pris de céphalées, d'essoufflement et d'une faiblesse généralisée débutant par les jambes. Intubé inconscient et traité par l'atropine le patient a récupéré. " L'immortelle " fut identifiée comme étant de la grande ciguë [10].
- Comme pour d'autres végétaux connus de tous pour leur forte toxicité, la grande ciguë est occasionnellement utilisée comme un moyen de suicide. Dans un cas récent, la coniine a été formellement identifiée par GC/MS (à côté d'amitriptyline et de diazépam). Le patient, initialement comateux, aréflexique et tétraparésique, a pu être extubé après 14 jours sous ventilation assistée [11]. En 2017 un cas — unique — d'utilisation de ciguë par voie intraveineuse a été rapporté : arrêt cardio-respiratoire, faiblesse musculaire prolongée et encéphalopathie ont caractérisé l'intoxication [12].

L'apparition des symptômes est toujours très rapide. Faiblesse musculaire (due à la stimulation des récepteurs nicotiques) et détresse respiratoire sont constants et l'intubation presque toujours nécessaire.

1.3 Intoxications chez l'animal

En **Bulgarie**, il a été fait état de l'intoxication de 38 veaux (3 décès). La responsabilité de la grande ciguë a été envisagée, mais sur la seule base de critères hématologiques, biochimiques et cliniques (tachycardie, hyperthermie, dyspnée, ataxie, crampes, etc.) ; les auteurs n'évoquent pas l'analyse du contenu ruminal [13]. En **Australie**, c'est également à la grande ciguë qu'ont été attribuées deux morts subites de vaches (là encore sans preuve formelle) [14]. D'autres intoxications de bovins ont été rapportées en **Amérique du Nord** [15].

La grande ciguë, comme les tabacs et de nombreuses espèces de lupins, provoque, lorsqu'elle est ingérée à des périodes précises par les femelles gestantes de différentes espèces animales, des malformations congénitales : arthrogrypose, scoliose, cyphose, lordose, etc. (pour une revue, voir Green *et al.*, 2012 [16]).

Les cas de malformations congénitales chez le bétail publiés depuis 10 ans semblent particulièrement rares : **Argentine** [17], **Bulgarie** [18].

• Il ne semble pas qu'il y ait eu de décès (publié) consécutif à la consommation de grande ciguë depuis celui enregistré en Turquie en 2006 (Ferah *et al.*, *Resuscitation*, 70(2):337).

1.4 Données pharmaco-toxicologiques

Les contractures multiples congénitales des nouveaux-nés sont attribuées à la réduction des mouvements fœtaux consécutive à la liaison, à l'activation, puis à la désensibilisation des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (nAChR) des muscles du fœtus [†]. Il a été possible d'évaluer *in vitro* l'action des différents alcaloïdes (pipéridines, quinolizidines) sur les récepteurs nAChR en utilisant une lignée cellulaire de [rhabdomyosarcome](#) humain, les cellules TE-671 [19]. La séparation des énantiomères de laconiine par cristallisation de [mandélates](#) a permis l'évaluation de leur activité agoniste sur les récepteurs nAChR *in vitro* (cellules TE-671) ainsi que de leur toxicité *in vivo* (Souris, voie IV). Les DL₅₀ de la (-)-coniine, de la (±)-coniine et de la (+)-coniine sont respectivement de 7,0 - 7,7 et 12,1 mg/kg [20].

La synthèse de la γ -conicéine et l'obtention des énantiomères de la *N*-méthylconiine ont permis de montrer que la première est de loin le composé le plus actif sur les récepteurs nAChR : EC₅₀ = 1,3 μ M, alors que les EC₅₀ de la (-)-*N*-méthylconiine et de la (-)-coniine sont respectivement de 105 μ M et de 117 μ M. La toxicité (DL₅₀, Souris, IV) de cette γ -conicéine est également la plus élevée : 4,4 mg/kg ; (-)-*N*-méthylconiine, (±)-*N*-méthylconiine et (+)-*N*-méthylconiine sont moins toxiques : 16,1, 17,8 et 19,2 mg/kg [21].

La (-)-coniine — agoniste huit fois plus puissant *in vitro* que son énantiomère — est, logiquement, plus efficace que ce dernier pour réduire les mouvements du fœtus chez la chèvre gestante [22]. Il faut toutefois noter que, avec d'autres pipéridines ([anabasine](#) et homologues), on a constaté les limites du modèle : l'expérimentation *in vivo* ne confirme pas toujours les données recueillies *in vitro* [23] (incidence d'autres facteurs).

1.5 Coturnisme

Le coturnisme est une intoxication marquée par des douleurs musculaires et une [rhabdomyolyse](#) attestée, entre autres, par une myoglobulinurie et une élévation de la CPK et des transaminases sériques. Bien connu dans l'est du bassin méditerranéen, cet empoisonnement est lié à l'ingestion, à certaines saisons, de cailles migratrices. Dès l'Antiquité, la toxicité de ces oiseaux a été attribuée à leur consommation de graines vénéneuses (Pline), identifiées par Galien à celles de l'hellébore (*cf.* Amigues, pp. 100 *sqq.* [24]). Les auteurs modernes pensent plutôt qu'il s'agit des graines de la grande ciguë, en particulier Rizzi *et al.* qui ont affirmé avoir détecté laconiine (par CCM...) dans l'urine et le sérum des intoxiqués. Depuis lors (1989), aucune confirmation rigoureuse n'a été apportée à cette hypothèse dont la vraisemblance est douteuse (voir Bruneton, 3^e éd., 2005). D'autres plantes ont pu être exclues (*ex.* : *Galeopsis ladanum* L., *Lamiaceae* [25]) et une sensibilité individuelle (prédisposition génétique ?) est envisagée.

Les cas de coturnisme signalés depuis la série publiée par Rizzi *et al.* en 1989 (complétée en 1991 ^g) semblent peu fréquents : une « épidémie » espagnole à la fin du siècle dernier et quatre cas décrits

[†] Sur les interactions entre les alcaloïdes (pipéridines, nicotine, quinolizidines, amines diterpéniques) et les différentes sous-classes de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine voir entre autres : Green BT, Welch KD, Panter KE, Lee ST. Plant toxins that affect nicotinic acetylcholine receptors : a review. *Chem Res Toxicol.* 2013;26(8):1129-1138. [PubMed](#).

^g Cette série de 17 cas observée entre 1972 et 1990 a été récemment résumée par l'un des co-auteurs des textes de 1989 et 1991 dans une publication générale sur le coturnisme : Basile C. Rabbomiolisi : hai preso in considerazione l'intossicazione alimentare da quagli ? *G Ital Nefrol.* 2020;37(2, 6), en ligne, 7 pages. (Pour mémoire, le travail de Rizzi *et al.* a été publié dans : *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(12):939-943. [PubMed](#)).

en **Grèce** continentale en 2004 et 2006 ; un cas constaté en Crète en 2008 [26] ; cinq cas publiés en 2011 : quatre en **Turquie** [27] et un en **Italie** [28] ; enfin, toujours en Turquie, un cas décrit en 2014 [29] et deux en 2016 [30]. Aucun de ces récents rapports ne fait état d'une quelconque tentative d'identification des alcaloïdes de la grande ciguë dans le sérum ou l'urine des intoxiqués.

2. Ciguë vireuse et œnanthe safranée

Une revue de la littérature traitant de ces deux espèces a été publiée en 2009 [31].

2.1 Ciguë vireuse (*Cicuta virosa* L.) et autres espèces du genre *Cicuta*, *Apiaceae*

Au cours de la dernière décennie, les cas publiés ont été peu nombreux ; ils ont surtout concerné les espèces nord-américaines du genre *Cicuta* (principalement *C. maculata*)

- **Chez l'humain :**
 - deux campeurs ayant consommé de supposées « carottes sauvages^h » ont été intoxiqués dans l'Orégon (**USA**). Les symptômes ont été limités : vomissements, confusion, et pour l'un des deux, un seul épisode convulsif [32] ;
 - dans le Maine (**USA**), c'est un pêcheur à la mouche qui a été intoxiqué par *Cicuta maculata* L. : pensant qu'il s'agissait de valériane, il en avait déterré les racines pour s'en faire une tisane. Pris de convulsions et traité initialement pour une possible encéphalite virale, il a développé une rhabdomyolyse, puis son état s'est amélioré en quelques jours et il a pu expliquer la cause de l'accident [33] ;
 - en **Suède**, en 2015, le centre anti-poison de Stockholm a reçu des familles en vacances qui avaient décidé de préparer une bouillie de racines de roseau après avoir lu (sur l'Internet...) que ceux-ci constituaient un « aliment de famine ». Deux membres du groupe ont présenté des convulsions, résolues par la prise de diazépam. Un cas de **rhabdomyolyse** a dû être hospitalisé. Le « roseau » était une ciguë : la cicutoxine a été identifiée dans la bouillie [34].
- **Chez l'animal :**
 - on a attribué la mort de neuf vaches dans l'Utah (**USA**) à la consommation des graines immatures de *Cicuta maculata* L. Celles-ci se sont révélées particulièrement riches en cicutols, mais pauvres en **cicutoxine** [35]. Par la suite, il a été confirmé que les parties souterraines de la plante sont beaucoup plus riches en polyynes (la cicutoxine y est prédominante) que les graines et, surtout, les tiges et les feuilles [36] ;
 - une publication japonaise (résumé en anglais) a rapporté la mort en 48 heures, après des épisodes convulsifs, de quatre petits chevaux (cicutoxine identifiée *post-mortem* dans l'estomac par GC-MS) [37] ;
 - en 2020, la toxicité des parties souterraines séchées de *Cicuta douglasii* (DC.) J.M. Coult. & Rose a fait l'objet d'une évaluation expérimentale chez des chèvres : 0,25 g/kg de masse corporelle peuvent tuer un animal, soit 1 ou 2 tubercules frais (contre 10 g/kg de masse corporelle pour les parties aériennes séchées) [38].

^h Ces carottes sont bien entendu atoxiques ! Notons toutefois que chez certains individus la racine de carotte peut être à l'origine d'une dermatite allergique : Kawai M, Tamagawa-Mineoka R, Hagura A, Masuda K, Katoh N. Allergic contact dermatitis due to carrots. J Dermatol. 2014;41(8):753-754 (et réf. citées). [PubMed](#).

2.2 Œnanthe safranée : *Œnanthe crocata* L., *Apiaceae*

Aucun épisode toxique ne semble avoir fait l'objet d'une publication détaillée depuis celle, en 2008, de l'intoxication sans conséquence grave d'un enfant de onze ans qui, là encore, avait cru consommer une carotte sauvage [39] (sommolence, confusion, diarrhée, élévation modérée et transitoire de la CPK).

2.3 Mécanisme d'action des polyynes des *Cicuta* et de l'œnanthe

In vitro, il a été établi que les polyynes toxiques en C17 de ces *Apiaceae* interagissent avec les récepteurs au GABA-A de neurones de l'hippocampe en cultureⁱ. Cette interaction est complexe, multiple, aussi bien pour l'œnanthotoxine que pour ses dérivés [40] ; l'effet inhibiteur est corrélé à la polarité [41]. Une action antagoniste sur ces mêmes récepteurs a aussi été mise en évidence pour la cicutoxine (extrait aqueux de *C. douglasii*) [42]. Les synthèses totales de la cicutoxine et du virol A publiées à partir de 2009 ouvrent la voie à une étude fine des interactions polyynes/récepteurs et des relations structure-activité dans la série [43]. La synthèse totale de l'œnanthotoxine et d'analogues cytotoxiques a été publiée en 2015 [44].

3. Références

- Hotti H, Rischer H. The killer of Socrates: Coniine and related alkaloids in the plant kingdom. *Molecules*. 2017;22(11):1962 (en ligne, 23 pages).
- Karakasi MV, Tologkos S, Papadatou V, Raikos N, Lambropoulou M, Pavlidis P. *Conium maculatum* intoxication: Literature review and case report on hemlock poisoning. *Forensic Sci Rev*. 2019;31(1):23-36. [PubMed](#).
- Reynolds T. Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloes. *Phytochemistry*. 2005;66(12):1399-1406. [PubMed](#).
- West PL, Horowitz BZ, Montanaro MT, Lindsay JN. Poison hemlock-induced respiratory failure in a toddler. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(11):761-763. [PubMed](#).
- Sanfteleben J, Plasencia A. The ails of Socrates in modern day America. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(6):580 ([NACCT Abstracts](#), n° 196).
- Konca C, Kahramaner Z, Bosnak M, Kocamaz H. Hemlock (*Conium maculatum*) poisoning in a child. *Turk J Emerg Med*. 2016;14(1):34-36.
- Kulaksiz F, Erenler AK, Ozden H, Ay MO, Yasti AC. Hemlock poisoning in emergent patients. *Glob J Rare Dis*. 2016;1(1):4-6.
- Chen HY, Horng H, Rowley F, Smollin C. Rapid respiratory arrest after ingestion of poison hemlock mistaken for wild celery. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(2):155-156. [PubMed](#).
- Colombo ML, Marangon K, Locatelli C, Giacche M, Zulli R, Restani P. Hemlock poisoning due to plant misidentification. *J Pharm Sci Res*. 2009;1:43-47.
- Erenler AK, Baydin A, Duran L, Yordan T, Turkoz B. A case of respiratory failure due to poison hemlock poisoning presented to an emergency department. *Hong Kong J Emerg Med*. 2011;18:235-238.
- Lung DD, Scott BJ, Wu AH, Gerona RR. Prolonged ventilatory failure and flaccid quadriplegia after ingestion of poison hemlock. *Muscle Nerve*. 2013;48(5):823-827. [PubMed](#).

ⁱ L'inhibition de la réponse GABAergique des polyynes a été mise en évidence en 2009 par Appendino *et al.* avec l'œnanthotoxine isolée d'une *Apiaceae* sarde, *Œnanthe fistulosa* L. Pour ces auteurs — qui établissent la configuration R du carbone 14 jusqu'alors inconnue —, ce mode d'action est en faveur de l'hypothèse selon laquelle *O. crocata* serait « l'herbe sardonique » des auteurs latins. Cette herbe était utilisée pour procurer la mort aux vieillards « *ayant assez vécu* » : contractant les muscles de la bouche, elle tue « *en causant la contraction du rire* » (*i.e.* un rire sardonique). Cf. Appendino G, Pollastro F, Verotta L, Ballero M, Romano A, Wyrembek P, *et al.* Polyacetylenes from sardinian *Oenanthe fistulosa* : a molecular clue to risus sardonicus. *J Nat Prod*. 2009;72(5):962-965. Cette hypothèse est formulée depuis longtemps. Ainsi, le *Dictionnaire des sciences médicales* édité à Paris par Pancoucke en 1820 précise (47, p. 458-9) qu'un certain Haller identifie l'herbe de Sardaigne à *Œnanthe crocata*, alors que d'autres auteurs évoquent soit *Ranunculus sceleratus* L., soit *R. philonotis* Ehrh. (= *R. sardous* Crantz.). C'est cette dernière que retenait P. Delaveau dans les années 1970.

- 12 Brtalik D, Stopyra J, Hannum J. Intravenous poison hemlock injection resulting in prolonged respiratory failure and encephalopathy. *J Med Toxicol*. 2017;13(2):180-182.
- 13 Binev R, Mitev J, Miteva T. Intoxication with poison hemlock (*Conium maculatum*) in calves. *Trakia J Sci*. 2007;5(3-4):40-50.
- 14 Boulton K. Hemlock poisoning suspected in the sudden death of two heifers. *Flock and Herd*, Case notes, 2012, (consulté le 26/02/2019)
- 15 Swerczek TW. Spotted hemlock poisoning in a herd of Angus cattle. *J Am Vet Med Assoc*. 2012;240(11):1280-1. [PubMed](#).
- 16 Green BT, Lee ST, Panter KE, Brown DR. Piperidine alkaloids: human and food animal teratogens. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(6):2049-2055. [PubMed](#).
- 17 García JA, Cantón GJ, García BL, Micheloud JF, Campero CM, Späth EJ, Odriozola AR. Retrospective analysis of cattle poisoning in Argentina (2000-2013). *Pesq Vet Bras*. (2017);37(3):210-214.
- 18 Binev R. Cases of chronic intoxication with poison hemlock (*Conium maculatum*) in calves. *Int J Adv Res*. 2014;2(4)1-4.
- 19 Green BT, Lee ST, Panter KE, Welch KD, Cook D, Pfister JA, Kem WR. Actions of piperidine alkaloid teratogens at fetal nicotinic acetylcholine receptors. *Neurotoxicol Teratol*. 2010;32(3):383-390. [PubMed](#).
- 20 Lee ST, Green BT, Welch KD, Pfister JA, Panter KE. Stereoselective potencies and relative toxicities of coniine enantiomers. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(10):2061-2064. [PubMed](#).
- 21 Lee ST, Green BT, Welch KD, Jordan GT, Zhang Q, Panter KE, Hughes D, Chang CW, Pfister JA, Gardner DR. Stereoselective potencies and relative toxicities of \pm -coniine and N-methylconiine enantiomers. *Chem Res Toxicol*. 2013;26(4):616-621. [PubMed](#).
- 22 Green BT, Lee ST, Welch KD, Pfister JA, Panter KE. Fetal muscle-type nicotinic acetylcholine receptor activation in TE-671 cells and inhibition of fetal movement in a day 40 pregnant goat model by optical isomers of the piperidine alkaloid coniine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(1):295-307. [PubMed](#).
- 23 Green BT, Lee ST, Keele JW, Welch KD, Cook D, Pfister JA, Kem WR. Complete inhibition of fetal movement in the day 40 pregnant goat model by the piperidine alkaloid anabasine but not related alkaloids. *Toxicol*. 2018;144:61-67. [PubMed](#).
- 24 Amigues S. *Remèdes et poisons végétaux transmis à l'homme par l'animal*. In : Le médecin initié par l'animal - Animaux et médecine dans l'Antiquité grecque et latine. Boehm I, Luccioni P. éd., *Actes du colloque* international tenu à la Maison de l'Orient et de la Méditerranée-Jean Pouilloux, les 26 et 27 octobre 2006, Lyon, 2008 ; 97-107.
- 25 Uriarte-Pueyo I, Goicoechea M, Gil AG, López de Cerain A, López de Munain A, Calvo MI. Negative evidence for stachydrine or *Galeopsis ladanum* L. seeds as the causal agents of coturnism after quail meat ingestion. *J Agric Food Chem*. 2009;57(22):11055-11059. [PubMed](#).
- 26 Mazokopakis EE. Unusual causes of rhabdomyolysis. *Intern Med J*. 2008 May;38(5):364-367. [PubMed](#).
- 27 Korkmaz I, Kukul Güven FM, Eren SH, Dogan Z. Quail consumption can be harmful. *J Emerg Med*. 2011;41(5):499-502. [PubMed](#).
- 28 Bellomo G, Gentili G, Verdura C, Calabrò G, Miele ML. An unusual case of rhabdomyolysis. *NDT Plus*. 2011;4(3):173-174.
- 29 Gokhan S, Cetiner MA, Ozhasenek A. A rare cause of acute renal failure: coturnism. *Afr J Emerg Med*. 2014;4:31-33.
- 30 Dogan I, Eser B, Seker A. Rare cause of acute kidney injury associated with rhabdomyolysis : quail meat consumption. *Ther Apher Dial*. 2016;(6):690-691. [PubMed](#).
- 31 Schep LJ, Slaughter RJ, Becket G, Beasley DM. Poisoning due to water hemlock. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(4):270-278. [PubMed](#).
- 32 French LK, Hendrickson RG. Carpe Philon – An unhappy camper with vomiting and seizures. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(12):938-941. [PubMed](#).
- 33 Butterfield B, Bond A, DiPerna G, Meyer D, Peredy T. A case report of water hemlock poisoning. *J Maine Med Center*. 2019;1(1):art. 12 (en ligne, 3 pages).
- 34 Larsson S, Westberg U, Hussain J, Göransson U. Poisoning with *Cicuta virosa* in Sweden. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(4):345 (EAPCCT Abstracts, n° 242).
- 35 Panter KE, Gardner DR, Stegelmeier BL, Welch KD, Holstege D. Water hemlock poisoning in cattle: Ingestion of immature *Cicuta maculata* seed as the probable cause. *Toxicol*. 2011;57(1):157-161. [PubMed](#).
- 36 Stonecipher CA, Welch KD, Lee ST, Cook D, Pfister JA. Geographical and seasonal variation in water hemlock (*Cicuta maculata*) toxins. *Biochem Syst Ecol*. 2020 ;89:104012. (USDA). En ligne, 8 février 2020, 6 pages).
- 37 Takeda Y, Osana R, Takahashi K, Ito A, Ookoshi K, Yatsu N, Miyazaki S. Diagnosis of water hemlock poisoning in miniature horses. *J Jap Vet Med Assoc*. 2007; 60(1):47-51 (résumé en anglais).
- 38 Welch KD, Stonecipher CA, Lee ST, Cook D. The acute toxicity of water hemlock (*Cicuta douglasii*) in a goat model. *Toxicol*. 2020;176:55-58. [PubMed](#).
- 39 Durand MF, Pommier P, Chazalotte A, de Haro L. Intoxication par une apiacée sauvage : à propos d'une observation pédiatrique. *Arch Pediatr*. 2008;15(2):139-141. [ScienceDirect](#).

- 40 Wyrembek P, Lebida K, Mercik K, Szczuraszek K, Szczot M, Pollastro F, Appendino G, Mozrzymas JW. Block and allosteric modulation of GABAergic currents by oenanthotoxin in rat cultured hippocampal neurons. *Br J Pharmacol*. 2010;160(6):1302-1315.
- 41 Wyrembek P, Negri R, Appendino G, Mozrzymas JW. Inhibitory effects of oenanthotoxin analogues on GABAergic currents in cultured rat hippocampal neurons depend on the polyacetylenes' polarity. *Eur J Pharmacol*. 2012;683(1-3):35-42. [PubMed](#).
- 42 Green BT, Goulart C, Welch KD, Pfister JA, McCollum I, Gardner DR. The non-competitive blockade of GABAA receptors by an aqueous extract of water hemlock (*Cicuta douglasii*) tubers. *Toxicon*. 2015;108:11-14. [PubMed](#).
- 43 Berger M, Chen Y, Bampali K, Ernst M, Maulide N. Expedient synthesis of polyacetylenic water hemlock toxins and their effects on the major GABA(A) receptor isoform. *Chem Commun (Camb)*. 2018;54(16):2008-2011. [PubMed](#).
- 44 Sommerwerk S, Heller L, Siewert B, Csuk R. Chemoenzymatic synthesis and cytotoxicity of oenanthotoxin and analogues. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(17):5595-5602. [PubMed](#).