

Phyllanthaceae toxiques : *Cleistanthus collinus* et *Sauropus* spp.

(I) – *Cleistanthus collinus* (Roxb.) ex Hook. f

Avertissement : cette *Phyllanthaceae* [1] a longtemps été considérée comme une *Euphorbiaceae* : elle demeure, à tort, désignée comme telle par la presque totalité des auteurs décrivant les intoxications qu'elle provoque.

Il en est de même pour *Sauropus androgynus* dont la position taxinomique n'est, souvent, tout simplement pas mentionnée par les auteurs...

Cleistanthus collinus est un petit **arbre** aux **feuilles** presque rondes, à **fleurs** unisexuées verdâtres dont le **fruit**, une capsule sub-globuleuse, contient 3 **graines** sphériques brunes et brillantes. L'espèce, classée comme vulnérable (IUCN), est spécifique du sub-continent indien où elle est connue sous les noms d'*oduvan*, *oduvanthalai* (en tamoul), de *garari* (en hindi) ou encore d'*oduku* (dans le Kerala).

La plante, inconnue dans nos régions, constitue dans le sud de l'Inde — Tamil Nadu et Pondichéry principalement — un moyen usuel de suicide : dans des zones rurales comme Vellore (Tamil Nadu), et sur une période de 24 mois, une étude publiée en 2009 a établi que pour 110 sujets ayant tenté de s'empoisonner, 19 % avaient eu recours à une plante qui était soit le **laurier-jaune** (*Cascabela thevetia* [L.] Lippold), soit une décoction de *C. collinus* : 19,5 % d'entre eux étaient décédés [2].

Rappels : toxicité

La toxicité de la plante est attribuée à des **lignanes** arylnaphtaléniques, les **cleistanthines A et B** (respectivement 3,4-di-O-méthyl-β-D-xylopyranoside et β-D-glucopyranoside de la diphylline) extractibles par l'acétone. Les feuilles renferment en outre de la **diphylline**, de la 4-O-(3-O-méthyl-β-D-glucopyranosyl)-diphylline, de la collinusine, etc. [3].

Les feuilles ou leur décoction induisent généralement des arythmies cardiaques, une **acidose métabolique** et une hypoxie, de l'hypokaliémie, de l'hypotension, un syndrome de détresse respiratoire, une acidose tubulaire rénale distale de type 1 et dans les cas les plus sévères une insuffisance rénale et la mort dans les 3 à 5 jours suivant l'ingestion. Le traitement est exclusivement symptomatique. Il a été postulé que la toxicité rénale serait due à une inhibition de la pompe à protons (V-H+ATPase vacuolaire) dans les cellules de la bordure en brosse du **tubule rénal** [4,5]. Si les cellules distales sont les plus susceptibles, il peut aussi y avoir, dans les formes sévères, un dysfonctionnement proximal diminuant la **filtration glomérulaire**. Chez le Rat,

on note des éléments qui suggèrent un découplage de la phosphorylation oxydative et que le stress oxydatif provoqué modifie l'activité de la pompe à protons [6].

1. Revues de la littérature

La principale revue de la décennie sur l'empoisonnement par le *Cleistanthus* (feuilles mâchées, jus de feuilles ou décoction) a été publiée en 2012. L'auteur y présente la composition en **lignanes** des feuilles, leurs propriétés pharmacologiques et leur toxicité *in vitro* et sur des modèles animaux, ainsi que les observations cliniques réalisées chez l'humain (1980-2010) : dysfonctionnement rénal et désordre électrolytique, dysfonctionnement cardio-respiratoire. Les modalités de prise en charge et de diagnostic sont également détaillées (73 références) [7].

Une analyse de la bibliographie a également été proposée en 2014 dans la discussion qui prolonge la présentation, à Pondichéry, d'un cas de suicide à l'aide de deux poignées de feuilles bouillies. Outre une description détaillée du cas (symptomatologie, données biologiques et électrocardiographiques et leur évolution dans le temps, prise en charge [symptomatique], recherche des lignanes (CLHP) dans les prélèvements réalisés lors de l'autopsie), les auteurs discutent longuement des principaux travaux antérieurs : manifestations cliniques de l'intoxication (hypokaliémie, acidose métabolique, toxicité hépatorenale), mécanisme, déterminants de la mortalité, causes de la mort, prise en charge [8]. Très récemment, une courte revue a présenté le mécanisme d'action, la présentation clinique observée dans 5 séries de cas (tableau) et les principes de la prise en charge des patients [9].

2. Séries de cas

Au moins cinq séries ont été publiées.

- Une étude rétrospective, publiée en 2009, a inclus 127 cas d'empoisonnement survenus au cours de la dernière décennie du XX^e siècle. Trente pour cent des victimes — âgées en moyenne de 29,1 ans et majoritairement féminines (62 %) — sont décédées, en moyenne 3 jours après l'ingestion de la plante. Les symptômes observés ont été une hypokaliémie et une hyponatrémie, des vomissements, de la bradycardie et une altération de l'ÉCG. Le recours à une décoction augmente le risque de décès par rapport à l'ingestion de feuilles fraîches (HR = 2,71 ; IC₉₅ 1,17-6,32). L'âge et l'intensité de l'hypokaliémie sont également des facteurs péjoratifs [10].
- Une étude parue en 2010 a porté sur le cas de 32 patients admis dans un hôpital de Vellore (Tamil Nadu) pendant 26 mois (2007-2009). Vingt-sept d'entre eux avaient bénéficié d'une décontamination gastro-intestinale avant leur admission. Tous les patients avaient une acidose métabolique à l'arrivée, persistante pour les deux tiers d'entre eux lors de leur sortie. L'hypokaliémie a concerné 20 des 32 patients (lors de l'admission ou après l'hospitalisation), du potassium a été administré à 29 d'entre eux (IV ou *per os*, pour certains à titre préventif) et, chez 25 d'entre eux, une stimulation cardiaque trans-veineuse a été mise en place (aucune arythmie n'a été observée). Chez six patients d'une sous-cohorte de 8, tous les signes d'une acidose tubulaire rénale distale étaient présents et, chez certains, des signes d'une atteinte du tubule proximal ont été notés. Quatre patients (dont 3 avaient ingéré la plante sous forme de décoction) sont décédés dans les 24 heures suivant leur hospitalisation [11].
- Les caractéristiques et l'évolution des 51 cas qu'a eu à connaître un hôpital de Pondichéry au cours de l'année 2010 ont été publiés en 2013. Près des trois-quarts ont été pris en charge en moins de 24 heures ; 9 (17,6 %) sont décédés dans un délai moyen de 3,5 jours après

l'ingestion. Vingt-deux patients présentaient des symptômes lors de leur admission (vomissements, vertiges, et pour 5 d'entre eux, troubles cardiaques). L'hypokaliémie, présente dès l'admission pour 9 patients, s'est développée par la suite chez 8 autres. Dans 42 cas, du potassium a été administré (*per os* ou IV). Recours à une décoction, hypokaliémie et leucocytose étaient plus fréquents chez les patients décédés que chez les survivants [12].

- En 2015, une étude a succinctement résumé les données cliniques enregistrées chez 76 patients pris en charge rapidement dans un département de médecine générale à Thrissur (Kerala) après l'ingestion de feuilles (non infusées) au cours de l'année 2013. Deux patients sont décédés [13]. Selon une étude prospective très sommairement relatée la même année et incluant 54 victimes admises entre 2006 et 2008 dans un hôpital de Salem (Tamil Nadu), un lavage gastrique et l'administration répétée de charbon activé atténuent la symptomatologie et réduisent fortement la mortalité (1/30 *versus* 8/24 pour les victimes *non décontaminées*^a) [14].
- La dernière série rétrospective publiée (2016), a inclus 56 patients hospitalisés entre 2000 et 2014 à Tirupati (Andhra Pradesh). Trente-deux heures (en moyenne) avant leur admission aux urgences, 39 d'entre eux avaient ingéré une décoction, 6 des feuilles écrasées édulcorées au sucre, 7 avaient mâché des feuilles et 4 des fruits et des graines. Vingt-quatre patients présentaient une atteinte rénale aiguë, 18 une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique, 12 étaient en état de choc ; une arythmie cardiaque et une faiblesse neuromusculaire ont été constatées dans 11 cas. L'hypokaliémie et la leucocytose étaient retrouvées dans respectivement 58 et 54 % des cas, l'hyponatrémie dans 28 %. Dix-sept patients sont décédés, dont 14 dans les 7 premiers jours. La mortalité élevée est peut-être liée à une admission tardive et à l'âge des victimes (m = *ca* 37 ans (14 à 70 ans) [15].

3. Rapports de cas

En dehors du cas bien documenté cité ci-dessus [Das *et al.* 2014], peu de cas ont fait l'objet d'une publication :

- Le cas de trois enfants empoisonnés par leur mère à l'aide d'une décoction de feuilles a fait l'objet d'une courte note en 2011. Deux des 3 enfants sont décédés et les auteurs ont estimé que l'hypocalcémie constaté chez ceux-ci avait peut-être contribué à la cardiotoxicité [16]. Le cas de deux enfants intoxiqués dans des circonstances strictement identiques et traités dans le même service du même hôpital de Pondichéry ont été publiés plus en détail cinq ans plus tard. Les deux enfants ont survécu. Là encore, les auteurs ont souligné l'existence d'une hypocalcémie [17].
- En 2018, les conséquences de l'ingestion de 6 feuilles par un homme alcoolique de 38 ans ont été rapportées : vomissements multiples avant l'admission et lavage gastrique 2 h 45 après l'ingestion n'ont pas empêché qu'apparaissent hypokaliémie (3,3 mmol/L), hyponatrémie, acidose métabolique et leucocytose. L'évolution a été favorable (KCl en sirop *per os*, thiamine IV) [18]. La même année, et dans la même ville de Tiruchengode (Tamil Nadu), c'est une femme de 40 ans qui a été hospitalisée après avoir ingéré 1-2 feuilles [19].
- Le dernier cas publié (État du Telangana, 2019) est celui d'un homme de 50 ans ayant ingéré un extrait de feuilles écrasées. Après lavage gastrique et administration de charbon actif, son état est resté stable 24 heures. Une légère acidose métabolique et une hypokaliémie sont

^a Les questions soulevées par ce type d'essai ne semblent pas prises en compte par les auteurs...

ensuite apparues puis, après 48 heures, la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigu a nécessité une intubation. En dépit — entre autres mesures — d'une thérapie continue de remplacement rénal mise en place pour faire face à l'aggravation de l'acidose et à l'instabilité hémodynamique, le patient est décédé à J + 5 [20].

(II) – *Sauropus androgynus* (L.) Merr.^b

Cette plante n'ayant été citée précédemment que sous la forme d'une courte note infrapaginale [Bruneton, 2005], on reprend ci-dessous l'essentiel de la bibliographie parue de 1996 à 2019 sur les conséquences néfastes d'une consommation inappropriée, ainsi que les points essentiels de sa composition chimique.

Connu sous les noms de *star gooseberry* ou encore de *katuk* en Indonésie, *cekur manis* en Malaisie, *mani cai* en Chine, *pak-waan-ban* en Thaïlande ou *rau ngot* au Vietnam, *Sauropus androgynus* est un buisson (2-3 m) largement distribué et cultivé dans les zones chaudes et humides du sud-est de l'Asie, de l'Inde à la Malaisie, à l'Indonésie et au sud de la Chine et introduit en Australie et diverses îles du Pacifique. Ses fleurs axillaires sont unisexuées et ses fruits, des petites capsules globuleuses, conservent à la base un calice persistant rouge [21].

Ses feuilles ovales (3-10 cm x 1,5-3,5 cm), vert-foncé, sont appréciées comme légume, en particulier les jeunes pousses qui entrent (généralement cuites [bouillies, sautées], parfois crues) dans la préparation de soupes et de nombreuses recettes dans la plupart des pays de la zone. Réputées pour leur goût agréable, elles passent pour avoir une bonne valeur nutritionnelle : leur teneur en protéines varie, selon les auteurs, de 4,8 à 7,4 g/100 g, celle en acide ascorbique de 90 mg à 250 mg/100 g ; elles renferment aussi plus de 400 mg/kg de tocophérols [22] et une quantité appréciable de thiamine [23] et de caroténoïdes [24]. Une revue générale documentée (92 réf.), parue en 2013, a détaillé la valeur nutritionnelle, les emplois traditionnels, la composition et les effets nocifs potentiels de cette espèce [25]. Deux autres revues à l'objectif peu différent ont été publiées en 2015 [26,27] et les épreuves d'une 3^e ont été mises en ligne en mars 2020 [28].

Les extraits de feuilles, riches en substances phénoliques, sont antioxydants *in vitro* [29, 30, 31, 32], mais d'autres composants pourraient contribuer à cette propriété [33]. La plante est fréquemment

^b Si *The Plant List* définit ce binôme comme « accepté » en se référant au WCSP (23/03/2012), cette liste mondiale de vérification le considère actuellement comme un synonyme de *Breynia androgyna* (L.) Chakrab. & N.P. Balakr. Cette nouvelle combinaison a été publiée en décembre 2012 : Chakrabarty T, Balakrishnan N. Nineteen new combinations and a new name in *Breynia* J.R. Forst. & G. Forst. (*Phyllanthaceae*) from Indian subcontinent. *Bangladesh J Plant Taxon.* 2012;19(2):119-122. Des auteurs ont par ailleurs proposé que les *Sauropus*, *Glochidion* et *Breynia* soient inclus dans un genre *Phyllanthus sensu lato* [1]. Voir aussi (familles, genres) : Stevens PF. *Angiosperm Phylogeny Website*. 2001 onwards ; version 14 (07/2014) [dernière mise à jour, 04/02/2020, consultée le 27/02/2020].

utilisée par les médecines traditionnelles, en particulier comme [galactogène](#) (ou galactagogue)^c, ce qui semble étayé par un petit essai clinique réalisé à Yogyakarta (Indonésie) [34].

1. Composition chimique

Les feuilles a renferment des glycosides de [flavonols](#) [35], des phytostérols [36, 37], des hétérosides du (+) et du (-)-[isolaricirésinol](#) et du (+)-[syringarésinol](#), des glucosides de mégastigmanes ([corchoionoside C](#), [sauroposide](#)) [38]. Plusieurs équipes ont analysé en GC/MS des extraits de feuilles ou de « tiges », souvent dans le cadre d'une étude de leurs propriétés biologiques (antiseptiques, antioxydantes). Ont ainsi été analysés un extrait méthanolique de « tiges » d'origine malaise [39], des extraits méthanolique et éthanolique de feuilles du Tamil Nadu (Inde) [40] ou encore un extrait méthanolique de feuilles de l'est de Java (Indonésie), lequel renferme des acides gras et leurs esters, du phytol, mais aussi des cétones, des amines hétérocycliques, du dihydro-benzofurane, etc. ; sa composition varie selon la localisation géographique [41]. Une publication chinoise (non vue) a rapporté l'existence d'une huile essentielle [42].

Beaucoup d'autres groupes de composés existeraient dans cette plante, mais ils n'ont jamais été formellement isolés et les éléments qui justifient l'affirmation de leur présence sont très insuffisants (voir, ci-dessous la note à propos des alcaloïdes).

De la papavérine dans *S. androgynus* ?

La présence de [papavérine](#) dans les feuilles de *S. androgynus* a été signalée la première fois au cours d'un congrès en 1973. Elle a été identifiée dans un extrait *aqueux* par comparaison de Rf en CCM (sans témoin interne) puis par la correspondance de son [spectre de RMN](#) enregistré sur les cristaux qui se forment par simple concentration de cet extrait aqueux ; la teneur de celle-ci a été " *estimée* " (CCM/spectrophotométrie) à *approximativement* 5,8 g/kg de *masse fraîche*. La communication ne comporte aucune partie expérimentale [43].

Au cours de leur étude sur l'association existant entre la consommation de *Sauropus* et l'apparition de symptômes pulmonaires (voir ci-dessous), Ger *et al.* ont procédé à l'analyse (GC/MS) de deux échantillons de jus de feuilles de *Sauropus* préparés l'un par une victime, l'autre vendu dans le commerce à une autre victime. Dans les deux cas, aucune substance suspecte n'a été décelée, sauf, dans l'échantillon commercial, de la [caféine](#) et de l'[indométhacine](#) [44]. Ces mêmes auteurs rapportent qu'à la suite des cas recensés en 1995 à Taïwan le *Bureau of food sanitation* a analysé 5 lots de *Sauropus* (légume), et 2 lots de jus de feuilles fraîches vendus dans le commerce : aucune trace de papavérine n'y a été détectée, mais ils renfermaient des alcaloïdes inconnus.

Étudiant l'effet de *S. androgynus* sur la sécrétion de prolactine chez la Souris, des auteurs indonésiens rapportent une concentration en papavérine de 0,38 mg/mL (de quoi ?)^c dans les seules feuilles âgées [45].

^c La supplémentation en extrait de feuilles (0,05 % de la masse corporelle) de la ration en paille de riz et d'herbe de vaches balinaises augmente de plus de 40 % leur production de lait. Cf. Suriasih K, Sucipta N, Siti W, Sukmawati MS. Effect of katu leaf (*Sauropus androgynus*) extract supplementation on milk quality and yield of bali cow fed rice straw and natural grass basal diet. *J Biol Agric Healthcare*. 2015;24(5):74-79. L'hypothèse selon laquelle la papavérine des feuilles matures serait responsable de l'augmentation de la sécrétion de prolactine et d'ocytocine chez la Souris demande, pour le moins, à être confirmée... [Soka *et al.*].

^a Il n'est pas toujours facile de connaître la partie réellement étudiée par les auteurs : parties aériennes, feuilles, tiges (avec ou sans feuilles ?) ; pour un usage alimentaire, il semble que les jeunes tiges soient récoltées au fur et à mesure que les feuilles se déploient.

^c Les auteurs ne rapportent pas cette quantité à une masse de feuilles et la partie expérimentale se prête plutôt difficilement à un calcul... Curieusement, ils justifient l'absence de l'alcaloïde dans les jeunes feuilles par le fait que

Aussi surprenant que cela paraisse, les autres publications identifiées tiennent pour acquise la présence de papavérine dans la plante.

La présence d'alcaloïdes (inconnus) a été rapportée dans plusieurs publications d'intérêt plus que limité^f, leurs auteurs se contentant de mettre en œuvre des réactions de précipitation (ex. : Dragendorff) [46, 47, 48]. Certaines de ces publications rapportent en outre une évaluation quantitative soit par une estimation de type gravimétrique (6,6 g/kg de feuilles *séchées*) [49], soit par spectrophotométrie d'un complexe bismuthique (de 14,4 à 17,4 g/kg de masse *fraîche* selon l'âge des feuilles, la cuisson diminuant ces teneurs respectivement de 50 et 86 % [?]) (publication sans données expérimentales) [50].

Remarques. La présence d'un alcaloïde isoquinoléique (papavérine ou autre) chez une *Phyllanthaceae* est *a priori* surprenante^g. Même si l'on considère le genre *Phyllanthus* au sens large, on constate que si certains *Breynia* renferment des **indolizidines** polycycliques ni ceux-ci, ni les *Sauropus*, ni les *Glochidion* ne semblent élaborer des structures isoquinoléiques. Les *Phyllanthus* sont connus pour renfermer des alcaloïdes, mais ce sont, là encore, presque exclusivement des indolizidines [51, 52] identiques à **celles** qui caractérisent les *Securinega* [53]. Une exception toutefois, et elle semble être la seule connue à ce jour : l'isolement et la caractérisation d'une isoquinoléine quaternaire caractéristique des *Rutaceae*, la **nitidine**, à partir de *Phyllanthus muellerianus* (Kuntze) Exell ont été publiés en 2015 [54].

Il semble qu'aucune recherche n'ait été entreprise depuis 1973, ni pour confirmer la présence de la papavérine et/ou identifier des substances apparentées et/ou leurs précurseurs biogénétiques, ni pour identifier les alcaloïdes que cette plante semble renfermer^h.

2. Effets toxiques

Alors que ce légume est largement consommé dans le sud-est de l'Asie — dans certains villages de Malaisie la consommation a été estimée à 150 g de feuilles cuites par semaine — aucun effet indésirable n'a été décrit avant que soient mises en avant, à Taïwan, des « vertus amaigrissantes » des feuilles — en particulier du jus de feuilles fraîches — généralement consommées en quantités considérables.

la « *papaverine is a secondary metabolite and therefore not detected in the S. androgynus young leaves. These secondary metabolites are synthesized along with the growth of plant* » (?).

^f Ces textes sont parfois surprenants. Ainsi la positivité d'une réaction de Bornträger signerait la présence de *glycosides* (sic) ; certains auteurs détectent ces mêmes *glycosides* par coloration à l'acide sulfurique en milieu acétique (?) ; pour d'autres, la plante renfermerait des stéroïdes et des hétérosides cardiotoniques, mais pas de stéroïdes (?), etc.

^g Mais de telles structures existent chez les *Euphorbiaceae sensu stricto* (ex. : proaporphines et aporphines des *Croton*).

^h Des auteurs indonésiens ont récemment suspecté la présence d'un dérivé aminé d'une pyrazolone dans un extrait aqueux : Mustarichie R, Salsabila T, Iskandar Y. Determination of the major component of water fraction of katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) leaves by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(Suppl 4):S611-S618.

2.1 Effets toxiquesⁱ : séries de pathologies pulmonaires à Taïwan

- Le premier rapport d'effets toxiques liés à *S. androgynus* a été publié à Taïwan en 1996. Il concernait 41 cas d'une maladie respiratoire associée à la consommation massive de la plante signalés au Centre national antipoison entre 1994 et 1995 et caractérisée par une sténose et une obstruction des bronchioles. Les feuilles avaient été ingérées bouillies (3) frites (14), en jus (21), seules ou non (131 ± 53 g/j pendant 54 ± 47 jours, et ce en vue de maigrir (30 cas) ou de traiter une hypertension (4 cas), une constipation et des hémorroïdes (6), etc. Trente-deux patientes avaient perdu du poids (6 ± 4 kg), 31 avaient des insomnies et peu d'appétit, la majorité (26) ont développé plus ou moins rapidement toux et difficultés respiratoires ; une douzaine présentaient les signes — spirométrie et, dans un cas, biopsie — d'une bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (= pneumonie organisée cryptogénique = BOOP) [55], 4 sont décédées. Les auteurs ont estimé que si la papavérine — ils n'ont vérifié ni sa présence ni son absence — pouvait être responsable de deux cas de torsade de pointes^j, elle n'était probablement pas responsable de l'obstruction pulmonaire [56]. Pour d'autres auteurs, le diagnostic aurait plutôt dû être celui de bronchiolite oblitérante constrictive [57] (un processus fibrotique péribronchiolaire entraînant une obstruction irréversible [58]). La scintigraphie pulmonaire de ventilation par un aérosol de pentétate de technétium et la clairance de ce dernier constitue un test utile pour détecter les altérations pulmonaires provoquées par la plante [59, 60].
- Les auteurs du précédent commentaire diagnostique ont, la même année, participé à l'étude de 23 de ces cas. Ceux-ci, concernant des femmes âgées en moyenne de 39 ans (21-52), ont présenté une dyspnée progressive et une toux persistante environ 14 semaines après avoir consommé du jus de feuilles crues mélangé à de l'eau ou du jus de fruits (goyave, ananas) pour des vertus prétendument amaigrissantes^k. Des examens complémentaires — tomodensitométrie à haute résolution^l [61] ; spirométrie (diminution du volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS] et de la capacité vitale forcée [CVF]) ; histopathologie des

ⁱ En dehors des séries de cas de bronchiolite oblitérante évoqués ici, le seul effet néfaste (publié) de cette plante semble se résumer à un cas de réaction anaphylactique chez un patient allergique au latex. Cf. Stirapongsasuti P, Tanglertsampan C, Aunhachoke K, Sangasapaviliya A. Anaphylactic reaction to *phuk-waan-ban* in a patient with latex allergy. J Med Assoc Thai. 2010;93(5):616-619. Mis en ligne par K. Aunhachoke. Note : on rappelle que les *Phyllanthaceae* se distinguent des *Euphorbiaceae sensu stricto* par (entre autres) l'absence de latex.

^j Trois cas de torsade de pointes consécutifs à la consommation de très fortes quantités de *S. androgynus* ont fait, en 1996, l'objet d'une description détaillée. Cf. Chen IC, Chang KC, Hsieh YK, Wu D. Torsade de pointes due to consumption of *Sauropus androgynus* as a weight-reducing vegetable. Am J Cardiol. 1996;78(10):1186-1187.

On rappelle qu'en cas de surdosage, la papavérine — un inhibiteur de la respiration cellulaire — peut provoquer « nausées, vomissements, faiblesse, dépression du système nerveux central, nystagmus, diplopie, diaphorèse, rougeur de la face, sécheresse de la bouche, vertiges et tachycardie sinusale » [BDPM].

^k Aucun essai clinique ne valide cet emploi. Pour une équipe pluridisciplinaire de Taipei, le gentiobioside du kaempférol isolé des feuilles permet de diminuer la prise de nourriture (et le poids) de rats. Cf. Yu SF, Shun CT, Chen TM, Chen YH. 3-O-beta-D-glucosyl-(1→6)-beta-D-glucosyl-kaempferol isolated from *Sauropus androgynus* reduces body weight gain in Wistar rats. Biol Pharm Bull. 2006;29(12):2510-2513. On peut noter que la perte de poids est un symptôme de la pneumopathie organisée ; les auteurs précisent en outre que beaucoup de ces malades avaient peu d'appétit (voir Lin *et al.*, 1996).

^l La tomodensitométrie (CT-scan) permet la mise en évidence de la bronchiectasie diffuse et de signes de piégeage respiratoire, signes radiologiques majeurs du trouble ventilatoire obstructif ; l'évaluation (scores) de ces données montre qu'elles sont corrélées à l'état de la fonction pulmonaire.

biopsies [62] — ont permis de poser le diagnostic de bronchiolite oblitérante. La quantité moyenne ingérée a été estimée à 8,16 kg (2-21), pendant une durée moyenne de 10 semaines (2-13). Dix-sept patientes de plaaignaient de palpitations, 12 souffraient d'insomnie. Le **TNF- α** était augmenté chez 20 patientes testées [63,64]. L'obstruction pulmonaire n'a pas été améliorée par deux mois de traitement à la **prednisolone** [65]. Pour 3 patientes, une transplantation d'un poumon a été réalisée, seul traitement possible de leur insuffisance respiratoire nécessitant une assistance respiratoire [66]. L'une d'elles est décédée 10 mois plus tard, les deux autres ont vu leur fonction respiratoire se dégrader et l'une des deux a été de nouveau transplantée 27 mois après sa première opération [67].

- En 1997, des praticiens du même hôpital ont réalisé une étude cas-témoins qui a permis (sur 54 cas) de préciser les facteurs de risque (quantité hebdomadaire consommée, préparation non cuite, et non préparée à domicile). Le rôle de prédispositions génétiques dans la survenue de la bronchiolite a été évoqué [68]. L'année suivante, les caractéristiques de 115 cas suivis pendant 2 ans étaient collectées : pour environ 20 % d'entre eux leur fonction pulmonaire s'était dégradée, 7 étaient décédés. Pour 8 patients, une transplantation avait été réalisée (2 décès) [69]. L'étude histologique de poumons retirés lors d'une transplantation a été publiée la même année [70] ; ses conclusions (artériopathie oblitérante et nécrose segmentaire des bronchioles) ont donné lieu à des investigations complémentaires approfondies confirmant pour leur part une bronchiolite constrictive oblitérante avec participation de lymphocytes-T, de macrophages, d'éosinophiles et de fibroblastes ; l'artériopathie ne serait qu'un facteur contributif indirect [71]. La pathogenèse pourrait impliquer une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T. L'infiltration lymphocytaire doit précéder la fibrose et il est suggéré une participation des éosinophiles à l'induction de celle-ci [72,73]. Une autre série de transplantations a été publiée en 1999 [74]. *In vitro*, il apparaît que des phénomènes apoptotiques et nécrotiques seraient impliqués dans la toxicité de *S. androgynus* [75].
- Il est ressorti d'une étude par questionnaire et examen clinique menée chez 194 consommateurs de *S. androgynus* (avec ou sans symptômes) que la consommation moyenne de 150 g/j se faisait sous forme de jus (61 %), de feuilles sautées (17 %) ou bouillies. La division en cinq groupes en fonction de la consommation totale montre l'existence d'une relation entre celle-ci et la fréquence des problèmes d'obstruction ventilatoire : 9,3 % pour une consommation inférieure à 1,8 kg, 48 % pour une consommation supérieure à 7,2 kg. Soixante-cinq pour cent des 49 patients ayant des difficultés respiratoires ne répondant pas aux bronchodilatateurs ont souffert de dyspnée entre 3 et 5 mois après la prise de la plante, aucun après 7 mois. Le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) était inversement associé à la quantité ingérée. L'irréversibilité de l'atteinte pulmonaire a été constatée chez tous les patients suivis pendant 22 mois [76]. Quinze ans plus tard, 29 de ces 49 patients ont pu être localisés : 4 étaient décédés (dont 3 de complications pulmonaires), un était sous assistance respiratoire depuis plus de 10 ans et 16 ont accepté une évaluation de leur fonction pulmonaire (questionnaires, spirométrie). Après la détérioration aiguë initiale, leur fonction pulmonaire s'était stabilisée et leur qualité de vie meilleure que celle d'un groupe témoin constitué à partir de patients atteints de **BPCO** [77]
- En 2017, une femme qui consommait 150 g/j de tiges feuillées depuis 2 mois pour maigrir — elle avait perdu 10 kg — a arrêté son régime à cause de palpitations, de fatigue, de glossite et de paresthésies. Deux semaines plus tard elle était hospitalisée en état de détresse

respiratoire et d'**hypoxémie**, avec tachypnée, tachycardie, fièvre et leucocytose. Le diagnostic de bronchiolite oblitérante à organisation pneumonique [BOOP] a été posé [78].

2.2 Effets toxiques : pathologies pulmonaires au Japon

Un premier cas de bronchiolite oblitérante liée au *Sauropus* est apparu au Japon en 2003 et les investigations qui s'en sont ensuivies ont révélé l'existence de 5 cas [79]. Une transplantation pulmonaire a été nécessaire chez l'un d'entre eux, une femme qui avait consommé en 130 jours 1 kg de *S. androgynus* en poudre (sèche) [80].

Une mère et sa fille, dont la dyspnée et la dégradation de la fonction pulmonaire avaient été initialement attribuées à un asthme, ont été en fait atteintes d'une bronchiolite oblitérante liée au *Sauropus* : elles en avaient consommé respectivement 1,44 et 2,19 kg. Six mois plus tard leur état s'est aggravé du fait de la survenue d'une aspergillose [81]. En dépit des traitements mis en place, les deux femmes sont décédées 21 et 32 mois plus tard. Les données histopathologiques fournies par l'autopsie ont été publiées par la suite [82].

3. Identité du principe toxique

Il n'existe pratiquement pas de travaux visant à identifier formellement le (ou les) responsable (s) de la toxicité pulmonaire de la plante.

- En 2000, des chercheurs taïwanais n'ont pas réussi à induire, chez des rats, des altérations des voies et alvéoles pulmonaires, ni par l'administration *per os* de jus de feuilles (ou de feuilles et tiges), ni par celle de papavérine (*per os* et IP), quelle que soit la dose employée [83].
- En 2004, des auteurs nord-américains ont induit chez des rats des signes caractéristiques d'une bronchiolite oblitérante par administration *intratrachéale* de papavérine pendant 7 à 28 jours [84].
- Plus récemment (2013), les résultats d'un fractionnement par des solvants de polarité croissante (hexane, acétone, méthanol, eau) d'un lot de poudre de *S. androgynus* identique à celui consommé par deux patients décédés ont suggéré que le principe responsable de la bronchiolite est présent dans la fraction hydrosoluble (laquelle, pas plus que l'extrait méthanolique, ne renferme de papavérine) [85].

(III) - *Sauropus spatulifolius* Beille

Cette espèce est un petit **arbuste** à feuilles **décoratives** (*dragon's tongue* = *Breynia spatulifolia* [Beille] Welzen & Pruesapan), originaire du Vietnam et introduit, entre autres, en Thaïlande, en Malaisie et en Chine. Inscrite à la Pharmacopée chinoise (*long li ye* [86]), elle est utilisée en décoction pour prévenir toux et pneumonie, et aussi en soupe en cas d'asthme ou de bronchite. Elle est connue pour renfermer acides-phénols, **scopolétol**, lignanes (ex. **lyonirésinol**) et **aurantiamide** [87].

Quelques effets indésirables ont été décrits pour cette espèce considérée comme atoxique : deux cas d'hépatotoxicité consécutifs à la consommation de porc avec des racines et des feuilles

bouillies ont été signalés à Hong Kong en 2017 (imputabilité probable) [88]. Deux cas de troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, douleur abdominale) ont aussi été rapportés au Centre antipoison de Hong Kong [89].

Références

Cleistanthus collinus

- 1 Hoffmann P, Kathriarachchi HS, Wurdack KJ. A phylogenetic classification of *Phyllanthaceae* (Malpighiales ; *Euphorbiaceae sensu lato*. Kew Bull. 2006;61(1):37-53. Mis en ligne par H. Kathriarachchi.
- 2 Bose A, Sandal Sejbaek C, Suganthi P, Raghava V, Alex R, Muliyl J, et al. Self-harm and self-poisoning in southern India: choice of poisoning agents and treatment. *Trop Med Int Health*. 2009;14(7):761-765.
- 3 Pinho PM, Kijjoa A. Chemical constituents of the plants of the genus *Cleistanthus* and their biological activity. *Phytochem Rev*. 2007;6:175-182. [Springer](#).
- 4 Maneksh D, Sidharthan A, Kettimuthu K, Kanthakumar P, Lourthuraj AA, Ramachandran A, Subramani S. *Cleistanthus collinus* induces type I distal renal tubular acidosis and type II respiratory failure in rats. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(3):178-184.
- 5 Kettimuthu KP, Lourthuraj AA, Manickam AS, Subramani S, Ramachandran A. Mechanisms of toxicity of *Cleistanthus collinus*: vacuolar ATPases are a putative target. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(6):457-463. [PubMed](#).
- 6 Kettimuthu KP, Kini A, Manickam AS, Lourthuraj AA, Venkatraman A, Subramani S, Ramachandran A. *Cleistanthus collinus* poisoning affects mitochondrial respiration and induces oxidative stress in the rat kidney. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29(8):561-568. [PubMed](#).
- 7 Chrispal A. *Cleistanthus collinus* poisoning. *J Emerg Trauma Shock*. 2012;5(2):160-166.
- 8 Das S, Hamide A, Mohanty MK, Muthusamy R. Fatal *Cleistanthus collinus* toxicity: a case report and review of literature. *J Forensic Sci*. 2014;59(5):1441-1447.
- 9 Mohan A, Harikrishna J. *Cleistanthus collinus* poisoning. *Indian J Crit Care Med*. 2019;23(Suppl 4):S256-S259.
- 10 Shankar V, Jose VM, Bangdiwala SI, Thomas K. Epidemiology of *Cleistanthus collinus* (oduvan) poisoning: clinical features and risk factors for mortality. *Int J Inj Contr Saf Promot*. 2009;16(4):223-230. [PubMed](#).
- 11 Nampoothiri K, Chrispal A, Begum A, Jasmine S, Gopinath KG, Zachariah A. A clinical study of renal tubular dysfunction in *Cleistanthus collinus* (Oduvanthalai) poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(3):193-197.
- 12 Bammigatti C, Suryanarayana BS, Harichandra Kumar KT, Ganesh Kumar S. Pattern and outcome of *Cleistanthus collinus* (Oduvanthalai) poisoning in a tertiary care teaching hospital in South India. *J Forensic Leg Med*. 2013;20(8):959-961. [PubMed](#).
- 13 Ramya Das NK, Mary Grace NC, Indira M, Jayachandran NV. Clinical and laboratory profile of patients admitted with *Cleistanthus collinus* poisoning in a tertiary care hospital. *Am J Intern Med*. 2015;3(6-1):14-17.
- 14 Raja G, Abarna V, Chandrasekaran VP. *Cleistanthus collinus* poisoning: an effective management with multidose activated charcoal. *Int J Multidiscip Res Dev*. 2015;2(1):283-285.
- 15 Mohan A, Naik GS, Harikrishna J, Kumar DP, Rao MH, Sarma K, et al. *Cleistanthus collinus* poisoning: experience at a medical intensive care unit in a tertiary care hospital in south India. *Indian J Med Res*. 2016;143(6):793-797.
- 16 Venkatesh C, Adhisivam B. Hypocalcemia in *Cleistanthus collinus* poisoning. *Indian Pediatr*. 2011;48(9):741.
- 17 Sharma S, Rameshkumar R, Mahadevan S. N-acetylcysteine in *Cleistanthus collinus* poisoning: A report of two cases in children. *J Trop Pediatr*. 2016;62(6):487-489.
- 18 Arthanareeswaran S, Shabana S, Femi Babu K, Manjaly DJ. A case report: oduvan leaf poisoning. *Int J Med Res*. 2018;3(4):47-48.
- 19 Priyanka MK, Nivetha M, Nandhini S, Niva D, Reeba Bose, Arthanareeswaran S. *Cleistanthus collinus* poisoning – A case report. *Int J Recent Sci Res*. 2018;9(11):29494-29495.
- 20 Bompelli N, Reddy C R, Modani S, Deshpande A. *Cleistanthus collinus* poisoning: a case report of intentional poisoning. *BMJ Case Rep*. 2019;12(2). [PubMed](#).

Sauropus androgynus

- 21 Australian Government, Department of agriculture, water and environment. [Flora of Australia Online](#) (consulté le 29/02/2020).
- 22 Ching LS, Mohamed S. Alpha-tocopherol content in 62 edible tropical plants. *J Agric Food Chem*. 2001;49(6):3101-3105. [PubMed](#).

- 23 Padmavathi P, Rao MP. Nutritive value of *Sauropus androgynus* leaves. *Plant Foods Hum Nutr.* 1990;40(2):107-113. [PubMed](#).
- 24 Fatimah AM, Norazian MH, Rashidi O. Identification of carotenoid composition in selected 'ulam' or traditional vegetables in Malaysia. *Int Food Res J.* 2012;19(2):527-530.
- 25 Petrus AJ. *Sauropus androgynus* (L.) Merrill - A potentially nutritive functional leafy-vegetable. *Asian J Chem.* 2013;25(17):9425-9433. Nota : fichier .aspx. En cas de non lisibilité, ajouter.pdf après .aspx
- 26 Bunawan H, Bunawan SN, Baharum SN, Noor NM. *Sauropus androgynus* (L.) Merr. Induced bronchiolitis obliterans: from botanical studies to toxicology. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;714158.
- 27 Khoo HE, Azlan A, Amin I. *Sauropus androgynus* leaves for health benefits: hype and the science. *Nat Prod J.* 2015;5(2):115-123.
- 28 Zhang BD, Cheng JX, Zhang CF, Bai YD, Liu WY, Li W, et al. *Sauropus androgynus* L. Merr.-A phytochemical, pharmacological and toxicological review, *J. Ethnopharmacol.* 2020 ; S0378-8741(19)32493-6 (20 mars) [PubMed](#).
- 29 Benjapak N, Swatsitang P, Tanpanich S. Determination of antioxidant capacity and nutritive values of pak-wanban (*Sauropus androgynus* L. Merr.). *KKU Sci J.* 2008;36:279-289.
- 30 Andarwulan N, Batari R, Sandrasari DA, Bolling B, Wijaya H. Flavonoid content and antioxidant activity of vegetables from Indonesia. *Food Chem.* 2010;121(4):1231-1235. [ScienceDirect](#).
- 31 Selvi VS, Baskar A. Attenuation of cyclooxygenase and induced nitric oxide synthase and antioxidant properties by *Sauropus androgynus* (L.) Merr. plant leaves. *World J Med Sci.* 2014;11(3):334-341.
- 32 Bose R, Kumar MS, Manivel A, Mohan SC. Chemical constituents of *Sauropus androgynus* and evaluation of its antioxidant activity. *Res J Phytochem.* 2018;12:7-13.
- 33 Madhu CS, Manukumar HM, Basavaraju P. New-vista in finding antioxidant and anti-inflammatory property of crude protein extract from *Sauropus androgynus* leaf. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2014;13(4):375-383.
- 34 Sa'roni SR, Sadjiman T, Sja'bani M, Zulaela Z. Effectiveness of the *Sauropus androgynus* (L.) Merr leaves extract in increasing mother's breast milk production. *Media Litbang Kersehatan* (= Media Health Res Dev.) 2004;14(3):20-24. (en indonésien, résumé en anglais).
- 35 Wang PH, Lee SS. Active chemical constituents from *Sauropus androgynus*, *J Chin Chem Soc.* 1997;44:145-149. [Wiley Online Library](#).
- 36 Subekti S, Sumarti SS, Murdiarti TB. Pengaruh daun katuk (*Sauropus androgynus* L. Merr) dalam ransum terhadap fungsi reproduksi pada puyuh. *Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner.* 2008;13(3)167-173 (en indonésien).
- 37 Zhang J, Zhu WF, Zhu WY, Yang PP, Xu J, Manosroi J, et al. Melanogenesis-inhibitory and cytotoxic activities of chemical constituents from the leaves of *Sauropus androgynus* L. Merr. (*Euphorbiaceae*). *Chem Biodivers.* 2018;15(2):e1700486 (en ligne, 10 pages). [PubMed](#).
- 38 Kanchanapoom T, Chumsri P, Kasai R, Otsuka H, Yamasaki K. Lignan and megastigmane glycosides from *Sauropus androgynus*. *Phytochemistry.* 2003;63(8):985-988. [PubMed](#).
- 39 Wei LS, Wee W, Siong JY, Syamsimir DF. Characterization of antimicrobial, antioxidant, anticancer properties and chemical composition of *Sauropus androgynus* stem extract. *Acta Med Lit.* 2011;18(1):12-16.
- 40 Kuttinath S, Haritha KH, Rammohan R. Phytochemical screening, antioxydant, antimicrobial, and antibiofilm activity of *Sauropus androgynus* leaf extracts, *Asian J Pharm Clin Res.* 2019 ;12(4) :244-250.
- 41 Yunita O, Rantam F, Yuwono M. Metabolic fingerprinting of *Sauropus androgynus* (L.) Merr. leaf extracts. *Pharm Sci Asia.* 2019;46(2):69-79.
- 42 Lin C, Lin W, Pan W, Li Y. Study on chemical constituents of the essential oil from the leaves of *Sauropus androgynus* (L.) Merr. *J Tropic Subtropic Botan.* 1998;7(3):255-256.
- 43 Bender AE, Ismail KS. Nutritive value and toxicity of *Sauropus androgynus*. *Prc. Nutr Soc.* 1973;32(2):79A-80A. Numérisé et mis en ligne en 2007. [PubMed](#).
- 44 Ger LP, Chiang AA, Lai RS, Chen SM, Tseng CJ. Association of *Sauropus androgynus* and bronchiolitis obliterans syndrome: a hospital-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(9):842-849.
- 45 Soka S, Alam H, Boenjamin N, Agustina TW, Suhartono MT. Effect of *Sauropus androgynus* leaf extracts on the expression of prolactin and oxytocin genes in lactating BALB/C mice. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2010;3(1):31-36. [PubMed](#).
- 46 Selvi V, Bhaskar A. Phytochemical analysis and GC-MS profiling in the leaves of *Sauropus androgynus* (L.) Merr. *Int J Drug Dev Res.* 2012;4(1):162-167.
- 47 Susanti NM, Budiman IN, Warditiani NK. Skrining fitokimia ekstrak etanol 90 % daun katuk (*Sauropus androgynus* [L.] Merr.). *Jurnal Farmasi Udayana.* 2014;3(1):83-86.
- 48 Agrawal SK, Karthikeyan V, Periyasamy P, Ramraj N. Multivitamin plant: pharmacognostical standardization and phytochemical profile of its leaves. *J Pharm Res (Mohali, India).* 2015;9(2):920-925.
- 49 Laveena KB, Chandra M. Evaluation of bioactive compounds, antioxidant, and antibacterial properties of medicinal plants *Sauropus androgynus* L. and *Erythrina variegata* L. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(12):313-317.
- 50 Platel K, Srinivasan K. Nutritional profile of chekurmanis (*Sauropus androgynus*), a less explored green leafy vegetable. *Indian J Nutr Diet.* 2017;54(3):243-252. Mis en ligne par K. Srinivasan.

- 51 Qi W, Hua L, Gao K. Chemical constituents of the plants from the genus *Phyllanthus*. *Chem Biodivers*. 2014;11(3):364-395. [PubMed](#).
- 52 Komlaga G, Genta-Jouve G, Cojean S, Dickson RA, Mensah, ML, Loiseau PM, *et al*. Antiplasmodial *Securinega* alkaloids from *Phyllanthus fraternus*: discovery of natural (+)-allonorsecurinine. *Tetrahedron Letters*. 2017;58:3754-3756. [ScienceDirect](#).
- 53 Chirkin E, Atkatiian W, Porée FH. The *Securinega* alkaloids. *Alkaloids Chem Biol*. 2015;74:1-120. [PubMed](#).
- 54 Cesari I, Grisoli P, Paolillo M, Milanese C, Massolini G, Brusotti G. Isolation and characterization of the alkaloid nitidine responsible for the traditional use of *Phyllanthus muellerianus* (Kuntze) Excell stem bark against bacterial infections. *J Pharm Biomed Anal*. 2015;105:115-120. [PubMed](#).
- 55 Petitpierre N, Beigelman C, Letovanec I, Lazor R. Pneumonie respiratoire cryptogénique. *Rev Mal Respir*. 2016;33(8):703-717. [PubMed](#).
- 56 Lin TJ, Lu CC, Chen KW, Deng JF. Outbreak of obstructive ventilatory impairment associated with consumption of *Sauropus androgynus* vegetable. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(1):1-8. [PubMed](#).
- 57 Roggli VL, Chiang A. Constrictive bronchiolitis obliterans in *Sauropus androgynus* poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(5):525-526 ; [PubMed](#), réponse des auteurs (Deng *et al*), *ibid.*, 527-528.
- 58 Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1820-1828.
- 59 Wu CL, Hsu WH, Chiang CD, Kao CH, Hung DZ, King SL, *et al*. Lung injury related to consuming *Sauropus androgynus* vegetable. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(3):241-248. [PubMed](#).
- 60 Kao CH, Ho YJ, Wu CL, ChangLai SP. Using 99mTc-DTPA radioaerosol inhalation lung scintigraphies to detect the lung injury induced by consuming *Sauropus androgynus* vegetable and comparison with conventional pulmonary function tests. *Respiration*. 1999;66(1):46-51. [PubMed](#).
- 61 Yang CF, Wu MT, Chiang AA, Lai RS, Chen C, Tiao WM, *et al*. Correlation of high-resolution CT and pulmonary function in bronchiolitis obliterans: a study based on 24 patients associated with consumption of *Sauropus androgynus*. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(4):1045-1050.
- 62 Chang H, Wang JS, Tseng HH, Lai RS, Su JM. Histopathological study of *Sauropus androgynus*-associated constrictive bronchiolitis obliterans: a new cause of constrictive bronchiolitis obliterans. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(1):35-42. [PubMed](#).
- 63 Lai RS, Chiang AA, Wu MT, Wang JS, Lai NS, Lu JY, *et al*. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Lancet*. 1996;348(9020):83-85. [PubMed](#).
- 64 Higenbottam TW. Bronchiolitis obliterans following the ingestion of an Asian shrub leaf. *Thorax*. 1997;52 Suppl 3:S68-72.
- 65 Wu CL, Hsu WH, Chiang CD. The effect of large-dose prednisolone on patients with obstructive lung disease associated with consuming *Sauropus androgynus*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1998;61(1):34-38. [PubMed](#).
- 66 Hsu H, Chang H, Su J, Goan Y, Wong C, Huang M. Lung transplantation in *Sauropus androgynus* consumption patients in Taiwan. *Transplant Proc*. 1998;30(7):3393-3394. [PubMed](#).
- 67 Hsu H, Chang H, Goan Y. Intermediate results in *Sauropus androgynus* bronchiolitis obliterans patients after single-lung transplantation. *Transplant Proc*. 2000;32(7):2422-2423. [PubMed](#).
- 68 Ger LP, Chiang AA, Lai RS, Chen SM, Tseng CJ. Association of *Sauropus androgynus* and bronchiolitis obliterans syndrome: a hospital-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(9):842-849.
- 69 Lai RS, Wang JS, Wu MT, Hsu HK. Lung transplantation in bronchiolitis obliterans associated with vegetable consumption. *Lancet*. 1998;352(9122):117-118. [PubMed](#).
- 70 Chang YL, Yao YT, Wang NS, Lee YC. Segmental necrosis of small bronchi after prolonged intakes of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):594-598.
- 71 Wang JS, Tseng HH, Lai RS, Hsu HK, Ger LP. *Sauropus androgynus*-constrictive obliterative bronchitis/bronchiolitis--histopathological study of pneumonectomy and biopsy specimens with emphasis on the inflammatory process and disease progression. *Histopathology*. 2000;37(5):402-410. [PubMed](#).
- 72 Chen CW, Hsiue TR, Chen KW, Chang HY, Chen CR, Yang BC. Increased IL-5 and IL-10 transcription in bronchial cells after *Sauropus androgynus* ingestion. *J Formos Med Assoc*. 1996;95(9):699-702. [PubMed](#).
- 73 Chang YL, Chen JS, Wu HD, Lee YC. Retransplantation of contralateral lung in a patient with *Sauropus androgynus*-induced bronchobronchiolitis obliterans. *Transplant Proc*. 2000;32(7):2432-2434. [PubMed](#).
- 74 Luh SP, Lee YC, Chang YL, Wu HD, Kuo SH, Chu SH. Lung transplantation for patients with end-stage *Sauropus androgynus*-induced bronchiolitis obliterans (SABO) syndrome. *Clin Transplant*. 1999;13(6):496-503. [PubMed](#).
- 75 Yu SF, Chen TM, Chen YH. Apoptosis and necrosis are involved in the toxicity of *Sauropus androgynus* in an *in vitro* study. *J Formos Med Assoc*. 2007;106(7):537-547.
- 76 Hsiue TR, Guo YL, Chen KW, Chen CW, Lee CH, Chang HY. Dose-response relationship and irreversible obstructive ventilatory defect in patients with consumption of *Sauropus androgynus*. *Chest*. 1998;113(1):71-76. [PubMed](#).
- 77 Ou CY, Chen CZ, Lee CH, Lin CC, Chang HY, Hsiue TR. Pulmonary function change in patients with *Sauropus androgynus*-related obstructive lung disease 15 years later. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(10):630-634. En ligne [ici](#).

- 78 Yang RH, Yao SF, Chu YK Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following consumption of *Sauropus androgynus*, [Am J Intern Med](#). 2017;5(6):125-128.
- 79 Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto I, Machida K, Kawabata M, Arimura K, *et al*. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Japan - Alert of food-associated pulmonary disorders from Japan. [Respiration](#). 2005;72(2):221. [PubMed](#).
- 80 Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto I, Watanabe M, Koreeda Y, Date H, *et al*. Living-donor lobar lung transplantation in *Sauropus androgynus*-associated bronchiolitis obliterans in Japan. [Intern Med](#). 2005;44(10):1103-1104.
- 81 Tagawa A, Watanuki Y, Hayashi M, Shinohara T, Koyabashi S, Kenmotsu H. *et al*. Familial occurrence of bronchiolitis obliterans associated with pulmonary aspergillosis. [Kansenshogaku zasshi](#). (J Jap Assoc Infect Dis). 2007;81:291-296. (en japonais ; remarque : a fait l'objet d'une double publication, cf. résumé dans [PubMed](#)).
- 82 Sawahata M, Ogura T, Akihiro T, Hiroshi T, Takuya Y, Masaaki M, *et al*. *Sauropus androgynus*-associated bronchiolitis obliterans of mother and daughter – Autopsy report. [Respir Med CME](#). 2010;3(4):214-217.
- 83 Lai RS, Wang JS, Lee PC. *Sauropus androgynus* and papaverine do not induce bronchiolitis obliterans in Sprague-Dawley rats. [Zhonghua Yi Xue Za Zhi \(Taipei\)](#). 2000;63(7):536-541. (Résumé *via* [PubMed](#), original non vu).
- 84 Svetleic J, Molteni A, Herndon B. Bronchiolitis obliterans induced by intratracheal papaverine: a novel animal model. [Lung](#). 2004;182(2):119-134. [PubMed](#).
- 85 Hashimoto I, Imaizumi K, Hashimoto N, Furukawa H, Noda Y, Kawabe T, *et al*. Aqueous fraction of *Sauropus androgynus* might be responsible for bronchiolitis obliterans. [Respirology](#). 2013;18(2):340-347. [PubMed](#).

Sauropus spatulifolius

- 86 Quian ZZ, Dan Y, Liu YZ, Peng Y. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2010 Edition) : A milestone in development of china's healthcare. [Chinese Herbal Medicines](#). 2010;2(2):157-160.
- 87 Wei X, Li Y, Li M, Min C, Lu H, Li Q, *et al*. The protective effects of *Sauropus spatulifolius* on acute lung injury induced by lipopolysaccharide. [J Sci Food Agric](#). 2018;98(12):4420-4426. [PubMed](#).
- 88 Lam RP, Choi YP, Yip WL, Wan CK, Tsui SH. Dragon's tongue (*Sauropus spatulifolius*)-induced liver injury – a report of two cases, [Clin Toxicol \(Phila\)](#). 2017;55(7):689-868 (NACCT Abstracts, n° 71). [PubMed](#).
- 89 Ng WY, Hung LY, Lam YH, Chan SS, Pang KS, Chong YK, *et al*. Poisoning by toxic plants in Hong Kong: a 15-year review. [Hong Kong Med J](#). 2019;25(2):102-112.