

Toxicité pour le bétail et usages médicinaux du *Galega officinalis* (Leguminosae) et de la galéguine

FRAITURE A.

Jardin botanique Meise, Domaine de Bouchout, 1860 Meise, Belgique

Correspondance : Dr André Fraiture – Email : fraiture@br.fgov.be

RÉSUMÉ : L'absorption de foin contaminé par *Galega officinalis* est suspectée d'avoir causé la mort de 38 moutons dans une ferme de Belgique. Les faits sont brièvement décrits. L'essentiel de cet article est consacré à une revue des informations disponibles dans la littérature à propos des substances actives découvertes dans la plante. L'accent est mis plus particulièrement sur la galéguine et sur sa grande toxicité pour le mouton ainsi que, dans une moindre mesure, pour d'autres animaux (bovins, caprins, chevaux...). La mort survient rapidement, par œdème aigu des poumons et hydrothorax sévère, induisant une détresse respiratoire aiguë. *Galega officinalis* a également des propriétés médicinales et a été notamment à l'origine de la découverte de la metformine, antidiabétique bien connu. D'autres usages médicinaux sont évoqués, de même que sa capacité à augmenter la lactation, notamment chez la vache. Enfin, une synthèse des aspects botaniques de *Galega officinalis*, de son écologie et de son caractère invasif est présentée.

1. Introduction

À la fin du mois de janvier 2013, le Jardin botanique Meise a été contacté pour expertiser du foin qui avait été donné comme fourrage à des moutons. Le 22 janvier, le fermier avait trouvé 6 animaux morts dans l'étable et, le lendemain, 32 autres animaux étaient morts. Il s'agissait dans tous les cas de brebis gravides (Bertels, 2013).

Tous les animaux sont morts très rapidement, en présentant d'importants problèmes respiratoires. L'autopsie a mis en évidence une abondante mousse dans le nez et la trachée, ainsi qu'un œdème de la région thoracique et des poumons. L'abdomen était également dilaté. Une origine bactériologique ou virale étant *a priori* exclue, l'éventualité d'un empoisonnement fut envisagée.

Le foin consommé par les moutons avait été fauché dans une réserve naturelle de 10 ha, située aux environs d'Anvers. La quantité de foin absorbée par les moutons n'est pas connue et l'analyse toxicologique des animaux morts n'a pas été réalisée

mais l'examen de l'échantillon de foin, ainsi que la consultation de la littérature toxicologique, ont permis de suspecter une intoxication par *Galega officinalis*. Il a en effet été constaté que le foin, essentiellement composé de graminées, contenait 20 à 25 % de cette dernière espèce, connue pour sa grande toxicité pour le bétail, en particulier pour les moutons. De plus, les symptômes observés chez les moutons correspondent aux descriptions données dans la littérature pour les empoisonnements par *Galega*.

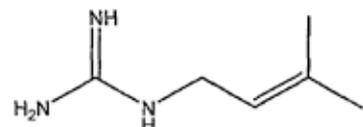
Cette revue de la littérature a pour objectifs de (i) synthétiser les connaissances relatives aux substances actives présentes dans la plante, leur toxicité, particulièrement pour les ruminants, ou leur intérêt médicinal, (ii) décrire les aspects botaniques de *Galega officinalis*, son écologie et son caractère invasif.

2. Présence de galéguine dans les *Galega* et dans d'autres espèces végétales

Galega officinalis est connu pour contenir diverses substances telles que

des alcaloïdes du groupe des guanidines (galéguine, 4-hydroxygaléguine), du groupe des quinazolines (péganine) et de la glucoquinine, des flavonoïdes (surtout dans les fleurs, notamment la galutéoline et la galéine), des tanins, un glucoside nor-terpénique (le dearabinosyl pneumonanthoside) et des saponines (Pufahl et Schreiber, 1963 ; Schäfer et Stein, 1967 ; Barthel et Reuter, 1968). D'autres composés ont encore été isolés de la plante, tels que le phytostérol- β -D-glucoside, le medicagol methyl ether et l'allantoïne (Fukunaga *et al.*, 1987) ; les acides gras (acides α -linoléique, palmitique et linoléique) et les acides aminés y ont été étudiés par Peiretti et Gai (2006). Certaines de ces substances sont toxiques, en particulier la galéguine (figure 1). Il s'agit d'un dérivé de

Figure 1 : structure chimique de la galéguine.



la guanidine, l'isoamylène-guanidine (Barger et White, 1923) ou isopentényl guanidine ou diméthylallylguanidine ou (3-méthylbut-2-ényl)guanidine (Schreiber *et al.*, 1964 ; Desvages et Olomucki, 1969, Eichholzer *et al.*, 1982). Elle a été découverte par Georges Tanret (1914a ; 1914b), qui en a étudié la toxicité (Tanret, 1914c).

Assez étonnamment, il semble que la galégine ne soit pas présente dans une espèce voisine : *Galega orientalis* Lam. (Oriental goat's rue, Fodder galega) (Schreiber *et al.*, 1962 ; Köhler, 1969). Celle-ci contient toutefois de la péganine (Richter, 1968), qui ne semble pas être toxique (Köhler, 1969), ainsi qu'un autre alcaloïde du groupe des guanidines : la smirnovine (Benn *et al.*, 1996). *Galega orientalis* provient de la région du Caucase et est parfois naturalisé ailleurs ou cultivé pour l'ornement (Hanelt, 2001). Cette espèce a été recommandée comme fourrage, ainsi que pour l'amélioration des sols agricoles (Varis, 1986 ; Nömmalu *et al.*, 1996 ; Fairey *et al.*, 2000). Ses principaux avantages sont d'être très persistante, de produire une biomasse abondante ainsi qu'une quantité de graines stable dans des régions où cette dernière production ne peut être obtenue avec la luzerne (p. ex. Estonie). Étant une légumineuse, elle porte, sur ses racines, des nodules bactériens qui lui permettent d'absorber l'azote atmosphérique. On a démontré que la bactérie qui colonise ses racines est une espèce de *Rhizobium* liée aux *Galega* : *Rhizobium galegae* (Lindström, 1989). Par ailleurs, on a observé que la plante et le *Rhizobium* résistaient bien à diverses substances chimiques telles que huile, benzène, toluène, etc. et on en a conclu que leur utilisation pour la dépollution de certains sols était envisageable (Lindström *et al.*, 2003).

Par contre et de façon assez inattendue, la galégine a été découverte dans trois espèces, qui sont éloignées taxonomiquement de *Galega officinalis*. Tout d'abord, la galégine est présente dans *Verbesina encelioides* (Cav.) Benth. & J.D. Hook. ex A. Gray, une plante de la famille des *Compositae* (= *Asteraceae*) (Oelrichs *et al.*, 1981 ; Eichholzer *et al.*, 1982 ; Keeler *et al.*, 1992 ; Lopez *et al.*, 1996), avec une concentration environ six fois moindre que dans *G. officinalis*. Ce *Verbesina* est natif du Mexique et du sud-ouest

des U.S.A. ; il s'est propagé et naturalisé dans beaucoup de régions chaudes du globe, notamment en Australie et en Inde, et y représente un risque pour le bétail, en particulier pour les moutons (Everist, 1947 ; Jain *et al.*, 2008 ; Burrows et Tyrl, 2013). La plante est parfois appelée *Verbesina encelioides*, mais ce nom est incorrect.

La galégine est également présente dans deux espèces australiennes de *Schoenus* (*Cyperaceae*) (*S. rigens* S.T. Blake et *S. asperocarpus* F. Muell.) qui ont causé des empoisonnements chez le mouton (Gardner et Bennetts, 1956). En 1983, on a même dénombré près de 2000 animaux morts en 24 heures, dans un élevage à 100 km au nord de Perth (Dorling *et al.*, 2004). Dans *S. rigens*, le contenu en galégine est très élevé dans les jeunes plantes (> 0,02 % MS), bas à nul dans les plantes matures, et nul dans les graines. Par contre, il a été montré que des plantes matures de *Schoenus asperocarpus*, récoltées une trentaine d'années auparavant et conservées sèches à température ambiante depuis lors, contenaient encore une forte concentration en galégine, soit 0,006 % MS (Huxtable *et al.*, 1993 ; Dorling *et al.*, 2004). Ces chiffres sont à diviser par 4 à 5 pour obtenir la concentration dans les plantes fraîches. Seize autres espèces australiennes de *Schoenus* ont été étudiées par ces mêmes auteurs, qui y ont constaté l'absence de galégine.

Des recherches ont été poursuivies en vue de trouver des variétés de *Galega officinalis* à faible taux de galégine (Schröck, 1941 ; Richter, 1968) ; plusieurs thèses, malheureusement non publiées, ont été consacrées à l'étude phytochimique de *Galega officinalis* (Claudel, 1988 ; Champavier, 1999 ; Peirs, 2005).

3. Répartition de la galégine dans les différentes parties du *Galega*

La galégine est présente en concentration assez importante dans *Galega officinalis*. Oldham (2008) et Oldham et collaborateurs (2011) ont observé que la concentration en galégine n'était pas identique dans toutes les parties de la plante : 0,7 % dans les tissus reproducteurs, 0,4 % dans les feuilles et 0,1 % dans les tiges. La concentration varie également avec le stade de déve-

loppement : basse au stade végétatif (2 mg par pied), elle est la plus élevée lorsque les gousses sont en voie de formation, mais que les graines ne sont pas encore mûres (91 mg par pied ou 0,4 %), puis décroît chez les plantes à graines mûres (48 mg par pied ou 0,2 %) (Oldham, 2008 ; El-Gengaihi *et al.*, 2011 ; Oldham *et al.*, 2011). Parallèlement, Barthel et Reuter (1968) notent que le rapport de concentration galégine/4-hydroxygalégine varie suivant le stade de développement du *Galega officinalis* : de 32 à la floraison, il chute à 4,8 lorsque les fruits sont formés.

En conclusion, le stade le plus toxique est donc malheureusement celui qui est atteint par *Galega officinalis* au moment de la fauche du fourrage. On constate d'ailleurs que les empoisonnements causés par les plantes fraîches se produisent principalement en juillet-août (Morquer *et al.*, 1952 ; Faliu *et al.*, 1981) ou en août-septembre (Cooper et Johnson, 1984), c'est-à-dire lorsque la plante a atteint le stade de la floraison ou a déjà formé ses graines.

Une assez large variabilité du contenu en galégine existe également entre populations de *Galega* (Schäfer et Stein, 1967) et ces différences sont héréditaires. À l'inverse, les facteurs du milieu influencent peu cette concentration (Schäfer et Stein, 1969).

4. Toxicologie du *Galega officinalis* et de la galégine

La galégine est très toxique, surtout pour les moutons (Moussu et Desaint, 1907 ; Morquer *et al.*, 1952 ; Puyt *et al.*, 1981 ; Faliu *et al.*, 1985 ; Keeler *et al.*, 1986 ; Lopez *et al.*, 1996 ; Bézard *et al.*, 2002 ; Bruneton, 2005). En France, c'est l'intoxication la plus fréquente et la plus grave chez les ovins ; elle serait surtout signalée dans la moitié sud du pays, jusqu'à la Loire et l'Ain (Aquitaine, Midi-Pyrénées, Provence, Pyrénées Orientales, Gard) mais existerait également dans de nombreuses autres régions (Faliu *et al.*, 1985).

Galega officinalis peut également se révéler très dangereuse, voire mortelle, pour d'autres animaux, par exemple les vaches (Faliu *et al.*, 1985 ; Roch *et al.*, 2007) et les caprins, moins

souvent pour les chevaux (Boutines, 1992 ; Roch *et al.*, 2007). Les bovins et les chevaux refusent souvent le *Galega* (Faliu *et al.*, 1985). Des intoxications ont toutefois été signalées chez des bovins ; les lésions observées rappellent celles produites chez les moutons, avec une myocardite plus manifeste (Morquer *et al.*, 1952). L'animal tombe sur place, veine jugulaire gonflée, le pouls veineux devient excessif, les pulsations cardiaques s'accroissent (110 à 120/min) et l'animal succombe généralement en moins d'une heure (Faliu *et al.*, 1985). Chez les équidés, des coliques d'indigestion sont suivies d'abattement, d'un œdème généralisé et la mort peut survenir en quelques heures, par syncope cardiaque (Faliu *et al.*, 1985).

Il semblerait que les lapins soient très peu sensibles à la galéguine, comme d'ailleurs aux alcaloïdes d'autres végétaux comme la belladone (*Atropa bella-donna* L.) et le cytise faux-ébénier (*Laburnum anagyroides* Medik.) (Morquer *et al.*, 1952 ; Jean-Blain et Grisvard, 1973 ; Faliu *et al.*, 1981). Deux lapins adultes, nourris exclusivement avec du *Galega*, du 28 juillet au 5 août, ont consommé toutes les parties de la plante (fleurs, feuilles et tiges) sans en paraître incommodés (Moussu et Desaint, 1907). Les chiens, les hamsters et les cobayes semblent insensibles également aux toxines de la plante, lorsqu'elles sont absorbées par ingestion (Moussu et Desaint, 1907 ; Morquer *et al.*, 1952 ; Faliu *et al.*, 1981). L'administration de sciure de racine de *Galega* à un chien, par sonde gastrique, est restée sans effet, alors que des injections hypodermiques réalisées sur cette espèce par les mêmes auteurs, ont produit un œdème (phlegmon) très net. Morquer et collaborateurs (1952) indiquent que les rats blancs sont eux aussi résistants aux toxines de *Galega officinalis*. Selon Rasekh et collaborateurs (2008), qui ont administré par voie orale, à des rats Wistar, une suspension réalisée au départ de la plante, la DL50 est supérieure à 5 g/kg. Chez les souris, des extraits alcooliques de graines et de feuilles de *Galega officinalis*, administrés en injections sous-cutanées s'avèrent toxiques, la DL50 de sulfate de galéguine étant de 77,5 mg/kg (Köhler, 1969).

Chez le mouton, la plante peut déjà être toxique à la dose de 0,8 g de plante

sèche par kg de poids de l'animal et par jour (Keeler *et al.*, 1986), mais la sensibilité est très variable d'un individu à l'autre et il arrive que des doses de près de 25 g/kg ne montrent pratiquement pas d'effet toxique chez les brebis (Keeler *et al.*, 1988). Il est possible que cette variabilité soit due aux différences de la concentration en galéguine des plantes ingérées, par exemple en fonction de la date de la fauche. Selon Bruneton (2005), Puyt et collaborateurs (1981) et le site-Internet *Végetox*, 10 g de plante fraîche par kg, soit un total de 400 à 500 g de plante fraîche ou 100 g de plante sèche par animal, suffisent pour tuer un mouton adulte. Faliu et collaborateurs (1981 ; 1985) ont constaté la mort d'une brebis adulte de 36 kg, moins de 24 heures après l'ingestion de 3 g de *Galega* sec (équivalent à 12 g de *Galega* frais) par kg de poids vif. Ils considèrent qu'un fourrage contenant 10 % de *Galega* doit être considéré comme très dangereux pour les ovins. Moussu et Desaint (1907) ont fait une observation semblable : deux agneaux d'un an sont morts en une vingtaine d'heures après consommation de *Galega* fraîchement coupé, alors qu'il était à l'état de floraison.

Les symptômes apparaissent assez brutalement mais tardivement, de 12 à 48 heures après l'ingestion (Moussu et Desaint, 1907 ; Puyt *et al.*, 1980 ; Faliu *et al.*, 1981 ; Roch *et al.*, 2007). Ils incluent dyspnée (respiration peu profonde et rapide, avec signes de détresse respiratoire aiguë : cou tendu, naseaux dilatés, tirage costal), anoxie, salivation abondante et décharge nasale et buccale d'écume. La situation évolue rapidement en crises convulsives précédant la mort. Faliu et collaborateurs (1981) ont constaté la mort d'une brebis qui, 35 minutes auparavant, ne présentait aucun symptôme. Ces auteurs indiquent que la mort de l'animal survient en moyenne 3 heures après l'apparition des premiers symptômes et 3 à 5 minutes (jusqu'à une heure) après le début de la crise dyspnéique. L'autopsie des animaux morts montre un hydrothorax sévère (0,6 à 1,8 l de liquide clair, ambré, albuminoïde, moussant facilement et coagulant au contact de l'air ; Faliu et collaborateurs (1981) en ont même mesuré 3 à 5 l sur des brebis adultes Dishley-Merinos, animaux de grande taille), une congestion généralisée et un œdème aigu des poumons, avec une congestion

plus ou moins intense et de multiples foyers hémorragiques, d'abondants exsudats d'écume de couleur paille dans les bronchioles et la trachée (2-3 litres), pétéchie épi- et endocardiaque (Moussu et Desaint, 1907 ; Morquer *et al.*, 1952 ; Puyt *et al.*, 1981 ; Faliu *et al.*, 1981 ; Keeler *et al.*, 1986 ; 1992). Ces symptômes pourraient être le résultat d'un effet direct de la galéguine sur la perméabilité vasculaire pulmonaire mais ils pourraient aussi être causés par une déficience cardiaque (Burrows et Tyrl, 2013). Ils ont été obtenus également, chez de jeunes moutons (15-20 kg), par l'injection intrapéritonéale de solutions de sulfate de galéguine synthétique, qui se sont avérées mortelles aux doses de 37,5 et 40 mg/kg (Huxtable *et al.*, 1993). D'autres types de lésions sont observées plus occasionnellement sur le cerveau, le cœur, le foie, les reins et le tube digestif (Moussu et Desaint, 1907 ; Faliu *et al.*, 1981 ; 1985). La galéguine, à la dose de 40 mg/kg, induit une paralysie de la moelle épinière et des centres nerveux chez plusieurs espèces animales (Faliu *et al.*, 1981). L'absorption répétée de faibles quantités de *Galega* peut provoquer l'avortement chez les brebis gravides, ainsi qu'une anarsaque faciale, qui disparaît en 48 heures (Faliu *et al.*, 1985). La galéguine a aussi une action hypotensive et neurotoxique (Keeler *et al.*, 1986). Le traitement spécifique consiste en l'administration de tonocardiaques et de diurétiques, mais il est inefficace en cas d'intoxication aiguë (site *Végetox*). Plusieurs thèses, souvent restées non publiées, ont été consacrées au *Galega officinalis* et à sa toxicité (Gauthier, 1941 ; Boutines, 1992 ; Oldham, 2008 ; Dumoulin, 2013).

5. Utilisations médicinales de la plante

Galega officinalis a été cultivé pour l'ornement et pour ses nombreuses vertus médicinales, dès le Moyen-âge (Hegi, 1924) ou, en tout cas, dès le 16^e siècle (Madaus, 1938), d'où l'épithète « *officinalis* ». Il était censé calmer la production élevée d'urine (polyurie) qui accompagne le diabète et être un contre-poison au venin de la vipère (Goetz et Le Jeune, 2008). On l'a également administré durant les épidémies de peste, pour faciliter la transpiration (Kroeber, 1947 ; Witters, 2001). Il était aussi recommandé pour

combattre la diarrhée, la dyspepsie, la fièvre et l'épilepsie et administré comme anticoagulant, diurétique, sédatif et vermifuge (Madaus, 1938 ; Duke *et al.*, 2002). L'action diurétique serait due à la galutéoline (flavonoïde) (Faliu *et al.*, 1981). Des recettes et des doses sont données par Madaus (1938).

La drogue utilisée en herboristerie (« *Galega herba* » ou « *Herba Galegae* » ou « *Herba Rutae caprariae* ») est essentiellement composée des folioles ; quelques fleurs et fragments de tige peuvent également être inclus. Une description détaillée en est donnée par Wichtl et Anton (2003). Selon ces derniers auteurs, elle est surtout importée de Bulgarie, de Pologne et de Hongrie. L'utilisation de la drogue tend toutefois à disparaître et la Commission E de l'ex-Bundesgesundheitsamt (BGA 1993) a émis un avis négatif sur son usage pour le traitement du diabète, parce que son efficacité contre cette maladie n'était pas prouvée, parce que la maladie concernée était sévère et que des alternatives thérapeutiques efficaces existaient.

Galega officinalis a parfois été utilisé comme tel dans la lutte contre le diabète, mais il semble que les effets de ce type de traitement soient de courte durée. Cet usage existe dans la médecine traditionnelle du Chili (Lemus *et al.*, 1999) et ces derniers auteurs ont montré l'action hypoglycémiant d'extraits de *Galega officinalis* sur des rats diabétiques (Wistar). Khokhla et collaborateurs (2010) ont confirmé l'action hypoglycémiant d'extraits alcooliques de la plante sur des rats (0,6 g de résidu sec par kg de poids corporel, administrés *per os*, durant 12 jours). Deux dérivés biguanides moins toxiques que la galégine (les synthalines A et B) ont été utilisés cliniquement durant les années 1920-1940 pour traiter le diabète (Howlett et Bailey, 2007). Deux autres biguanides (la phenformine et la buformine) sont devenus assez populaires durant les années '60, avant de disparaître des pharmacies en raison des fréquentes acidoses lactiques qu'elles produisaient, ainsi que d'une hausse de la mortalité par crise cardiaque.

La metformine, un guanide moins lipophile (dimethylbiguanide), s'est montrée plus sûre. Elle a été introduite en 1957 mais elle a été longtemps

victime d'une suspicion excessive, par assimilation avec la phenformine. Deux études écossaises (Clarke et Duncan, 1968 ; Clarke et Campbell, 1977) ont comparé la metformine avec le chlorpropamide (une sulfonylurée) et montré que le contrôle du glucose était identique avec les deux substances mais que les patients sous metformine avaient moins d'hypoglycémie et perdaient du poids alors que ceux sous sulfonylurée gagnaient du poids (Stades *et al.*, 2004). Des expériences récentes ont d'ailleurs montré une réduction de poids chez les souris, après traitement par *Galega officinalis* ou par la galégine et ce, aussi bien chez des souris normales que chez des souris génétiquement obèses (Mooney *et al.*, 2008 ; Coxon *et al.*, 2009 ; Palit *et al.*, 2010). De nos jours, la metformine est largement utilisée dans le traitement du diabète de type 2, surtout pour les patients souffrant d'obésité (DeFronzo et Goodman, 1995 ; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998 ; Kirpichnikov *et al.*, 2002). Ce serait le seul exemple d'un médicament approuvé contre le diabète, qui ait été développé au départ de plantes (Vuxan et Sievenpiper, 2005). Quelques effets secondaires indésirables ont cependant été signalés pour l'utilisation de la metformine. Elle peut induire des troubles de l'absorption de la vitamine B12 et en diminuer les concentrations mais cet effet peut être inversé par une prise accrue de calcium (Ting *et al.*, 2006 ; De Jager *et al.*, 2010). Elle peut également induire une acidose lactique (Fourrier et Seidowsky, 2010) mais cet effet secondaire, souvent mortel, est heureusement exceptionnel.

La metformine a de nombreuses autres applications thérapeutiques. Elle est notamment utilisée pour traiter le syndrome des ovaires polykystiques (Kirpichnikov *et al.*, 2002 ; Lord *et al.*, 2003). Des recherches récentes ont montré que la metformine pourrait être utilisée dans la lutte contre le cancer (Ben Saha *et al.*, 2010a ; 2010b ; Memmott *et al.*, 2010) et aurait également une action favorable dans le traitement de l'insuffisance rénale (Lipska *et al.*, 2011).

Par ailleurs, on rapporte depuis longtemps que la consommation de *G. officinalis* peut activer la lactation chez la vache (Kroeber, 1947). Le nom du genre vient d'ailleurs de gala

(γάλα), lait et aigos (αἴγος), chèvre. Cette propriété aurait notamment été utilisée aux Pays-Bas, les parties herbacées de la plante étant employées en été-automne et la racine en hiver. Un « *Extractum galegae* » a été administré dans ce même but dans l'ouest de la Suisse (Madaus, 1938 ; Heeger, 1956). La plante a également été utilisée comme galactagogue en Amérique (Madaus, 1938). Les recherches se poursuivent en ce sens (González-Andrés *et al.*, 2004) mais la toxicité de la plante rend son utilisation délicate pour le bétail. Par ailleurs, selon Heeger (1956), les effets galactogènes seraient peu constants.

On a également utilisé la plante pour stimuler la lactation chez la femme. Des préparations en partie composées d'extraits aqueux secs de *Galega* (Galactogil) sont encore utilisées actuellement dans ce but. Des expériences ont montré que le Galegran (essentiellement composé d'extraits de *Galega officinalis* ainsi que de sels de phosphore, de calcium et de fer), qui fut commercialisé en Allemagne sous le nom de Lactoferron, augmentait aussi bien la production de lait que le pourcentage de matière sèche dans celui-ci. Toutefois, il semble que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs (Typl, 1961 ; Heiss, 1968). Par ailleurs, il est possible que l'action hypoglycémiant de *Galega* soit transmise au nouveau-né (Zuppa *et al.*, 2010) et on a noté une action néfaste sur les nouveaux-nés d'une tisane contenant notamment des extraits de *Galega*, sans qu'il soit prouvé que ces derniers soient à l'origine du problème (Rosti *et al.*, 1994).

Enfin, on a observé que des extraits de *Galega officinalis* inhibaient l'agrégation des plaquettes sanguines (Atanasov et Spasov, 2000 ; Atanasov et Tchobanov, 2002) et pouvaient avoir une action bactéricide (Pundarikakshudu *et al.*, 2001).

6. Position systématique et distribution du *Galega officinalis*

Galega officinalis L., le sainfoin d'Espagne, « goat's rue » pour les anglais et « Geißraute » pour les allemands, est une plante de la famille des *Leguminosae* (*Fabaceae*). De nombreuses photos de l'espèce sont

consultables sur *PictoFlora* (site *Tela-botanica* : <http://www.tela-botanica.org/>). La synonymie inclut notamment *Galega vulgaris* Lam., *G. patula* Stev. et *G. persica* Pers. (Hanelt, 2001). Cette espèce est traditionnellement classée dans la tribu des *Galegeae* (Polhill et Raven, 1981) mais des études moléculaires ont montré que cette tribu était paraphylétique et que le genre *Galega* était proche du genre *Cicer* et se classait comme « sister » du clade *Vicioid* (Wojciechowski *et al.*, 2000 ; Steele et Wojciechowski, 2003).

Galega officinalis est une plante herbacée dressée, glabre, non épineuse, haute de 40-100 cm, à feuilles de 15-50 x 4-15 cm, composées-impairipennées, comportant 9-17 folioles elliptiques à étroitement lancéolées, à bords entiers, à sommet arrondi, voire tronqué, et terminé par un petit acumen étroit et long. Les fleurs sont lilas ou bleuâtres, plus rarement blanches, groupées en inflorescences (racèmes axillaires ou terminaux) longuement pédonculées et plus longues que les feuilles ; elles apparaissent de juin à septembre. Les gousses mesurent 20-30 x 2-3 mm. Une description de la plante est donnée par Hegi (1924), Lawalrée (1963), Morquer et collaborateurs (1952) et Heeger (1956), qui fournissent en outre des informations sur sa répartition, son écologie et sa culture. Faliu et collaborateurs (1981) donnent un dessin de l'épiderme de la face inférieure des feuilles, pour aider à la détermination des restes de la plante. Cette illustration montre que la face inférieure des feuilles porte des poils courts, dont la base est insérée entre des cellules épidermiques à cuticule striée, et que des cristaux prismatiques d'oxalate de calcium sont disposés le long des nervures.

Galega officinalis est originaire d'Europe méridionale, centrale et orientale, ainsi que du sud-ouest de l'Asie (Gillett, 1963 ; Lawalrée, 1963). D'après Meusel et collaborateurs (1965), l'espèce serait surtout indigène dans le domaine des steppes orientales et ne serait répandue dans les provinces continentales que grâce à son caractère synanthrope. Une carte de distribution est proposée par Madaus (1938).

Galega officinalis est connu en Europe centrale depuis le 16^e siècle, souvent

comme plante médicinale. Plus récemment, cette espèce y a été cultivée pour l'ornement, comme plante mellifère (Suisse) et comme engrais vert. Elle a été conseillée comme fourrage et est parfois encore recommandée pour cette utilisation (Faliu *et al.*, 1981 ; Peiretti et Gai, 2006). Toutefois, la plante est généralement refusée par le bétail, sans doute en raison de l'odeur désagréable qu'elle dégage au froissement et de son amertume (Morquer *et al.*, 1952 ; Heeger, 1956). De nos jours, elle n'est plus guère utilisée que pour l'ornement (Hanelt, 2001). Sa diversité génétique a été étudiée par Wang et collaborateurs (2012). Des indications pour sa culture sont données par Freudenberg et Caesar (1954).

Dans le territoire de la « Nouvelle flore de Belgique » (Lambinon et Verloove, 2012), *Galega officinalis* est rare dans le nord du district picard et l'ouest du district brabançon, ainsi que dans le district lorrain et le tertiaire parisien ; il est très rare ou inexistant ailleurs. L'espèce n'est pas indigène dans ce territoire, mais elle y a été cultivée pour l'ornement et comme plante fourragère. Elle a également été introduite sur divers terroirs miniers en Belgique et a tendance à s'y propager comme adventice, voire à s'y naturaliser en devenant invasive.

Galega officinalis est présent dans la quasi-totalité des départements de France métropolitaine (Morquer *et al.*, 1952 ; site web *Tela-Botanica* (<http://www.tela-botanica.org/>) ; fichier « Chorodep » sur le site web CATMINAT (<http://perso.wanadoo.fr/philippe.julve/catminat.htm>)) mais elle n'est cependant pas indigène dans ce territoire. Elle y a son optimum écologique dans les sites éclairés, sur les sols à pH relativement élevé, riches en nutriments minéraux et en matière organique, et relativement humides, souvent avec un caractère rudéral (Filoche *et al.*, 2010 ; Jauzein et Nawrot, 2011 ; et le site *CATMINAT*).

7. Une plante potentiellement invasive

Galega officinalis s'est répandu assez largement dans le monde, parfois à la suite d'introductions délibérées. C'est notamment le cas dans de larges zones des USA. La plante a été introduite

comme fourrage en Utah en 1891, puis s'est répandue dans les USA (Evans, 1984), surtout le long des cours d'eau et dans les zones humides (son biotope dans sa zone d'indigénat), dans les sites ensoleillés ou faiblement ombragés (Stokes, 1964). Elle est considérée aujourd'hui comme une plante invasive et nuisible dans ces régions (Tingey, 1971 ; Williams, 1980 ; Klugh, 1998 ; Barger *et al.*, 2003) et des campagnes d'éradication ont même été entreprises dans plusieurs états (Evans, 1984). L'utilisation d'un champignon parasite (Oehrens et González, 1975) ou la fauche répétée ont été utilisées dans ce but mais le moyen de lutte le plus efficace semble bien être l'usage de pesticides (Oldham et Ransom, 2011). La plante a également un caractère invasif dans certaines régions d'Europe (Morquer *et al.*, 1952 ; Lebel, 1999). En France, par exemple, où elle a tendance à se développer, surtout dans des sites rudéralisés comme les friches sur sols frais, les berges des cours d'eau et les bords des routes (Filoche *et al.*, 2010 ; Jauzein et Nawrot, 2011), elle se répand notamment lors des crues ou des transports de terre prélevée sur les berges des rivières (Faliu *et al.*, 1985).

Son élimination est cependant difficile, car elle produit de grandes quantités de graines. Oldham (2008) a noté des densités de 15.000 à 75.000 graines par mètre carré dans le sol, sous des colonies de *Galega*. Ce dernier auteur note également que les graines de cette espèce conservent très longtemps leur pouvoir de germination. Les tests qu'elle a réalisés sur des graines récoltées dans le sol montrent une viabilité de 91 à 100 % et une dormance de 80 à 93 %. Par ailleurs, elle a observé que des graines de 26 ans montraient pratiquement la même viabilité que des graines de l'année.

8. Conclusion

Galega officinalis est très toxique pour le bétail, en particulier pour le mouton. Les tentatives réalisées en Amérique montrent qu'une campagne d'éradication de la plante demanderait des moyens énormes, pourrait être une source de pollution si des herbicides étaient utilisés, et n'aurait que peu de chance de réel succès. La prévention reste dès lors préférable. Celle-ci pourrait se faire au moyen d'une campagne d'information des éleveurs,

rappelant les caractéristiques de la plante et sa toxicité ; elle pourrait également mentionner l'adresse d'un laboratoire, auquel ils pourraient s'adresser pour faire contrôler leur fourrage (sur pied ou après la fauche) en cas de doute.

Remerciements

Nous adressons nos vifs remerciements au Prof. Joëlle Leclercq, doyenne de la Faculté de Pharmacie et des Sciences biomédicales de l'Université catholique de Louvain, pour ses suggestions qui ont augmenté la valeur de notre texte, surtout en ce qui concerne la partie chimique. Nous remercions également Nicole Hanquart pour nous

avoir procuré copie de plusieurs publications, ainsi que Cyrille Gerstmans pour la préparation de la figure.

Toxicity to livestock and medicinal uses of *Galega officinalis* (Leguminosae) and galegine

SUMMARY

The absorption of hay contaminated by *Galega officinalis* has killed 38 sheep in a Belgian farm. The facts are briefly described. This paper is mostly devoted to a literature review about the active

substances discovered in the plant. The focus is particularly put on galegine and on its high toxicity for sheep and, to a lesser extent, for other animals (cows, goats, horses...). Death can occur rapidly by acute pulmonary oedema and severe hydrothorax inducing acute respiratory distress syndrome. The plant has also medicinal properties and was at the origin of the discovery of metformin, a well known antidiabetic. Other medicinal uses of the plant are mentioned, as well as its ability to increase lactation, especially in cows. Finally, a summary of the botanical aspects of *Galega officinalis*, its ecology and its invasive character is presented.

BIBLIOGRAPHIE

- ATANASOV A.T., SPASOV V. Inhibiting and disaggregating effect of gel-filtered *Galega officinalis* L. herbal extract on platelet aggregation. *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **69**, 235-240.
- ATANASOV A.T., TCHORBANOV B. Anti-platelet fraction from *Galega officinalis* L. inhibits platelet aggregation. *J. Med. Food.*, 2002, **5**, 229-234.
- BARGER G., WHITE F.D. The constitution of Galegine. *Biochem. J.*, 1923, **17**, 827-835.
- BARGERON C.T., MOORHEAD D.J., DOUCE G.K., REARDON R.C., MILLER A.E. (Technical coordinators) Invasive plants of the Eastern United States: identification and control. USDA Forest Service, Forest Health Technology Enterprise Team : Morgantown, WV, 2003, CD-Rom.
- BARTHEL A., REUTER G. Zur Biochemie und physiologie der isoprenoiden guanidine unter besonderer Berücksichtigung von 4-Hydroxy-3-methylbut-2-enylguanidin-(1) in *Galega officinalis* L. *Pharmazie*, 1968, **23**, 26-33.
- BEN SAHRA I., LAURENT K., GIULIANO S., LARBRET F., PONZIO G., GOUNON P., LEMARCHAND-BRUSTEL Y., GIORGETTI-PERALDI S., CORMONT M., BERTOLOTTI C., DECKERT M., AUBERGER P., TANTI J.F., BOST F. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53 dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res.* **70**, 2010, 2465-2475.
- BEN SAHRA I., LE MARCHAND-BRUSTEL Y., TANTI J.F., BOST F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther.*, 2010, **9**, 1092-1099.
- BENN M.H., SHUSTOV G., SHUSTOVA L., MAJAK W., FAIREY N.A. Isolation and characterization of two guanidines from *Galega orientalis* Lam. Cv. Gale (Fodder Galega). *J. agric. Food Chem.*, 1996, **44**, 2779-2781.
- BERTELS G. Giftig hooi. *Het Schaap*, 2013, **37**, 24-25.
- BÉZARD M., GRANCHER D., VIALARD J., DEBARNOT P. Un troupeau ovin intoxiqué par le galéga officinal. *Point Vét.*, 2002, **33** (n°227), 66-67.
- BGA (1993) Galegae officinalis herba (Geißrautenkraut). *Monographie BGA/BfArM (Kommission E)* **180** (ATC-Code G03FA).
- BOUTINES C.A.F. Intoxication des animaux domestiques par le galéga officinal (*Galega officinalis* L.) (Thèse de Doctorat Vétérinaire). Université Paul Sabatier : Toulouse, 1992, 69 p.
- BRUNETON J. Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 3^e éd. Editions Tec & Doc : Paris, 2005, 619 p.
- BURROWS G.E., TYRL R.J. Toxic plants of North America. 2nd ed.. Wiley-Blackwell : Ames, 2013, 1383 p.
- CHAMPAVIER Y. Etude phytochimique d'une fabacée toxique : *Galega officinalis* L. (Thèse). Université de Limoges, Fac. Médecine et Pharmacie, 1999, 214 p.
- CLARKE B.F., CAMPBELL I.W. Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese, maturity-onset diabetics uncontrolled by diet. *Br. Med. J.*, 1977, n° 6102, 1576-1578.
- CLARKE B.F., DUNCAN L.J. Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood-glucose response of uncontrolled obese diabetics. *Lancet*, 1968, n°7534, 123-126.

- CLAUDEL P. Contribution à l'étude de *Galega officinalis* L. (Thèse en Pharmacie). Université de Lyon 1, 1988
- COOPER M.R., JOHNSON A.W. Poisonous plants in Britain and their effects on animals and man. Reference Book 161. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food : London, 1984, 305 p.
- COXON G.D., FURMAN B.L., HARVEY A.L., MC TAVISH J., MOONEY M.H., ARASTOO M., KENNEDY A.R., TETTEY J.M., WAIGH R.D. Benzylguanidines and other galegine analogues inducing weight loss in mice. *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 3457-3463.
- DE JAGER J., KOOY A., LEHERT P., WULFFELÉ M.G., VAN DER KOLK J., BETS D., VERBURG J., DONKER A.J.M., STEHOUWER C.D.A. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 2010, **340**, c2181.
- DEFRONZO R.A., GOODMAN A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1995, **333**, 541-549.
- DESVAGES G., OLOMUCKI M. Recherches sur les dérivés guanidiques de *Galega officinalis* L. : galégine et hydroxygalégine. *Bull. Soc. chim. Fr.*, 5^e Série, 1969, **36**, 3229-3232.
- DORLING P.R., COLEGATE S.M., HUXTABLE C.R. Poisonous sedges: the galegine content of *Schoenus rigens* at various growth stages. In : Acamovic T., Stewart C.S., Pennycott T.W. (Eds), Poisonous plants and related toxins. CABI : Wallingford, 2004, 298-303.
- DUKE J.A., BOGENSCHUTZ-GODWIN M.J., DUCCELLIER J., DUKE P.-A.K. Handbook of medicinal herbs. 2nd ed. CRC Press : Boca Raton, 2002, 870 p.
- DUMOULIN C. L'intoxication au *Galega officinalis* L., un phénomène émergent ? (Thèse VetAgro Sup). Lyon, 2013
- EICHHOLZER J.V., LEWIS I.A.S., MACLEOD J.K., OELRICHS P.B., VALLELY P.J. Galegine and a new dihydroxyalkylacetamide from *Verbesina encelooides* [sic]. *Phytochemistry*, 1982, **21**, 97-99.
- EL-GENGAIHI S., IBRAHIM A.Y., HENDAWY S.F., ABD EL-HAMID S.R. The response of *Galega officinalis* plant to different nitrogen sources and their effect on active ingredients and biological activity. *J. Am. Sci.*, 2011, **7**, 388-398.
- EVANS J.O. Goatsrue eradication: a realistic goal. *Utah Sci.*, 1984, **45**, 8-11.
- EVERIST S.L. Plants poisonous to sheep. *Dept. Agric. Stock, Queensland, Div. Plant Industry*, 1947, **112**, 1-51.
- FAIREY N.A., LEFKOVITCH L.P., COULMAN B.E., FAIREY D.T., KUNELIUS T., MCKENZIE D.B., MICHAUD R., THOMAS W.G. Cross-Canada comparison of the productivity of fodder galega (*Galega orientalis* Lam.) with traditional herbage legumes. *Can. J. Plant Sci.*, 2000, **80**, 793-800.
- FALIU L., PUYT J.D., JEAN-BLAIN C. Intoxication végétale : galega officinal. *Point vét.*, 1985, **17**, n° 91, 453-455.
- FALIU L., PUYT J.D., TAINTURIER D. Le Galéga (*Galega officinalis* L.), une légumineuse très dangereuse pour les ovins. *Rec. Méd. Vét.*, 1981, **157**, 419-426.
- FILOCHE S., PERRIAT F., MORET J., HENDOUX F. Atlas de la flore sauvage de Seine-et-Marne. Conservatoire botanique national du Bassin parisien (CBNBP) : Paris, 2010, 688 p.
- FOURRIER F., SEIDOWSKY A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*, 2010, **19**, 539-544.
- FREUDENBERG G., CAESAR R. Arzneipflanzen: Anbau und Verwertung. Paul Parey : Berlin, 1954, 204 p.
- FUKUNAGA T., NISHIYA K., TAKEYA K., ITOKAWA H. Studies on the constituents of Goat's Rue (*Galega officinalis* L.). *Chem. pharm. Bull.*, 1987, **35**, 1610-1614.
- GARDNER C.A., BENNETTS H.W. The toxic plants of Western Australia. West Australian Newspapers, Periodical Div. : Perth, 1956, 253 p.
- GAUTHIER J. Contribution à l'étude des fourrages toxiques (Thèse). Ecole nationale vétérinaire : Toulouse, 1941, 60 p.
- GILLETT J.B. *Galega* (Leguminosae) in tropical Africa. *Kew Bull.*, 1963, **17**, 81-85.
- GOETZ P., LE JEUNE R. *Galega officinalis*. *Phytothérapie (Paris)*, 2008, **6**, 39-41.
- GONZÁLEZ-ANDRÉS F., REDONDO P.A., PESCADOR R., URBANO B. Management of *Galega officinalis* L. and preliminary results on its potential for milk production improvement in sheep. *N. Z. J. Agric. Res.*, 2004, **47**, 233-245.
- HANELT P. Mansfeld's encyclopedia of agricultural and horticultural crops (except Ornamentals). Springer : Berlin, 2001, 3645 p.
- HEEGER E.F. Handbuch der Arznei- und Gewürzpflanzenbaues Drogengewinnung. Deutscher Bauernverlag : Berlin, 1956, 775 p.
- HEGI G. Illustrierte Flora von Mittel-Europa: Mit besonderer Berücksichtigung von Deutschland, Oesterreich und der Schweiz., IV (3): 1113-1748. J.F. Lehmanns : München, 1924.
- HEISS H. Klinisch-experimenteller Beitrag zur Frage der laktogogen Wirkung der *Galega officinalis*. *Wien. med. Wochenschr.*, 1968, **118**, 546-548.

- HOWLETT H.C.S., BAILEY C.J. (eds) Galegin and antidiabetic plants. In: Bailey C.J., Campbell I.W., Chan J.C.N., Davidson J.A., Howlett H.C.S., Ritz P. (eds), Metformin, the gold standard: a scientific handbook. Wiley-Blackwell, 2007, 9 p.
- HUXTABLE C.R., DORLING P.R., COLEGATE S.M. Identification of galegine, an isoprenyl guanidine, as the toxic principle of *Schoenus asperocarpus* (poison sedge). *Aust. Vet. J.*, 1993, **70**, 169-171.
- JAIN S.C., JAIN R., SINGH R., MENGHANI E. *Verbesina encelioides*: perspective and potentials of a noxious weed. *Indian J. Tradit. Knowl.*, 2008, **7**, 511-513.
- JAUZEIN PH., NAWROT O. Flore d'Île-de-France. Quae : Versailles, 2011, 970 p.
- JEAN-BLAIN C., GRISVARD M. Les plantes vénéneuses, leur toxicologie. La Maison Rustique : Paris, 1973, 140 p.
- KEELER R.F., BAKER D.C., EVANS J.O. Individual animal susceptibility and its relationship to induced adaptation or tolerance in sheep to *Galega officinalis* L. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1988, **30**, 420-423.
- KEELER R.F., BAKER D.C., PANTER K.E. Concentration of galegine in *Verbesina encelioides* and *Galega officinalis* and the toxic and pathologic effects induced by the plants. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 1992, **11**, 11-17.
- KEELER R.F., JOHNSON A.E., STUART L.D., EVANS J.O. Toxicosis from and possible adaptation to *Galega officinalis* in sheep and the relationship to *Verbesina encelioides* toxicosis. *Vet. hum. Toxicol.*, 1986, **28**, 309-315.
- KHOKHLA M., KLEVETA G., KOTYK A., SKYBITSKA M., CHAJKA Y. Sugar-lowering effects of *Galega officinalis* L. *Ann. Univ. Mariae Curie-Sklodowska, Sect. DDD: Pharm.*, 2010, **23**, 177-182.
- KIRPICHNIKOV D., MCFARLANE S.I., SOWERS J.R. Metformin: an update. *Ann. intern. Med.*, 2002, **137**, 25-33.
- KLUGH K. Goatsrue, *Galega officinalis*, in Pennsylvania. *Regul. Hort.*, 1998, **24**, 25-28.
- KÖHLER H. Die Prüfung von Galega-Arten auf ihren Gehalt an Giftstoffen mit Hilfe biologischer Methoden, I – Die Giftigkeit der Geißbraute (*Galega officinalis* L.) für Warmblütler. *Biol. Zentralbl.*, 1969, **88**, 165-177.
- KROEBER L. Das neuzeitliche Kräuterbuch. Die Arzneipflanzen Deutschlands in alter und neuer Betrachtung, Bd II (3 Aufl.). Hippokrates-verlag : Stuttgart, 1947, 336 p.
- LAMBINON J., VERLOOVE F. (et coll.) Nouvelle flore de la Belgique, du Grand-Duché de Luxembourg, du Nord de la France et des régions voisines (Ptéridophytes et Spermatophytes), 6^e éd. Jardin botanique national de Belgique : Meise, 2012, 1195 p.
- LAWALRÉE A. Papilionaceae, Oxalidaceae. *Flore générale de Belgique, Spermatophytes IV* (2): 135-237. Jardin botanique de l'État : Bruxelles, 1963.
- LEBEL S. *Galega officinalis* : une plante invasive ? (Mémoire de Maîtrise de Biologie des Populations et des Ecosystèmes). Université Poincaré : Nancy I, 1999
- LEMUSI, GARCÍA, DELVILLAR E., KNOP G. Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. *Phytother. Res.*, 1999, **13**, 91-94.
- LINDSTRÖM K. *Rhizobium galegae*, a new species of legume root nodule bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1989, **39**, 365-367.
- LINDSTRÖM K., JUSSILA M.M., HINTSA H., KAKSONEN A., MOKELKE L., MÄKELÄINEN K., PITKÄJÄRVIJ., SUOMINEN L. Potential of the *Galega*: *Rhizobium galegae* system for bioremediation of oil-contaminated soil. *Food Technol. Biotechnol.*, 2003, **41**, 11-16.
- LIPSKA K.J., BAILEY C.J., INZUCCHI S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*, 2011, **34**, 1431-1437.
- LOPEZ T.A., CAMPERO C.M., CHAYER R., COSENTINO B., CARACINO M. Experimental toxicity of *Verbesina encelioides* in sheep and isolation of galegine. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1996, **38**, 417-419.
- LORD J.M., FLIGHT I.H.K., NORMAN R.J. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, **327**, 951.
- MADAUS G. Lehrbuch der biologischen Heilmittel. Abteilung I: Heilpflanzen (3 vols)., Georg Thieme Verlag : Leipzig, 1938, 2864 p.
- MEMMOTT R.M., MERCADO J.R., MAIER C.R., KAWABATA S., FOX S.D., DENNIS P.A. Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev. Res. (Philadelphia)*, 2010, **3**, 1066-1076.
- MEUSEL H., JÄGER E., WEINERT E. Vergleichende Chorologie der Zentraleuropäischen Flora. G. Fischer Verlag : Jena, 1965, 583 + 129 p.
- MOONEY M.H., FOGARTY S., STEVENSON C., GALLAGHER A.M., PALIT P., HAWLEY S.A., HARDIE D.G., COXON G.D., WAIGH R.D., TATE R.J., HARVEY A.L., FURMAN B.L. Mechanisms underlying the metabolic actions of galegine that contribute to weight loss in mice. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, **153**, 1669-1677.
- MORQUER R., RIVALS P., ANDRAL L. Une plante dangereuse pour le bétail : le *Galega officinalis*. *Rev. Méd. Vét.*, 1952, **103**, 327-342.

- MOUSSU, DESAINT Sur l'empoisonnement de moutons par le *Galega officinalis*. *Rec. Méd. Vét.*, 1907, **84**, 562-569.
- NÖMMSALU H., MERIPÖLD H., METLITSKAJA J., RAIG H. Fodder galega (*Galega orientalis* Lam.): a promising new leguminous forage plant. *Seed Sci. Technol.*, 1996, **24**, 359-364.
- OEHRENS E., GONZÁLEZ S. Introducción de *Uromyces galegae* (Opiz) Sacc. como factor de control biológico de galega (*Galega officinalis* L.). *Agro Sur*, 1975, **3**, 87-91.
- OELRICHS P.B., VALLELY P.J., MACLEOD J.K., LEWIS I.A.S. Isolation of Galegine from *Verbesina enceloiodes* [sic]. *J. Nat. Prod.*, 1981, **44**, 754-755.
- OLDHAM M. Goatsrue (*Galega officinalis*) seed biology, control, and toxicity (Thesis, Master of Science in Plant Science), Utah State University : Logan, 2008, 67 p.
- OLDHAM M., RANSOM C.V. Goatsrue (*Galega officinalis*) response to herbicides. *Weed Technol.*, 2011, **25**, 70-76.
- OLDHAM M., RANSOM C.V., RALPHS M.H., GARDNER D.R. Galegine content in Goatsrue (*Galega officinalis*) varies by plant part and phenological growth stage. *Weed Sci.*, 2011, **59**, 349-352.
- PALIT P., FURMAN B.L., GRAY A.I. Novel weight-reducing activity of *Galega officinalis* in mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2010, **51**, 1313-1319.
- PEIRETTI P.G., GAI F. Chemical composition, nutritive value, fatty acid and amino acid contents of *Galega officinalis* L. during its growth stage and in regrowth. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 2006, **130**, 257-267.
- PEIRS C. Contribution à l'étude phytochimique de *Galega officinalis* L. (Fabaceae) (Thèse de doctorat en Pharmacognosie). INPT : Toulouse, 2005
- POLHILL R.M., RAVEN P.H. Advances in legume systematics. Royal Botanic Gardens: Kew, 1981, **1**, 425 p.
- PUFAHL K., SCHREIBER K. Zum dünn-schichtchromatographischen Nachweis von Inhaltsstoffen der Geißbraute, *Galega officinalis* L. *Züchter*, 1963, **33**, 287-289.
- PUNDARIKAKSHUDU K., PATEL J.K., BODAR M.S., DEANS S.G. Anti-bacterial activity of *Galega officinalis* L. (Goat's Rue). *J. Ethnopharmacol.*, 2001, **77**, 111-112.
- PUYT J.D., FALIU L., GODFRAIN J.C., KECK G. Trois cas d'intoxication par *Galega officinalis* L. chez le mouton. Three outbreaks of poisoning by *Galega officinalis* L. in sheep. *Notes Toxicol. Vét.*, 1980, 550-555.
- PUYT J.D., FALIU L., KECK G., GEDFRAIN J.C., PINAULT L., TAINURIER D. Fatal poisoning of sheep by *Galega officinalis* L. (French honeysuckle). *Vet. Hum. Toxicol.*, 1981, **23**, 410-412.
- RASEKH H.R., NAZARI P., KAMLIN-EJAD M., HOSSEINZADEH L. Acute and subchronic toxicity of *Galega officinalis* in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 2008, **16**, 21-26.
- RICHTER E. Untersuchungen und Vorschläge zur Auslese von alkaloidarmen Pflanzen der *Galega*-Arten durch chemische Massenselektion. *Theor. appl. Genet.*, 1968, **38**, 118-122.
- ROCH N., BURONFOSSE F., GRANCHERD. Intoxication par le galéga officinal (*Galega officinalis* L.) chez la vache. *Rev. Méd. vét.*, 2007, **158**, 3-6.
- ROSTI L., NARDINI A., BETTINELLI M.E., ROSTI D. Toxic effects of a herbal tea mixture in two newborns. *Acta Paediatr.*, 1994, **83**, 683.
- SCHÄFER J., STEIN M. Über die Variabilität von Inhaltsstoffen in der Geißbraute (*Galega officinalis* L.). *Naturwissenschaften*, 1967, **54**, 205.
- SCHÄFER J., STEIN M. Untersuchungen über toxische Inhaltsstoffe bei *Galega officinalis* L. *Biol. Zentralbl.*, 1969, **88**, 755-768.
- SCHREIBER K., AURICH O., PUFAHL K. Isolierung von (+)-Peganin aus der Geißbraute, *Galega officinalis* L. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1962, **295**, 271-275.
- SCHREIBER K., PUFAHL K., BRÄUNIGER H. Über ein neues Guanidinderivat aus der Geißbraute *Galega officinalis* L. *Justus Liebig's Ann. Chem.*, 1964, **671**, 147-154.
- SCHRÖCK O. Die Züchtung alkaloidarmen Geißklee *Galega officinalis*. *Züchter*, 1941, **13**, 115-117.
- STADES A.M., HEIKENS J.T., ERKELENS D.W., HOLLEMAN F., HOEKSTRA J.B. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J. Intern. Med.*, 2004, **255**, 179-187.
- STEELE K.P., WOJCIECHOWSKI M.F. Phylogenetic analyses of tribes Trifolieae and Viciae, based on sequences of the plastid gene *matK* (Papilionoidae: Leguminosae). *Adv. Legume Syst.*, 2003, **10**, 355-370.
- STOKES J.S. JR. *Galega officinalis* : an adventure in plant naturalization. *Morris Arboretum Bull.*, 1964, **15**, 65-68.
- TANRET G. Sur la galéguine, alcaloïde retiré du *Galega officinalis*. *Bull. Soc. chim. Fr.*, Sér. 4, 1914, **15**, 613-625.
- TANRET G. Sur quelques propriétés physiologiques du sulfate de galéguine. *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.*, 1914, **159**, 108-111.
- TANRET G. Sur un alcaloïde retiré du *Galega officinalis*. *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.*, 1914, **158**, 1182-1184.

- TING R.Z., SZETO C.C., CHAN M.H., MA K.K., CHOW K.M. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch. intern. Med.*, 2006, **166**, 1975-1979.
- TINGEY D.C. Goatsrue. A potential forage crop, turned out to be a weed. *Utah Sci.*, 1971, **32**, 25-28.
- TYPL H. The galactagogue effect of *Galega officinalis*. *Zentralbl. Gynäkol.*, 1961, **83**, 713-716.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.
- VARIS E. Goat's rue (*Galega orientalis* Lam.), a potential pasture legume for temperate conditions. *J. Agric. Sci. Finland*, 1986, **58**, 83-101.
- VÉGÉTOX Toxicologie végétale vétérinaire. [en ligne] (sans date) Adresse URL :<http://www.vegetox.envt.fr/Menus-html/nomlatinfinal.htm> consulté le 20/05/2014.
- VUXAN V., SIEVENPIPER J.L. Herbal remedies in the management of diabetes: lessons learned from the study of ginseng. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2005, **15**, 149-160.
- WANGZ., WANGJ.-E., WANGX.-M., GAO H.-W., DZYUBENKO N.I., CHAPURIN V.F. Assessment of genetic diversity in *Galega officinalis* L. using ISSR and SRAP markers. *Genet. Resour. Crop Evol.*, 2012, **59**, 865-873.
- WICHTL M., ANTON R. Plantes thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2^e éd. Editions Tec & Doc : Paris, 2003, 692 p.
- WILLIAMS M.C. Purposefully introduced plants that have become noxious or poisonous weeds. *Weed Sci.*, **28**, 1980, 300-305.
- WITTERS L.A. The blooming of the French lilac. *J. Clin. Investig.*, 2001, **108**, 1105-1107.
- WOJCIECHOWSKI M.F., SANDERSON M.J., STEELE K.P., LISTON A. Molecular phylogeny of the "Temperate Herbaceous Tribes" of papilionoid legumes: a supertree approach. *Adv. Legume Syst.*, 2000, **9**, 277-298.
- ZUPPA A.A., SINDICO P., ORCHI C., CARDUCCI C., CARDIELLO V., ROMAGNOLI C., CATENAZZI P. Safety and efficacy of galactagogues: substances that induce, maintain and increase breast milk production. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2010, **13**, 162-174.