



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 024

NEPHROTOXICITE DES PLANTES MEDICINALES : DONNEES DU CENTRE ANTIPOISON ET DE PHARMACOVIGILANCE DU MAROC (CAPM)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Hasnae KHALFAOUI

Née le 09 Septembre 1997 à El Jadida

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Rein; Néphrotoxicité; Plantes médicinales; Phytovigilance;
Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM)

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Madame Imane ZAKARIYA

Professeur de Pharmacognosie

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Monsieur Abderrahim CHABAT

Professeur à l'Institut Supérieur des Professions

Infirmières et Techniques de sante à Rabat

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Membre associé

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالْوَسْطَىٰ بِحَانِكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ
إِنَّا لَنُؤْتِيكَ الْعِلْمَ الْحَكِيمَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

[PV Rabat](#)

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat.](#)

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

[Doyen FMPT](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie

****Enseignant militaire***

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSsYNI Leila
Pr. IBEN ATTya ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDouri Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

****Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

****Enseignant militaire***

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*

****Enseignant militaire***

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

****Enseignant militaire***

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

****Enseignant militaire***

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

****Enseignant militaire***

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

****Enseignant militaire***

Médecine interne
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*
 Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Hyg.
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Hyg.
 Pr. SOUADKA Amine
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
 Pr. BENTALHA Aziza
 Pr. EL AHMADI Brahim
 Pr. EL HARRECH Youness*
 Pr. EL KACEMI Hanan
 Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
 Pr. FATIHI Jamal*
 Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
 Pr. JROUNDI Imane
 Hyg.
 Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
 Pr. TADILI Sidi Jawad

****Enseignant militaire***

Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
 Rhumatologie

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
 Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIE NE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

**Enseignant militaire*

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Génecologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces

À FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

*À SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

À SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

*À SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID*



Que Dieu le protège



A Monsieur le Général de Corps d'Armée
Belkhir EL FAROUK
Inspecteur Général des Forces Armées Royales et commandant la zone sud

En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération



A Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération



A Monsieur le Médecin Général de Brigade
El Mehdi ZBIR
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohamed V – Rabat

En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration



*A Monsieur le Médecin Colonel Major
Karim FILALI
Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE - RABAT

*Je dédie ce travail à l'ensemble du personnel de ERSSM
En témoignage de mon grand respect
Et ma profonde considération*

*Monsieur le Commandant de groupement élèves officiers ERSSM
Mohamed BOUHAROU et
Monsieur L'Adjudant-Chef L. KERBAL .*

*En reconnaissance de leur disponibilité et de leur générosité
À l'égard de l'ensemble des élèves officiers
Pour cela, je leurs adresse mes vifs remerciements, pour leur
Contribution à la réussite de ce travail.*

À mes parents

À ma très chère mère Rabha OUBABI

À la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans

À la personne qui m'a tout donné sans compter

Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager. Ta présence constante à mes côtés a fait de moi ce que je suis aujourd'hui

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études

J'espère que tu trouveras dans ce travail un témoignage de ma gratitude et ma profonde reconnaissance

Que Dieu te protège et te procure longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce tu m'a donné

Je t'aime Maman.

À mon très cher papa Noureddine KHALFAOUI

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être

Durant toute ma vie, tu as été le père exemple, l'ami et le conseiller

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours

Que Dieu, tout puissant, te protège, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin

Je t'aime papa.

À mon très cher frère Otmane KHALFAOUI

Tous les mots ne peuvent pas exprimer la profonde reconnaissance que j'ai pour les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de faire pour mon instruction et mon bien être

C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession. Tes conseils et ton suivie m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles. J'espère que j'étais à la hauteur de tes attentes

Que Dieu, tout puissant, te protège, te procure santé, bonheur et longue vie

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

À ma famille maternelle, À ma famille paternelle

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude,

Pour votre foi en moi, votre soutien, votre amour, votre aide et votre présence à mes côtés dans les moments difficiles de ma vie et votre encouragement dans cette voie

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

À mes chères amies

EL GHARASS Salma, ABBASSI Ahlam, EL BAAJ Ansam, EL BAAJ Zahrae, LAHLAL Sara, GUIROUAN Nawal, WAHBI Salma, KHEDAJ Fatima-Zahra, BEGANOUI Ikram, LAKLI Rhita, MOURAD Imane, HAMDOUNI Imane, EL ABDOUNY Imane, MEDAHI Ikhlal, KERDAD Hafsa, FAHIR Salma, HASNAOUI Rim, OUZEGZA Soumya.

Les plus adorables filles que j'ai rencontré sur mon chemin,

Je tiens à vous dédier ces quelques mots pour vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance. Vous êtes des personnes extraordinaires qui m'ont toujours soutenu et encouragé dans les bons moments comme dans les moments difficiles.

Votre amitié est une source de bonheur et d'épanouissement dans ma vie, et je suis chanceuse de vous avoir à mes côtés

Je tiens à vous dire que je suis fière de vous avoir comme amies, et que je vous souhaite tout le bonheur et la réussite que vous méritez. J'espère que notre amitié continuera à grandir et s'épanouir pour de nombreuses années à venir

Merci d'être là pour moi, et merci d'être mes amies.

À mes amis et collègues

BENHASSNAË Omar, OIKHMISS Mouhssine, BIBIH Souhail, GOURA Hamza

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour le soutien et les conseils que vous m'avez apporté au cours de ce parcours

Je vous souhaite le meilleur pour vos projets futurs, ainsi que la santé et le bonheur pour vous et vos proches.

À toute l'équipe du pôle de pharmacie de l'HMIMV

Je tiens à vous dédier ces quelques mots pour vous remercier du temps passé ensemble et pour tous les enseignements que j'ai pu apprendre à vos côtés

Le stage que j'ai pu effectuer au sein de la pharmacie durant ma sixième année été pour moi une expérience enrichissante et inoubliable

Merci pour votre accueil chaleureux, votre patience et votre bienveillance tout au long de cette période

Je garderai en mémoire les moments de travail acharné, mais aussi les instants de convivialité que nous avons partagés ensemble et j'espère que nos chemins se croiseront à nouveau dans le futur

Je vais emporter avec moi les compétences que j'ai acquises et les relations que j'ai nouées au cours de ce stage pour la suite de ma carrière. Je vous souhaite à tous une réussite continue dans vos projets et une satisfaction durable dans vos accomplissements.

Remerciements

À notre maître et président de jury de thèse

Monsieur le professeur Yassir Bousliman

Professeur de Toxicologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse

Votre expérience et votre expertise sont une source d'inspiration pour nous

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde
admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

À notre maître et directeur de thèse

Madame Imane ZAKARIA

Professeur de Pharmacognosie

Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour votre accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail. Votre expertise, votre écoute et votre bienveillance ont été des éléments clés dans la réussite de ce travail. Grâce à vos conseils éclairés, j'ai pu évoluer dans mes réflexions et mes méthodes de travail. Votre regard critique et constructif m'a permis de dépasser mes limites et d'atteindre mes objectifs. Vous avez su faire preuve de patience et de disponibilité pour répondre à mes interrogations et m'orienter dans mes choix

Veillez trouver ici cher maître le témoignage de mon profond respect et de ma vive reconnaissance.

À notre maître et membre du jury

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie clinique

*Cher maître, nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faite en siégeant dans
ce jury*

*Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre
dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice
de cette honorable mission*

*Recevez cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance et notre grande
admiration.*

À notre maître et membre du jury

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

*Cher maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail
Votre engagement pour l'enseignement et la recherche est une source d'inspiration
Nous vous remercions pour votre temps, votre énergie et votre bienveillance.
Nous vous adressons, cher maître nos sentiments les plus respectueux*

À notre cher invité et co-encadrant

Monsieur Chabat Abderrahim

Cher maitre, nous sommes extrêmement reconnaissants pour votre participation à ce jury et pour l'attention que vous avez portée à notre travail.

Nous vous remercions de tout cœur pour votre soutien, votre expertise et de votre bienveillance.

Recevez cher maitre, l'expression de notre plus profond respect.

À notre chère Docteur Nezha Elkhalf

Pour avoir été une amie, une collègue et une co-encadrante exceptionnelle.

Ta bienveillance, ta patience et ton expertise ont été toujours pour moi une source d'inspiration et de motivation

Je te remercie du fond du cœur pour ton accompagnement et ta confiance

Je vous souhaite le meilleur pour vos projets futurs ainsi que la santé et le bonheur pour vous et votre famille.

Liste des abréviations

Abréviations

AA	: Acides Aristolochiques
AAPCC	: American association of poison control centers
ABC	: American botanical council
ADH	: Hormone antidiurétique
AE	: Artère efferent
AHC	: American herbalist Guild
ANCA	: Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Anses	: Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'environnement et du travail
ANSM	: Agence nationale de sécurité de médicament
ATP	: Adénosine triphosphate
Ca-ATPase	: Calcium ATPase
Càc	: Cuillère à café
CAPM	: Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc
CaSR	: Calcium- Sensing Receptor
CFU-E	: Erythroid Colony Forming Units
CHU	: Centre hospitalier universitaire
Circ	: Centre internationale de recherche sur le cancer
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
CNPV	: Centre nationale de pharmacovigilance
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
EGF	: Epidermal Growth Factor
ENac	: Epithelial sodium channel
FDA	: Food and Drug Administration
FGF23	: Fibroblast Growth Factor 23
GNA	: Glomérulonéphrite aigue
HACA	: Haute Autorité de la communication audiovisuelle
HGF	: Hepatocyte growth factor
HIF-1	: Hypoxia- inducible factor- 1

HTA	: Hypertension artérielle
IGF1	: Insulin- like growth factor 1
IPCS	: International Programme on Chemical Safety
IRA	: Insuffisance rénale aigue
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRT	: Insuffisance rénale terminale
KK	: Kinine Kallécréine
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MRC	: Maladie rénale chronique
NAA	: Néphropathie aux acides aristolochiques
Na+K+ ATPase	: Sodium potassium ATPase
NTA	: Nécrose tubulaire aigue
NTIA	: Néphrite tubulointerstitielle aigue
NTIC	: Néphrite tubulointerstitielle chronique
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PaO2	: Pression partielle d'oxygène
PG	: Prostaglandine
PH	: Potentiel Hydrogène
PM	: Plantes médicinales
PNF	: Pression nette de filtration
PPPT	: Plantes et produits de la pharmacopée traditionnelle
PTH	: Parathormone
PUF	: Pression nette d'ultrafiltration
SICAP	: Système d'information centre antipoison
SNC	: Système nerveux central
SRAA	: Système rénine angiotensine aldostérone
TCD	: Tube contourné distale
TCP	: Tube contourné proximale
TRPV5	: Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5
TT	: Pression oncotique

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Reins et voies urinaires	6
Figure 2: Coupe longitudinale d'un rein	7
Figure 3: Représentation schématisée d'un corpuscule de Malpighi	8
Figure 4: La composante vasculaire d'un néphron	10
Figure 5: Hémodynamie glomérulaire	12
Figure 6: Segmentation fonctionnelle du tubule rénal	16
Figure 7: Régulation de la pression artérielle par le système rénine – angiotensine- aldostérone	18
Figure 8: Régulation phosphocalcique	21
Figure 9: Résumé de la démarche diagnostique à adopter devant une insuffisance rénale aiguë (IRA)	28
Figure 10: Botanicus : nomenclature botanique et noms vernaculaires (français - arabe -amazigh) des plantes - cas de <i>Cannabis sativa</i> L.	36
Figure 11: Fiche de toxicité de <i>Myristica fragrans</i> Houfts. de Phytotox (partie supérieure de la fiche)	36
Figure 12: Fiche de toxicité de <i>Myristica fragrans</i> Houfts. De Phytotox (partie inférieure de la fiche)	37
Figure 13: (A) Description macroscopique d'un rein terminal d'une patiente ayant consommé des gélules contenant des extraits de racines d' <i>Aristolochia</i> sp : le rein présente une atrophie sévère, des contours bosselés et un cortex très aminci (à titre de comparaison un rein de taille normale à gauche de la figure). (B) Pièce d'urétéronéphrectomie droite d'une patiente présentant une néphropathie terminale aux acides aristolochiques (AA) montrant une tumeur du tiers inférieur de l'uretère droit ...	48
Figure 14: (A) <i>Aristolochia longa</i> L. vs (B) <i>Stephania tetrandra</i> S. Moore.	49
Figure 15: Métabolisme des acides aristolochiques (AA) : activation métabolique en aristolactames et formation des adduits d'ADN	51
Figure 16: Partie aérienne de la plante <i>Callilepis laureola</i> L.	52
Figure 17: (a) Inflorescence de <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (b) Structure chimique de la glycyrrhizine (C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆) le principal composé actif de la réglisse	53
Figure 18 : (a) : Corrélation entre la prise de réglisse, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les effets indésirables induits par la réglisse; (b) Pharmacodynamique détaillée de l'acide 3β-monoglucuronyle-18β-glycyrrhétinique (3MGA) et de l'acide 18β-glycyrrhétinique (GA ; structure bleue) dans le rein	55
Figure 19: (A) <i>Colchicum autumnale</i> , (B) <i>Allium ursinum</i> et (C) Différence principales entre les deux plantes	59
Figure 20: (A) <i>Tamaris orientalis</i> , (B) Galles de <i>Tamaris orientalis</i> , (C) Takaout Roumia.....	60
Figure 21: Organigramme du système marocain de pharmacovigilance	72
Figure 22: Fiche de déclaration des événements indésirables aux médicaments et autres produits de santé	76

Figure 23 : Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les saisons (CAPM 2011-2018).....	81
Figure 24: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les mois (CAPM 2018).	82
Figure 25: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les régions (CAPM 2011-2018).....	84
Figure 26: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon le sexe (CAPM 2011-2018)...	85
Figure 27: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les classes d'âges (CAPM 2011-2018).	87
Figure 28: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon le mode de préparation (CAPM 2011-2018).....	89
Figure 29: Répartition des plantes médicinales selon le taux d'utilisation (CAPM : 2011-2018).	93
Figure 30: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon la voie d'administration (CAPM : 2011-2018).....	94
Figure 31: Répartition des cas de néphrotoxicité selon la partie de la plante utilisée (CAPM 2011-2018).....	95
Figure 32: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les manifestations cliniques (CAPM 2011- 2018).....	97
Figure 33: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon l'évolution de l'intoxication (CAPM : 2011-2018).....	98
Figure 34: <i>Allium sativum</i> L.	106
Figure 35: <i>Aristolochia longa</i> L.	108
Figure 36: <i>Berberis hispanica</i> Boiss.	110
Figure 37: <i>Cannabis sativa</i> L.	112
Figure 38: <i>Caralluma europea</i> L.....	114
Figure 39: <i>Euphorbia resinifera</i> O. Berg.	116
Figure 40: <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	118
Figure 41: <i>Lawsonia innermis</i> L.....	120
Figure 42: <i>Marrubium vulgare</i> L.	122
Figure 43: <i>Nerium oleander</i> L.....	124
Figure 44: <i>Nigelle sativa</i> L.	126
Figure 45 : <i>Olea europea</i> L.	128
Figure 46: <i>Petroselinum Sativum</i> Hoffm.....	130
Figure 47: <i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	132

Liste des tableaux

Tableau 1: Evaluation internationale du degré de l'IRC en fonction du débit de la filtration glomérulaire (DFG)	31
Tableau 2: Les textes juridiques qui réglementent la profession d'herboriste au Maroc	43
Tableau 3: Facteurs qui augmentent la susceptibilité rénale aux néphrotoxines.....	47
Tableau 4: Répartition annuelle des intoxications par les plantes et les produits de la pharmacopée traditionnelles (PPT) avec l'effectif des cas et le taux de néphrotoxicité par les plantes (CAPM 2011-2018).	80
Tableau 5: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les saisons (CAPM : 2011-2018).....	81
Tableau 6: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les mois (CAPM : 2018).	82
Tableau 7: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les régions (CAPM 2011-2018).....	83
Tableau 8: Répartition des cas de néphrotoxicité selon le sexe (CAPM 2011-2018).	85
Tableau 9: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon la classe d'âges (CAPM : 2011-2018).	86
Tableau 10: Répartition des cas de néphrotoxicité selon la cause d'utilisation des PM (CAPM : 2011-2018).	88
Tableau 11: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon le mode de préparation (CAPM 2011- 2018).....	89
Tableau 12: Répartition des cas de néphrotoxicité selon les plantes incriminées (CAPM 2011-2018).....	91
Tableau 13: Répartition des PM selon le taux d'utilisation (CAPM 2011-2018).....	92
Tableau 14: Répartition des cas de néphrotoxicité selon la voie d'administration (CAPM 2011-2018).....	94
Tableau 15: Répartition des cas selon la partie de la plante utilisée (CAPM 2011-2018).	95
Tableau 16: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les signes cliniques (CAPM 2011-2018).	97
Tableau 17: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon l'évolution de l'intoxication (CAPM : 2011-2018).....	98

Sommaire

Introduction Générale.....	1
Partie I : Revue bibliographique.....	5
I. Rappels anatomo-physiologiques du rein.....	6
I.1. Anatomie du rein.....	6
I.1.1. Anatomie externe.....	6
I.1.2. Anatomie interne.....	7
I.1.3. Vascularisation et circulation rénale.....	9
I.2. Physiologie du rein.....	10
I.2.1. Glomérule et filtration glomérulaire.....	11
I.2.1.1. Formation de l'urine primitive.....	11
I.2.1.2. Paramètres de la filtration glomérulaire.....	11
I.2.1.3. Régulation.....	12
I.2.2. La traversé tubulaire.....	13
I.2.2.1. Le tube contourné proximal (TCP).....	14
I.2.2.2. L'anse de Henlé.....	14
I.2.2.3. Le tube contourné distal (TCD).....	14
I.2.2.4. Le canal collecteur.....	15
II. Fonctions du rein.....	17
II.1. Formation de l'urine.....	17
II.2. Excrétion des déchets métaboliques.....	17
II.3. Participation à la régulation de la pression sanguine artérielle.....	17
II.4. Fonction de régulation de l'homéostasie hydroélectrolytique, acido-basique et phosphocalcique.....	19
II.4.1. Régulation hydroélectrolytique.....	19
II.4.2. Régulation acido-basique.....	19
II.4.3. Régulation phospho-calcique.....	20
II.4.4. Fonction endocrines et autocrines du rein.....	21
III. Pathologies du rein.....	22
III.1. L'insuffisance rénale aiguë (IRA).....	22
III.1.1. Définition.....	22
III.1.2. Etiologies.....	23
III.1.2.1. IRA pré-rénale ou fonctionnelle.....	23
III.1.2.2. IRA post-rénale ou obstructive.....	23
III.1.2.3. IRA organique ou parenchymateuse.....	24
III.1.3. Diagnostic.....	25
III.1.3.1. Diagnostic d'une cause pré-rénale.....	26
III.1.3.2. Diagnostic d'une cause post-rénale.....	26
III.1.3.3. Diagnostic d'une cause organique.....	27
III.1.4. Traitement.....	28
III.2. L'insuffisance rénale chronique (IRC).....	29
III.2.1. Définition.....	29

III.2.2. Etiologies.....	29
III.2.3. Diagnostic.....	30
III.2.4. Traitement	31
IV. Généralités sur les plantes médicinales (PM) et la phytothérapie	32
IV. 1. Définitions et concepts	32
IV.1.1. Plante médicinale	32
IV.1.2. Drogue végétale	33
IV.1.3. Phytothérapie	33
IV.1.4. Plante toxique.....	34
IV.1.4.1. Définition.....	34
IV.1.4.2. Classification de plantes toxiques	35
IV.1.5. Médecine traditionnelle.....	37
IV.1.5.1. Définition.....	37
IV.1.5.2. Médecine traditionnelle dans le monde	38
IV.1.5.3. Médecine traditionnelle au Maroc	39
IV.1.6. Réglementation de l'usage des plantes.....	40
IV.1.6.1. A l'échelle mondiale.....	40
IV.1.6.2. A l'échelle nationale	42
IV.2. Limites et risques de la phytothérapie	44
IV.2.1. Effets indésirables des PM.....	44
IV.2.1.1. Définition.....	44
IV.2.1.2. Rôle du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM)	45
IV.2.2. Toxicité des PM	45
IV.2.2.1. Définition de la toxicité	45
IV.2.2.2. Définition de la toxicité aux PM.....	45
IV.2.2.3. Définition de la néphrotoxicité aux PM.....	46
IV.2.2.4. Mécanisme de la néphrotoxicité aux PM.....	46
IV.2.3. Types de toxicité	57
IV.2.3.1. Toxicité aiguë	57
IV.2.3.2. Toxicité chronique	57
IV.2.4. Circonstances de toxicité.....	58
IV.2.4.1. Circonstances chez l'adulte	58
IV.2.4.1.1. Intoxication accidentelle :	58
IV.2.4.1.2. Intoxications volontaires	63
IV.2.4.2. Circonstances chez l'enfant	64
IV.3. Interaction médicament- PM	64
IV.3.1. Interactions pharmacocinétiques.....	64
IV.3.2. Interactions pharmacodynamiques.....	65
IV.4. Contre-indication et précaution d'emploi.....	66
V. Pharmacovigilance des plantes ou phytovigilance	67
V.1. Vigilances sanitaires	67
V.1.1. Définition.....	67

V.1.2. Fonctionnement	67
V.2. Pharmacovigilance.....	68
V.2.1. Système National de Pharmacovigilance	68
V.2.2. Centre National de Pharmacovigilance (CNPV).....	69
V.2.3. Centres Régionaux de Pharmacovigilance	70
V.2.4. Comité Technique de Pharmacovigilance.....	70
V.2.4. Commission Nationale de Pharmacovigilance.....	70
V.2.5. L'industrie Pharmaceutique	70
V.2.6. Les professionnels de santé.....	71
V.2.7. Le Public	71
V.3. Phytovigilance	73
V.3.1. Définition	73
V.3.2. Fonctionnement.....	73
V.3.3. Services rendus	74
V.3.4. Notification	74
Partie II : Données du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM).....	77
I. Introduction	78
II. Méthodes et matériels.....	78
II.1. Type d'étude	78
II.2. Sources des données.....	78
III. Recueil des données	78
III.1. Matériels de déclaration.....	78
III.2. Analyse des données.....	79
IV. Résultats.....	80
IV.1. Répartition temporelle des cas de néphrotoxicité par les PM.....	80
IV.1.1. Répartition selon les années	80
VI.1.2. Répartition selon les saisons	81
VI.1.3. Répartition selon les mois	82
IV.2. Répartition spatiale des cas de néphrotoxicité par les PM (selon les régions)	83
IV.3. Caractères épidémiologiques des cas de néphrotoxicité par les PM	85
IV.3.1. Répartition des intoxiqués selon le sexe	85
V.3.2. Répartition des intoxiqués selon l'âge.....	86
V.3.3. Répartition des intoxiqués selon la cause d'utilisation des PM.....	88
IV.4. Variables en rapport avec le toxique	89
IV.4.1. Mode de préparation des plantes incriminés	89
IV.4.2. Répartition selon les plantes incriminées	90
IV.4.3. Voie d'administration.....	94
IV.4.4. Partie de la plante utilisée	95
IV.4.5. Dose d'administration	96
IV.4.6. Durée de traitement.....	96
IV.4.7. Forme d'administration.....	96
IV.5. Variables en rapport avec l'intoxication.....	96

IV.5.1. Répartition selon les signes cliniques de la néphrotoxicité	96
IV.5.2. Evolution de l'intoxication.....	98
V. Discussion	99
VI. Monographies des plantes incriminées dans la néphrotoxicité selon la base des données de CAPM	106
VI.1. <i>Allium sativum</i> L.....	106
VI.1.1. Description botanique et répartition.....	106
VI.1.2. Composition chimique	107
VI.1.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	107
VI.1.4. Toxicité	107
VI.2. <i>Aristolochia longa</i> L.....	108
VI.2.1. Description botanique et répartition.....	108
VI.2.2. Composition chimique	109
VI.2.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	109
VI.2.4. Toxicité	109
VI.3. <i>Berberis hispanica</i> Boiss.....	110
VI.3.1. Description botanique et répartition.....	110
VI.3.2. Composition chimique	111
VI.3.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	111
VI.3.4. Toxicité	111
VI.4. <i>Cannabis sativa</i> L.....	112
VI.4.1. Description botanique et répartition.....	112
VI.4.2. Composition chimique	113
VI.4.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	113
VI.4.4. Toxicité	113
VI.5. <i>Caralluma europea</i> L.	114
VI.5.1. Description botanique et répartition.....	115
VI.5.2. Caractéristiques chimiques.....	115
VI.5.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	115
VI.5.4. Toxicité	115
VI.6. <i>Euphorbia resinifera</i> O. Berg.....	116
VI.6.1. Description botanique et répartition.....	117
VI.6.2. Composition chimique	117
VI.6.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	117
VI.6.4. Toxicité	117
VI.7. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.....	118
VI.7.1. Description botanique et répartition.....	118
VI.7.2. Composition chimique	119
VI.7.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	119
VI.7.4. Toxicité	119
VI.8. <i>Lawsonia innermis</i> L.	120
VI.8.1. Description botanique et répartition.....	120

VI.8.2. Composition chimique	121
VI.8.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	121
VI.8.4. Toxicité	121
VI.9. <i>Marrubium vulgare</i> L.	122
VI.9.1. Description botanique et répartition	123
VI.9.2. Composition chimique	123
VI.9.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	123
VI.9.4. Toxicité	123
VI.10. <i>Nerium oleander</i> L.	124
VI.10.1. Description botanique et répartition	124
VI.10.2. Composition chimique	125
VI.10.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	125
VI.10.4. Toxicité	125
VI.11. <i>Nigella sativa</i> L.	126
VI.11.1. Description botanique et répartition	126
VI.11. 2.Composition chimique	127
VI.11.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	127
VI.11.4. Toxicité	127
VI.12. <i>Olea europea</i> L.....	128
VI.12.1. Description botanique et répartition	129
VI.12.2. Composition chimique	129
VI.12.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	129
VI.12.4. Toxicité	129
VI.13. <i>Petroselinum Sativum</i> Hoffm.	130
VI.13.1. Description botanique et répartition	131
VI.13.2. Composition chimique	131
VI.13.3. Propriétés pharmacologiques et emploi	131
VI.13.4. Toxicité	131
VI.14. <i>Trigonella foenum-graecum</i> L.....	132
VI.14.1. Description botanique et répartition	132
VI.14.2. Composition chimique	133
VI.14.3. Composition pharmacologique emploi	133
VI.14.4. Toxicité	133
Recommandations	134
Conclusion	137
Résumés	139
Références bibliographiques	143

Introduction Générale

L'Homme a toujours eu recours aux plantes pour se soigner et lutter contre les maladies. Les premières civilisations avaient constaté les bienfaits des plantes et les ont employés sans vraiment avoir une explication sur l'origine de leur activité thérapeutique. Les différentes connaissances accumulées à travers le temps ont été regroupées progressivement dans des recueils appelés pharmacopées, qui répertorient toutes les plantes et remèdes à base de plantes médicinales (PM) utilisées dans la médecine traditionnelle[1].

Actuellement malgré le progrès de la pharmacologie cet usage est encore présent dans certains pays du monde surtout dans les pays en voie de développement avec environ 60 à 80% des usagers de la population mondiale selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [2]. La médecine traditionnelle constitue parfois la seule médecine disponible ou accessible dans ces pays ainsi elle comble le vide laissé par les systèmes de santé défaillants et offre des soins essentiels. Dans les pays industrialisés on parle plutôt de médecine dite complémentaire ou alternative dont les adhérents à ces thérapies cherchent une réconciliation avec la nature et les produits d'origine naturelle souvent synonyme de produits inoffensifs et sans danger [3].

Le Maroc en particulier par sa position biogéographique est caractérisé par une diversité floristique constituée d'une grande variété d'espèces. On trouve 4 200 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires marocaines dont 800 espèces, sous-espèces et variétés sont endémiques, et une population qui s'adonne depuis longtemps à des pratiques médicales traditionnelles, ainsi les connaissances empiriques en cette pratique se sont transmises verbalement à travers les générations, et se sont enrichies grâce à sa position géographique stratégique entre l'Afrique du Nord, le Sahara et le Sahel. Cet enrichissement est aussi lié au brassage des civilisations amazighes (Berbères), juives, sahariennes et arabo-musulmanes [4].

Plusieurs études ont souligné la consommation des PM par la population marocaine à savoir des enquêtes socioéconomiques et ethnobotaniques qui montrent l'utilisation de 356 espèces de plantes comme alimentaires, médicinales, aromatiques, condimentaires et toxiques et 500 préparations utilisées pour soigner différentes pathologies sont à base des plantes. Une autre étude montre également que selon les régions on a le recours de 55 à 90 % des patients aux plantes pour traiter des maladies chroniques notamment le diabète, l'hypertension et les maladies urinaires. L'analphabétisme, les revenus limités de certaines populations

marocaines, les effets indésirables liés à certains médicaments et les facteurs socioculturels sont tous des facteurs qui expliquent l'adhérence de la population marocaine à cette pratique [5].

De ce fait, le pourcentage des intoxications liées à l'utilisation des plantes n'est pas négligeable ; elles constituent encore aujourd'hui une cause fréquente d'hospitalisation au Maroc. Selon le dernier rapport général du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM), 126 cas d'intoxication par les plantes et les produits de la pharmacopée traditionnelle (PPPT) ont été recensés en 2020 ce qui les positionne en 8^{ème} rang des causes d'intoxications au Maroc. D'autres études antérieures réalisées par le même centre ont révélé que les plantes étaient impliquées dans 3 à 5% de toutes les intoxications, mais provoquaient une mortalité assez élevée (17%)[6][7].

Les déclarations d'intoxications faites au CAPM montrent bien que l'usage des plantes est loin d'être négligeable, et qu'il se pratique de manière irrationnelle, anarchique et non contrôlée. Parce qu'elles sont naturelles, les plantes sont considérées à tort comme non dangereuses, et donc la population les utilise dans divers contextes[8].

Les atteintes toxiques des plantes peuvent toucher plusieurs organes, on peut citer comme exemples les atteintes digestives pratiquement causées par toutes les plantes et les atteintes cardiaques par intoxication à l'aconit, la digitale ou le laurier rose mais ce sont surtout les atteintes rénales qui nous intéressent dans ce travail [9].

Les reins sont particulièrement exposés aux substances toxiques vues l'importance du débit sanguin qui les perfuse (20% du débit cardiaque), l'importance de la surface de leur endothélium, le mécanisme de contre-courant dans la médulla qui peut augmenter les concentrations intraparenchymateuses de certaines substances ainsi leurs rôles majeurs dans le métabolisme et l'excrétion des xénobiotiques. Ses différentes caractéristiques les prédisposent à une néphrotoxicité entraînant des lésions rénales aiguës et chroniques [10].

De ce fait la connaissance du potentiel néphrotoxique des remèdes à base de plantes est de plus en plus connue et elle a fait l'objet de plusieurs études à l'échelle internationale surtout dans les pays en voie de développement notamment en Asie et en Afrique où cet usage a été associé à 35% des cas d'insuffisance rénale avec des taux de mortalité allant de 24% à 75% [11].

Face à cette augmentation il nous a paru nécessaire d'établir une étude des cas de néphrotoxicité par les plantes au Maroc en étudiant la prévalence, les caractères spatio-temporelles, épidémiologiques et cliniques ainsi de connaître la nature des plantes incriminées dans ce type d'intoxication à partir d'une base de données fournie par le CAPM.

Pour cela le présent travail sera réparti en deux chapitres :

- le premier chapitre est une revue bibliographique où nous allons traiter quelques généralités sur le système rénal, la notion de la phytothérapie, les limites et les risques engendrés par une utilisation irrationnelle de ces plantes ainsi que le système de vigilance établi à l'égard de cet usage.
- le deuxième chapitre va porter sur la partie pratique consacrée à l'étude analytique des cas de néphrotoxicité associés à l'utilisation des PM déclarés au CAPM.

Partie I :
Revue bibliographique

I. Rappels anatomo-physiologiques du rein

I.1. Anatomie du rein

I.1.1. Anatomie externe

Les deux reins sont situés de chaque côté de la colonne vertébrale au niveau de la dernière vertèbre thoracique T12 et des deux ou trois premières vertèbres lombaires L2 et L3. Le rein droit est un peu plus bas par rapport au rein gauche, à cause de la présence du foie. Il s'agit d'organes brun-rouge, en forme de haricot de 12 cm de hauteur, 6 cm de large et 3 à 4 cm d'épaisseur, pesant entre 130 et 150 g. Chaque rein est coiffé par la glande surrénale, qui est située dans la loge surrénale (Figure 1) [12].

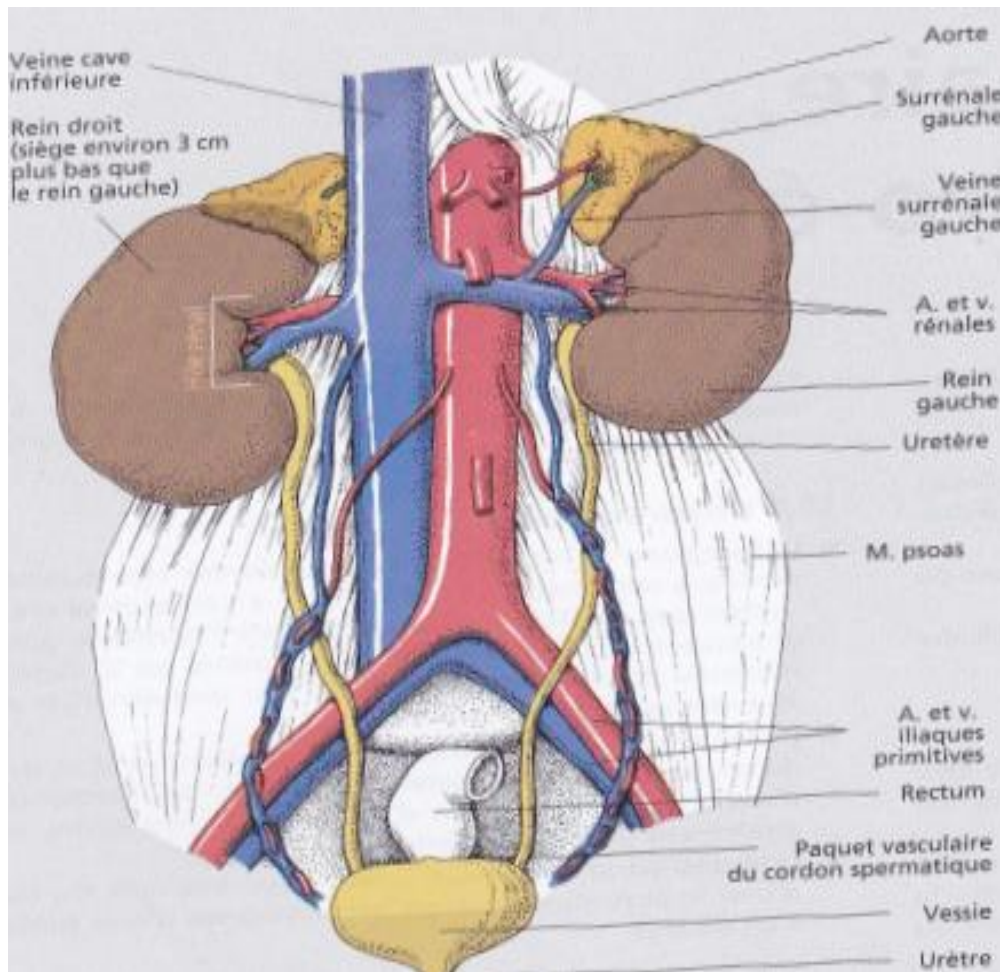


Figure 1: Reins et voies urinaires [12].

I.1.2. Anatomie interne

La coupe frontale du rein montre qu'il est entouré d'une capsule fibreuse lisse et que le tissu parenchymateux rénal est formé de deux zones : la zone centrale ou médullaire qui est constituée de huit à douze masses coniques d'une forme plus ou moins triangulaires qui constitue les pyramides de Malpighi dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet pénètre dans la médullaire. Le sommet des pyramides forme les papilles rénales qui sont percées de 15 à 20 orifices qui correspondent à l'ouverture des tubes collecteurs ou tubes de Bellini. L'autre zone c'est la zone périphérique qui s'étend de la capsule fibreuse du rein aux bases des pyramides et entre les pyramides formant ainsi les colonnes rénales encore appelées colonnes de Bertin (Figure 2) [13].

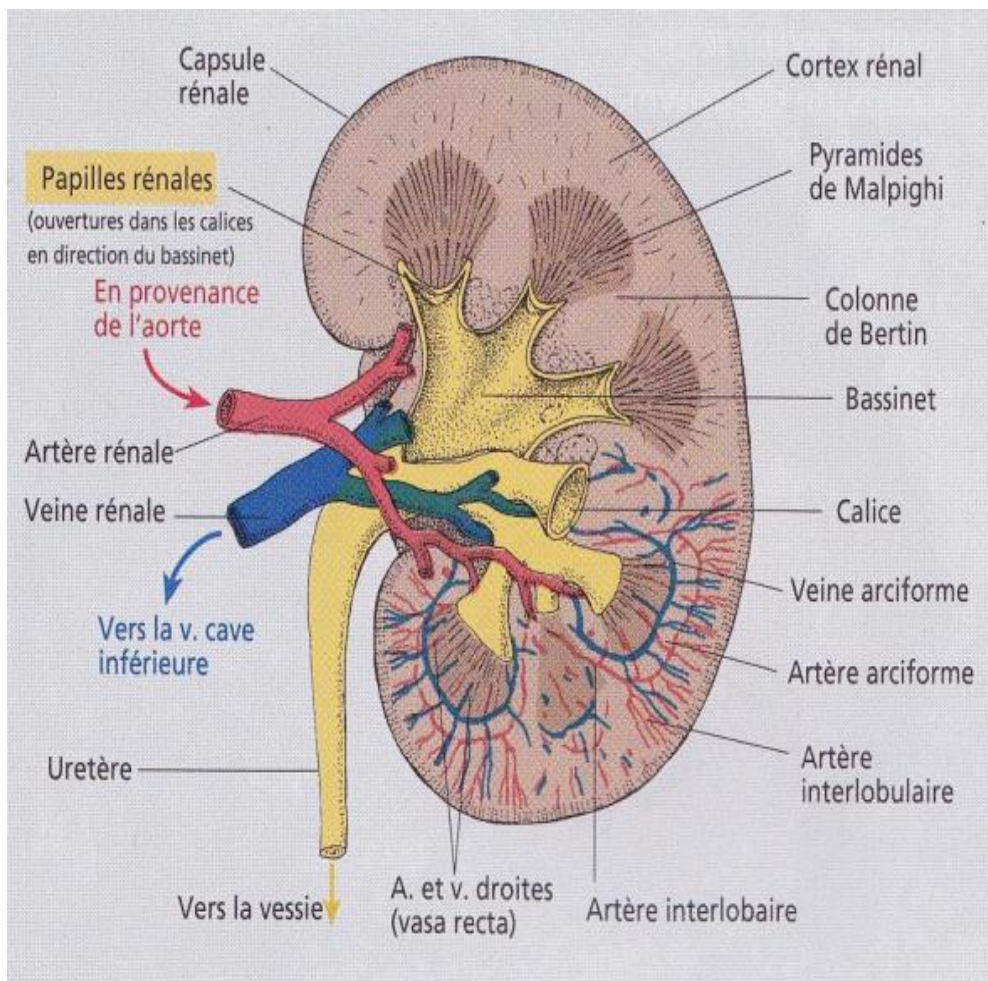


Figure 2: Coupe longitudinale d'un rein[12]

L'élaboration des urines résulte du travail effectué par les néphrons ou unités fonctionnelles qui sont au nombre de 1 à 1.5 millions unité. Chacun de ces néphrons est constitué de 2 parties, le corpuscule de Malpighi et le tubule urinaire qui vont assurer les opérations de filtration, de résorption et de sécrétion [13].

Le corpuscule de Malpighi est composé du glom r le qui est un réseau capillaire dense entouré par une capsule dite la capsule de Bowman qui forme une structure épithéliale à double paroi. Le glom r le est formé par un réseau de capillaires issus de l'artériole afférente enroulé autour d'une tige mésangiale et qui convergent pour former l'artériole efférente qui sort à côté de la capsule de Bowman par un orifice dite le pôle vasculaire du glom r le. La capsule de Bowman comprend deux feuillets, un feuillet viscéral accolé aux anses capillaires glomérulaires et composé de cellules à pied, ou podocytes, et un feuillet pariétal. Entre ces deux feuillets se trouve un espace urinaire dite espace de Bowman qui s'ouvre au côté opposé du pôle vasculaire dans la lumière du tubule (Figure 3) [12].

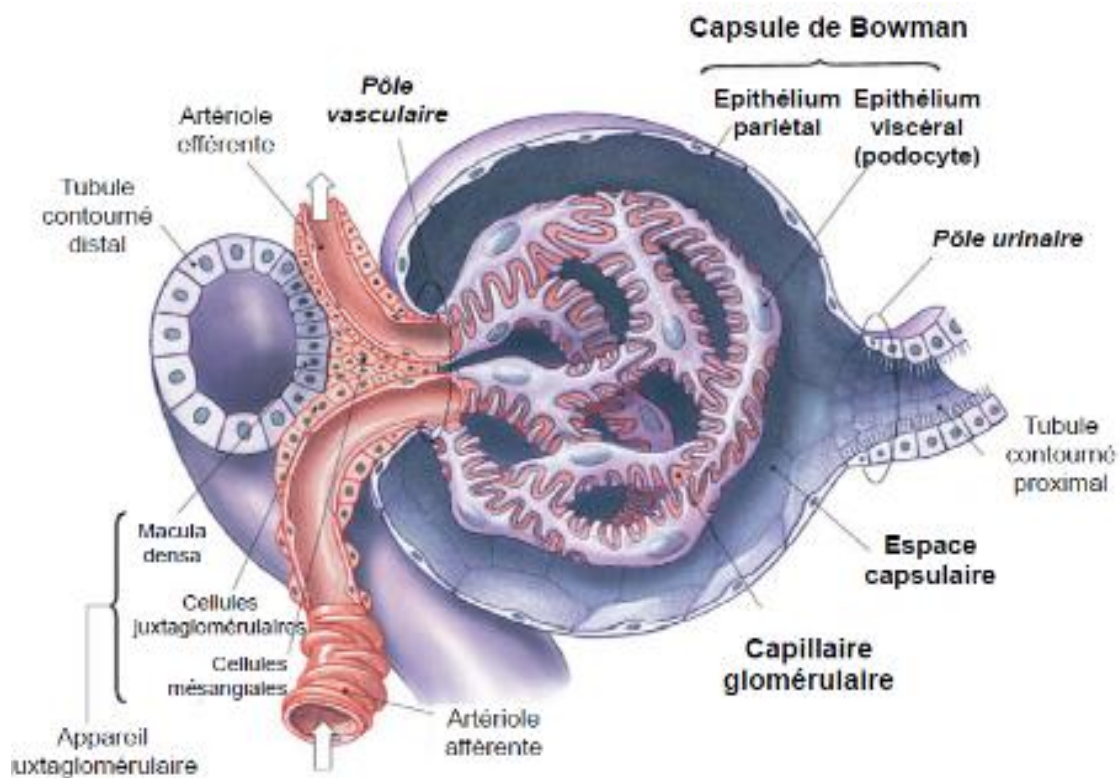


Figure 3: Représentation schématique d'un corpuscule de Malpighi [11].

Le tubule constitue la continuité du glomérule et comporte la partie contournée proximale située dans le cortex rénal, puis l'anse de Henlé situé dans les pyramides de Malpighi qui comprend une branche descendante fine qui pénètre plus ou moins profondément dans la médulla, et une branche ascendante large qui remonte jusqu'au cortex, puis la partie contournée distale qui forme plusieurs enroulements qui cheminent parallèlement à la surface du rein dans le cortex, constituant au contact des artérioles afférentes et efférentes l'appareil juxtaglomérulaire, et enfin on trouve le canal collecteur de Bellini qui aboutit à la papille rénale [12].

I.1.3. Vascularisation et circulation rénale

Chaque rein est vascularisé par une artère rénale provenant de l'aorte dans laquelle le sang chargé de déchets sera épuré avant de ressortir par la veine rénale qui se projette ensuite dans la veine cave inférieure. L'artère rénale qui assure la vascularisation du rein se divise en petites artères puis en artérioles afférentes qui pénètre dans la capsule de Bowman au pôle vasculaire. Cette artériole se subdivise en capillaires formant le glomérule et ils s'anastomosent pour former l'artériole efférente. Les artérioles efférentes qui en ressortent aboutissent à un ensemble de capillaire appelés capillaires péri-tubulaires qui viennent entourer le système tubulaire des néphrons permettant ainsi la résorption des solutés. Au niveau des néphrons juxta-médullaires ce système est complété par les vasa recta ou vaisseaux droits qui s'enfoncent dans la médulla rénale entourant ainsi l'intégralité de l'anse de Henlé [14].

Les capillaires péri-tubulaires et les vasa recta débouchent dans les veinules qui se rejoignent pour former des petites veines qui à leur tour se réunissent pour former la veine rénale par laquelle le sang sort du rein (Figure 4)[12].

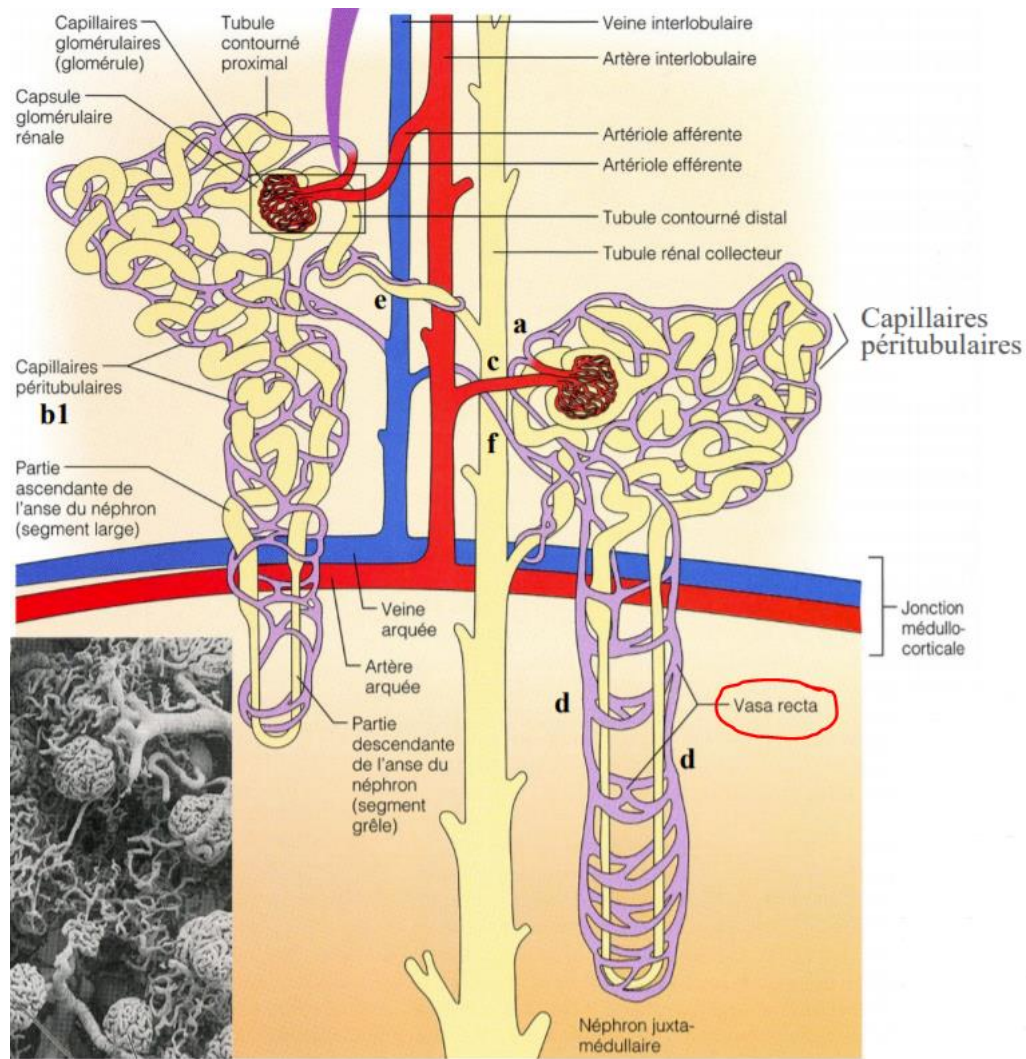


Figure 4: La composante vasculaire d'un néphron[15].

I.2. Physiologie du rein

Le rein est indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur. Sa fonction primordiale d'élaboration de l'urine est conditionnée par sa faculté de réguler de manière indépendante l'excrétion de l'eau et des substances dissoutes. C'est un organe endocrine, par la production des hormones qui participent au contrôle de l'équilibre du bilan de calcium (Ca^{++}), du phosphate (PO_4^{3-}), du sodium (Na^+), de la pression artérielle (PA) et à la production des globules rouges.

La formation des urines se résume en deux étapes : une première étape qui consiste sur la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine primitive) et une deuxième étape de transfert tubulaire basée sur une succession des étapes de résorption et de sécrétion pour former l'urine définitive [16].

I.2.1. Glomérule et filtration glomérulaire

I.2.1.1. Formation de l'urine primitive

C'est la première étape de l'élaboration des urines qui se déroule dans le corpuscule de Malpighi et qui correspond au passage d'une partie du plasma depuis le capillaire sanguin à travers la membrane glomérulaire jusqu'à l'espace de Bowman. Un ultrafiltrat glomérulaire (urine primitive) qui sera formé dont la composition est presque identique au plasma sanguin à l'exception des molécules de grande taille et des cellules de sang. De ce fait l'urine primitive présente une faible concentration en protéines (10 à 20 mg/l). Les substances dissoutes non ionisées comme l'urée et le glucose sont à concentration identique dans l'ultrafiltrat et le plasma, alors que les substances ionisées (anions et cations) sont à des concentrations voisines car l'équilibre de Gibbs Donnan doit être respecté. De ce fait la concentration des ions Cl^- est un peu plus élevée et celle des cations un peu moins élevés dans le filtrat que dans le glomérule [13].

Environ 20% du débit plasmatique capillaire glomérulaire est ultrafiltré pour constituer l'urine primitive. Ce pourcentage de filtration sur le débit sanguin glomérulaire constitue la fraction filtrée [17].

I.2.1.2. Paramètres de la filtration glomérulaire

Les paramètres de la filtration glomérulaire sont la pression nette d'ultrafiltration (PUF) et le coefficient d'ultrafiltration (K_f) dont le produit donne le débit de filtration glomérulaire :
 $\text{DFG} = \text{PUF} \times K_f$

La pression d'ultrafiltration (PUF) dépend de la pression hydrostatique intracapillaire qui dépend de l'activité de la pompe cardiaque, et qui est dirigée de la lumière capillaire vers l'espace urinaire favorisant ainsi le phénomène d'ultrafiltration. De la pression hydrostatique intratubulaire (PT) exercé par le filtrat dans l'espace urinaire qui s'oppose au processus d'ultrafiltration. Et enfin la pression oncotique (TT) exercé par les protéines non filtrées et qui s'oppose aussi au phénomène d'ultrafiltration

On définit ainsi la pression nette d'ultrafiltration (PNF) qui résulte de la différence de ces 3 pressions selon la formule : **PNF = (PUF -PT) – TT.**

Le coefficient d'ultrafiltration (Kf) dépend de la surface capillaire (S) et du coefficient hydraulique de la paroi capillaire (K) qui est abaissé au cours de la plupart des maladies rénales[17].

La figure suivante (Figure 5) résume les différents paramètres qui interviennent dans la filtration glomérulaire ;

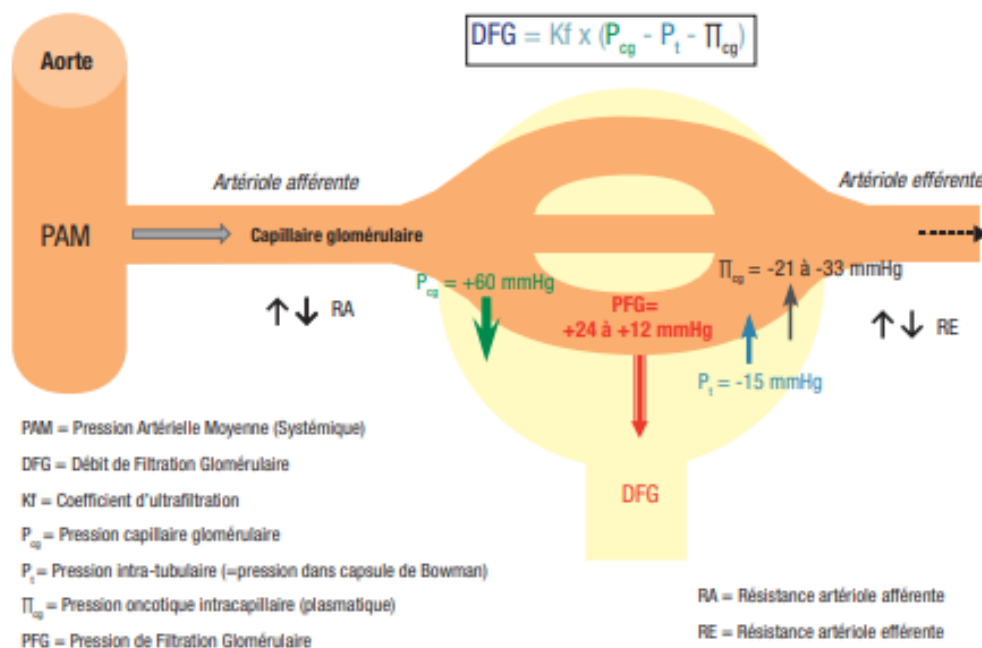


Figure 5: Hémodynamie glomérulaire [16].

I.2.1.3. Régulation

La régulation du débit de filtration glomérulaire repose en grande partie sur la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires. De ce fait elle est dépendante de la résistance dans les artérioles afférentes (AA) et efférentes (AE). La régulation des résistances afférentes est une régulation locale qui permet de répondre aux fluctuations physiologiques de PA et elle fait intervenir les canaux calciques sensibles à l'étirement qui s'ouvrent lorsque les cellules musculaires lisses de l'artériole sont étirées par une augmentation de la pression du sang, une vasoconstriction réflexe (1 min) qui s'ensuit et qui est proportionnelle à l'augmentation de la

pression artérielle. Tandis que la régulation des résistances efférentes fait intervenir l'angiotensine II qui est produite suite à la libération de la rénine par les cellules granulaires de l'AA dans l'appareil juxta-glomérulaire. Ainsi une augmentation comparable des résistances des artéioles afférentes et efférentes a des conséquences opposées en termes de DFG et c'est le maintien de l'équilibre entre les résistances AA et AE qui permettent de maintenir la constance du DFG [13].

I.2.2. La traversé tubulaire

La formation de l'urine définitive résulte des phénomènes de réabsorptions et de sécrétions entre le fluide tubulaire et le capillaire péri-tubulaire à travers des épithéliums spécialisés. Les différents échanges se font par les voies trans- et paracellulaires et sont assurés par des systèmes de transport spécifiques qui fonctionnent grâce aux gradients chimiques ou électriques générés par l'activité de la $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATPase}$ ou directement par l'hydrolyse de l'ATP [16].

Si on compare la composition de l'ultrafiltrat glomérulaire et celle de l'urine définitive, on constate qu'il existe des différences importantes qui peuvent changer d'une substance à une autre. On peut facilement calculer la charge filtrée par le glomérule pour chaque substance présente dans l'ultrafiltrat et ça représente la quantité de substance filtrée par unité de temps qui est égale à la concentration plasmatique de la substance multipliée par le DFG.

Il faut prendre en considération la liaison de certaines substances aux protéines en particulier l'albumine car dans ce cas la seule fraction libre (non liée) de la substance qui sera filtrée librement au niveau du glomérule c'est le cas du Ca^{++} dont la partie ultrafiltrable ne correspond qu'à 60% du Ca^{++} total, c-à-d 1,4 mmol/l (la fraction liée aux protéines n'étant pas ultrafiltrable).

Dans le cas de Na^+ , la charge filtrée est de 25 200 mmoles en 24 h ($140 \text{ mmol/l} \times 125 \text{ ml/min} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h}$). Or la quantité de Na^+ excrétée dans les urines est voisine de 200 mmoles par 24 h. Donc cette différence peut être expliquée par la réabsorption importante de Na dans le tubule. Cette réabsorption presque totale pour certaines substances comme le glucose. Pour d'autres substances, l'excrétion quantitative est très supérieure à la quantité

filtrée ce qui montre qu'elles ont été sécrétées de manière très importante dans le tubule et c'est le cas des protons (H^+) par exemple. De ce fait l'urine définitive se forme progressivement tout au long du tubule après réabsorption et sécrétion de différentes substances dans les différentes parties du tubule [13].

I.2.2.1. Le tube contourné proximal (TCP)

Au niveau du TCP on aura une réabsorption de 2/3 de l'eau filtrée par le glomérule pendant la traversée du tube proximal et 2/3 du Na^+ filtré sera également réabsorbé ce qui définit le caractère iso-osmotique de la réabsorption hydrosodée dans le TCP. Le glucose est presque entièrement réabsorbé à ce niveau sous réserve que la glycémie ne dépasse pas 10 mmol par litre (au-delà de cette concentration, le transport du glucose devient saturable). Pour les bicarbonates (HCO_3^-) et les phosphates la réabsorption est presque totale qui se fait de manière couplée au Na^+ . Il en est de même pour les acides aminés et d'autres acides organiques. La réabsorption de Ca^{++} suit celle du Na^+ et de l'eau et représente 65% du Ca^{++} filtré [16].

I.2.2.2. L'anse de Henlé

Dans l'anse de Henlé il existe une réabsorption découplée du Na^+ et de l'eau (réabsorption d'eau sans Na^+ dans la branche descendante et réabsorption active de Na^+ sans eau dans la branche ascendante). Le transport de NaCl est assuré dans l'anse large ascendante par un co-transport Na-K-2Cl dont l'activité est reliée à celles d'autres canaux ioniques. L'activité de ce système génère un faible gradient électrique qui permet la réabsorption de Ca^{++} . Le co-transport Na-K-2Cl est inhibé par les diurétiques de l'anse à savoir le Bumétanide ou bien la Furosémide [16].

I.2.2.3. Le tube contourné distal (TCD)

À l'entrée dans le TCD, le fluide tubulaire est isotonique au plasma. La réabsorption de Na^+ est assurée par un cotransport NaCl qui est inhibé par les diurétiques thiazidiques. Tandis que la résorption de l'eau ne se fait pas à ce niveau. L'osmolarité du fluide tubulaire diminue pour atteindre une valeur minimale de 60 mosmol/L, d'où la nomination du TCD en tant que

segment de dilution. Le Ca^{++} est réabsorbé de façon active par voie transcellulaire par le canal épithélial TRPV5, il est séquestré dans la cellule et finalement transporté au pôle basolatéral par une Ca-ATPase ou un échangeur Ca-Na [16].

I.2.2.4. Le canal collecteur

Dans le canal collecteur où s'effectue l'ajustement final de l'excrétat urinaire sous la dépendance de diverses influences hormonales et ceci concerne la concentration de l'urine (bilan d'eau), la sécrétion de potassium (K^+) (bilan de K^+), l'acidification de l'urine (bilan des H^+) et la réabsorption de Na^+ (bilan de Na^+). La résorption du Na^+ est assurée dans le tube collecteur par le canal de Na^+ (ENaC) apical des cellules principales, stimulée par l'aldostérone et inhibée par l'amiloride. Ainsi une sécrétion du K^+ est couplée à la réabsorption de Na^+ par l'ENaC. À la différence des diurétiques agissants plus en amont dans le tubule, les diurétiques inhibant ce canal n'augmentent pas la sécrétion de K^+ et sont dits des épargneurs de K^+ (exemple des spironolactones).

D'autre part la résorption de l'eau permet d'ajuster l'osmolarité finale de l'urine sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (ADH), tel qu'en cas de déshydratation intracellulaire (situation de privation hydrique) l'ADH sera sécrétée et entraîne une augmentation de la perméabilité à l'eau du tube collecteur et ainsi les urines définitives seront concentrées, par contre si hyperhydratation intracellulaire (situation d'excès d'eau) la sécrétion de l'ADH sera supprimée et le tube collecteur reste imperméable à l'eau et les urines définitives seront diluées. Le canal collecteur assure également l'homéostasie des H^+ et donc de l'équilibre acido-basique en assurant une sécrétion nette des H^+ dans le fluide tubulaire par les cellules intercalaires du type A, soit minoritairement sous forme d' H^+ libre d'où un pH urinaire normal acide entre 5 et 6, soient fixés par des accepteurs de H^+ comme le PO_4^{3-} ou bien l'ammoniac (NH_3) sous forme d'ion ammonium (NH_4^+) [16].

La figure suivante (Figure 6) résume les différents échanges (résorption et sécrétion) qui ont lieu au niveau de la traversée tubulaire ;

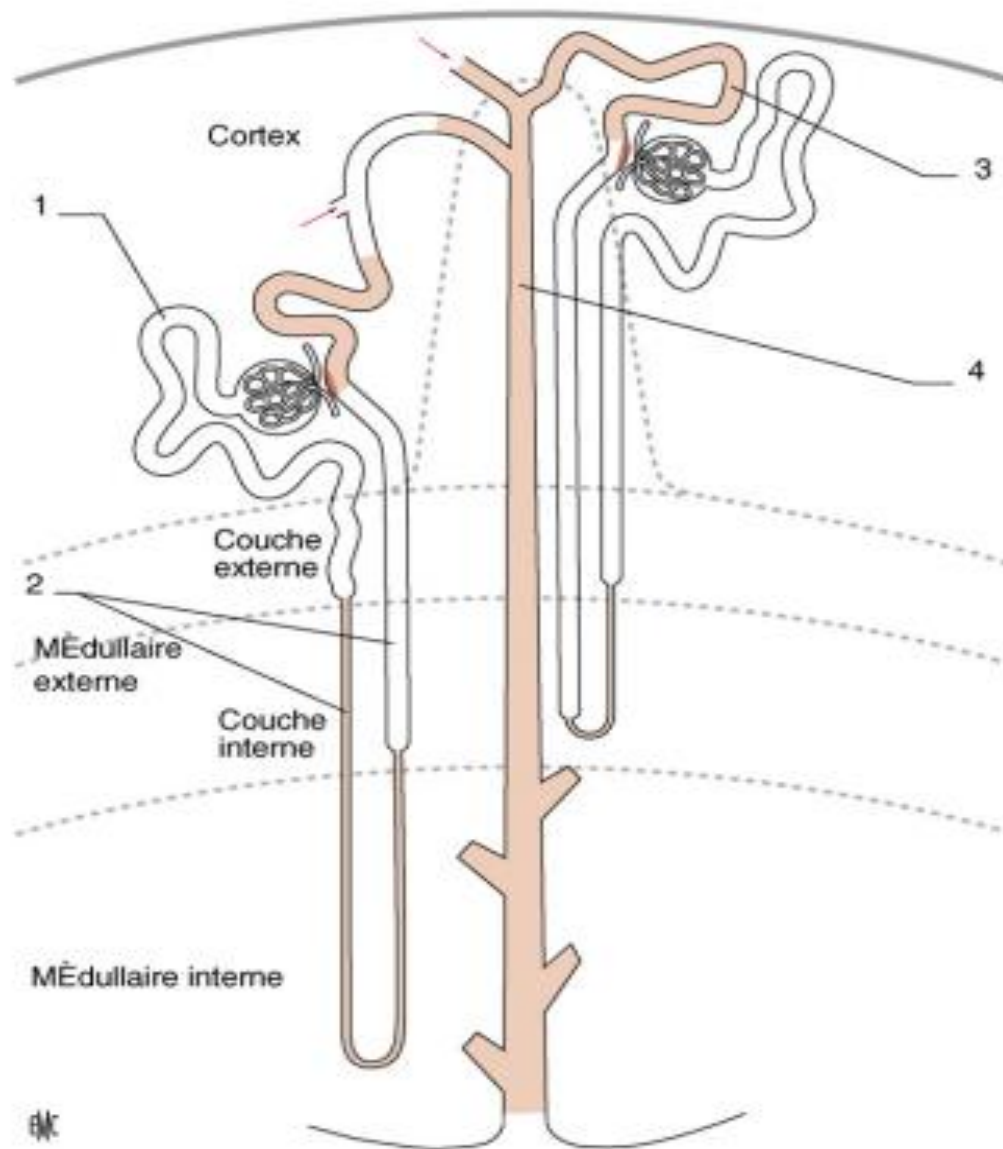


Figure 6: Segmentation fonctionnelle du tubule rénal [18].

- 1) TCP : réabsorption de 100 % du glucose, des acides aminés, de 60 à 70 % de l'eau, du Na^+ , des PO_4^{3-} , des HCO_3^- et endocytose des protéines filtrées
- 2) Anse de Henle : complète la réabsorption proximale pour ajuster le débit d'eau, de Na^+ , de Mg et de Ca^{++} délivrés au tubule distal et initiation de la création du gradient osmotique de K^+ et de NH_4^+
- 3) TCD : réabsorption quantitativement faible (moins de 10 % de la charge filtrée), mais qualitativement importante (ajustement des bilans)
- 4) Canal collecteur : site majeur de l'excrétion hydrique, potassique et de la sécrétion acide distale (dépendant du gradient osmotique, de K^+ et de NH_4^+)

II. Fonctions du rein

Le rein est un organe multifonctionnel qui permet le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur, parmi ses fonctions on peut citer :

II.1. Formation de l'urine

L'urine se forme dans les néphrons par un processus complexe comportant les trois étapes suivantes : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. Le Na^+ , le Cl^- , le HCO_3^- , le K^+ , le glucose, l'urée, la créatinine et l'acide urique font partie des substances qui sont normalement filtrées par les glomérules. Dans les tubules, certaines de ces substances sont réabsorbées de manière sélective par le sang. Les acides aminés et le glucose sont généralement filtrés dans le glomérule et réabsorbés. Cependant il peut arriver que le glucose soit présent dans les urines (glucosurie) si le taux du glucose dans le sang et l'urine primitive excède la capacité de réabsorption des tubules, aussi bien le cas pour les molécules protéiques qui ne doivent pas figurer dans les urines. Cependant des protéines de faible poids moléculaire (les globulines et l'albumine) peuvent être excrétées à des faibles quantités. A savoir qu'une protéinurie passagère inférieure à 150 mg par 24 heures est considérée comme normale, en revanche s'il est persistant cela indique des lésions au niveau des glomérules [18].

II.2. Excrétion des déchets métaboliques

Le rein est le principal organe excréteur de l'organisme et il élimine les déchets d'origine métabolique. L'urée, la créatinine, les phosphates, l'acide urique et les sulfates constituent des déchets métaboliques qui doivent éliminer par le rein. Les reins constituent également le premier mécanisme d'excrétion des métabolites des médicaments [18].

II.3. Participation à la régulation de la pression sanguine artérielle

Le rein participe à la régulation de la PA grâce au SRAA. Une baisse de NaCl , de la volémie et/ ou de la PA permet la sécrétion de la rénine par l'appareil juxtaglomérulaire, qui active l'angiotensinogène d'origine hépatique en angiotensine I qui sera converti à son tour en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur

qui fait monter la PA par différents mécanismes : résorption du Na^+ , stimulation de la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale qui entraîne une augmentation de la résorption de Na^+ et une augmentation de la sécrétion de K^+ et la stimulation de la sécrétion de l'adrénaline et de la noradrénaline. En cas de situation opposée (PA élevée) la sécrétion de rénine sera inhibée et on aura par conséquent une absence d'activation de l'angiotensine II et donc pas de stimulation de l'aldostérone mais plutôt on aura une augmentation de la sécrétion urinaire de Na^+ et de donc une baisse de la volémie et ainsi de la PA (Figure 7) [16].

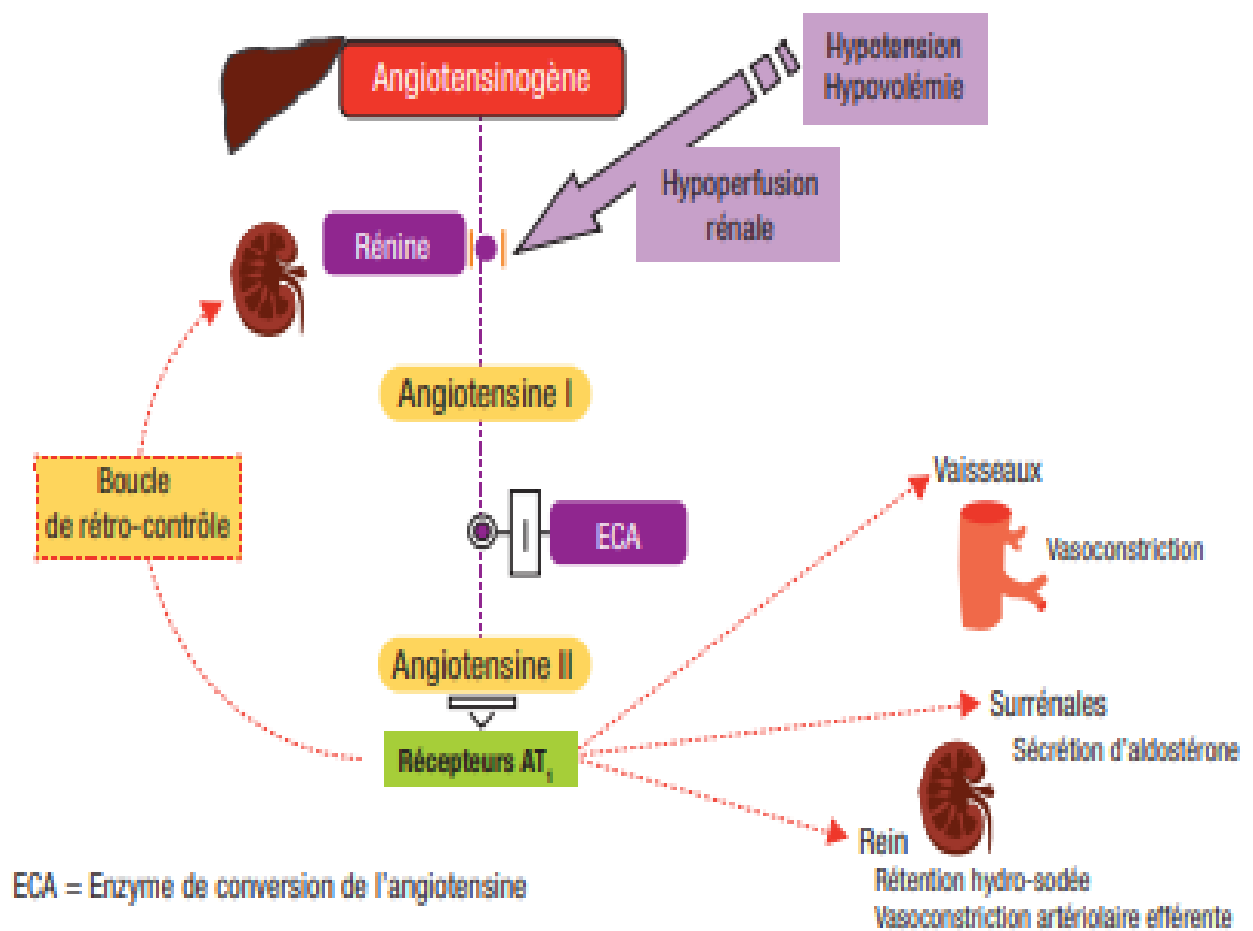


Figure 7: Régulation de la pression artérielle par le système rénine – angiotensine-aldostérone [20].

II.4. Fonction de régulation de l'homéostasie hydroélectrolytique, acido-basique et phosphocalcique

II.4.1. Régulation hydroélectrolytique

Lorsque les reins fonctionnent normalement la quantité d'électrolytes excrétés par jour est parfaitement égale à la quantité d'électrolytes ingérés. Au moment de l'excrétion urinaire plus de 99% de l'eau et de Na^+ filtrés dans les glomérules vont être réabsorbés dans le sang.

Le Na^+ est réabsorbé avec l'eau du filtrat ce qui maintient l'équilibre osmotique donc en assurant la réabsorption du Na^+ (par conséquent celle de l'eau) le rein assure le maintien de l'équilibre du volume hydrique. Ainsi une sécrétion du Na^+ supérieure à celle de la quantité ingérée provoque une déshydratation alors qu'une excrétion inférieure à la quantité ingérée provoque une rétention hydrique. La régulation de l'élimination sodée est régulée par l'aldostérone qui dépend lui-même du SRAA. Quant au K^+ qui constitue l'ion intracellulaire majoritaire, les reins excrètent plus de 90% de l'apport potassique ce qui permet de maintenir l'équilibre du taux de K^+ . L'élimination du K^+ est aussi régulée par l'aldostérone. La rétention potassique constitue la complication la plus grave de l'insuffisance rénale [18].

II.4.2. Régulation acido-basique

Le rein et le poumon sont les deux organes principaux permettant la régulation du pH plasmatique pour le maintenir à une valeur entre 7,38 et 7,48. L'alimentation apporte environ 80 mmol/24 heures d'ion H^+ essentiellement par les protides. Ces acides sont tamponnés par les HCO_3^- . En excrétant la charge acide tamponnée, le rein régénère les HCO_3^- consommés et maintient ainsi une valeur plasmatique aux alentours de 24mmol/l. Donc c'est grâce aux reins que les différents systèmes tampons ne sont pas épuisés par la régénération des ions HCO_3^- lors de l'excrétion de la charge acide et par la réabsorption de la quasi-totalité du HCO_3^- filtré. Les ions H^+ sécrétés peuvent être tamponnés par les sels d'acides faibles présents dans l'urine comme le phosphate disodique principalement mais aussi la créatinine et l'urate [19].

II.4.3. Régulation phospho-calcique

L'homéostasie phosphocalcique implique majoritairement les intestins, les os, les parathyroïdes et les reins. L'absorption du Ca^{++} dépend de la vitamine D active de sorte qu'environ 20% du Ca^{++} ingéré est absorbé puis excrété par le rein. Le Ca^{++} échangeable est sous forme ionisé et représente 45 % du Ca^{++} plasmatique. Quant au phosphore qui ne circule pas librement, il est soit complexé sous forme de d'esters de phosphate, de phospholipides ou de phosphates inorganiques. La régulation de ces deux éléments dépend essentiellement de la parathormone (PTH) et de la vitamine D ou calcitriol. La sécrétion de PTH dépend de la concentration plasmatique de Ca^{++} par l'intermédiaire d'un récepteur sensible au Ca^{++} (CaSR). La PTH circulante va alors stimuler la production de calcitriol par le rein et augmenter la réabsorption rénale de Ca^{++} avec un mécanisme essentiellement passif, paracellulaire sous la dépendance du gradient électrochimique qui est généré par la résorption du NaCl et de l'eau. A son tour, le calcitriol va augmenter l'absorption intestinale de Ca^{++} et de phosphore et stimuler la résorption osseuse. La PTH diminue également la réabsorption du phosphore au niveau du TCP régulée par la phosphatémie, la PTH et le FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23). En cas d'hypercalcémie le remplissage vasculaire diminue la résorption du NaCl au niveau du tube TCP et de l'anse de Henlé, et donc du Ca^{++} augmentant ainsi la calciurie et faisant baisser la calcémie. L'hydroxylation en position 1 de la vitamine D native ou 25(OH)-vitamine D3 pour former le calcitriol ou en position 24 formant un métabolite inactif au niveau du néphron constitue également l'une des fonctions assurées par le rein dans la régulation phosphocalcique (Figure 8) [19].

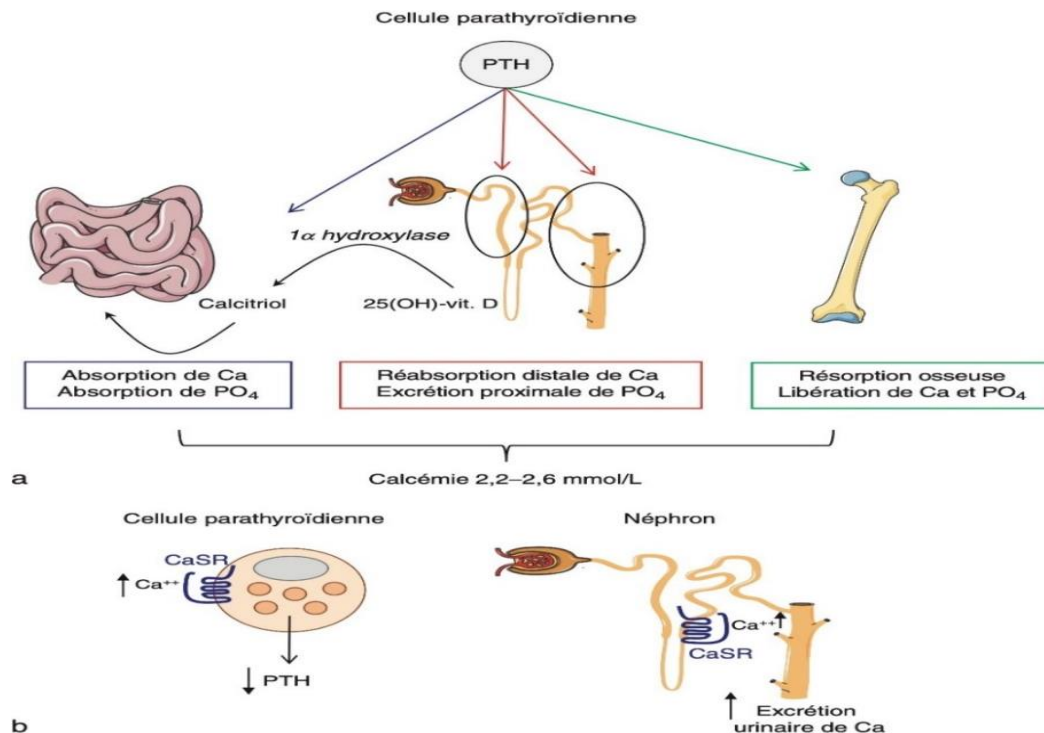


Figure 8: Régulation phosphocalcique [22].

II.4.4. Fonction endocrines et autocrines du rein

Trois hormones qui sont principalement produites par le rein :

- **La rénine** par l'appareil juxta glomérulaire,
- **L'érythropoïétine** qui est une glycoprotéine ayant comme fonction la stimulation de l'érythropoïèse en initiant la différenciation et la prolifération des précurseurs érythrocytaires (CFU-E) en érythrocytes. Elle est synthétisée à 90% par le rein et 10 % par le foie. Au niveau rénal elle est sécrétée par les fibroblastes du cortex et de la médullaire externe situés à proximité des capillaires péri-tubulaires. L'hypoxie active un récepteur sensible à la pression partielle de l'oxygène (PaO_2) et induit au niveau cellulaire la production d'un facteur de transcription spécifique : *hypoxia-inducible factor-1* (*HIF-1*) qui va ensuite augmenter la synthèse de l'érythropoïétine,
- **La 1-25 OH vitamine D3** qui résulte de l'hydroxylation de la vitamine D inactive (25 OH vitamine D3) grâce à l'activité de l'enzyme 1-alpha hydroxylase [19].

Autres hormones sont également produites à savoir :

- **L'endothéline** produite dans le rein par les cellules endothéliales et aussi par les cellules mésangiales et tubulaires en réponse à de nombreux facteurs physiques (stress mécanique, hypoxie) ou hormonaux (angiotensine II, ADH, adrénaline...) et c'est le plus puissant peptide vasoconstricteur,
- **Kinine et kallikréine rénal (KK)** : la kallikréine est une enzyme synthétisée dans le rein par la partie terminale du tubule distale et la partie cortical du tubule collecteur et qui intervient dans la synthèse des kinines par clivage enzymatique du kininogène. Les kinines entraînent une vasodilatation des artérioles afférentes et efférentes avec augmentation du débit sanguin glomérulaire sans augmentation significative du DFG,
- **Prostaglandines (PG)** : le principal effet des PG est de moduler l'action de certaines hormones sur l'hémodynamique rénale ou les transports tubulaires. Les PG sont surtout produites par les cellules du canal collecteur médullaire et les cellules interstitielles, et à moindre degré dans le cortex par les cellules mésangiales et artériolaires glomérulaires,
- Des **facteurs de croissance** (EGF, HGF, IGF-1) [16].

III. Pathologies du rein

III.1. L'insuffisance rénale aiguë (IRA)

III.1.1. Définition

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est le reflet de la diminution brusque de l'épuration rénale avec accumulation des produits azotés (urée, créatinine, acide urique) et plus d'une centaine de toxines dites (urémiques). La définition de l'IRA est universelle et tient compte de l'élévation de la créatininémie et/ ou le volume de la diurèse. On parle d'IRA :

- lorsque la créatinine sérique augmente de plus de 26.5 $\mu\text{mol/L}$ en 48 heures ;
- ou lorsqu'il y a une augmentation de la créatinine sérique de plus de 1.5 fois la valeur de base ;
- ou lorsque le volume urinaire est $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ durant les 6 heures précédentes.

Elle peut survenir sur des reins sains ou bien elle peut correspondre à une poussée aiguë dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique. Dans la majorité des cas l'atteinte de la fonction rénale est réversible [20].

III.1.2. Etiologies

Selon le mécanisme étiologique, on distingue :

III.1.2.1. IRA pré-rénale ou fonctionnelle

L'IRA pré-rénale ou fonctionnelle constitue une conséquence directe d'une insuffisance de la perfusion rénale dont le rein ne reçoit pas un apport de sang suffisant en raison :

- D'une hypovolémie causée par des pertes hémorragiques, une déshydratation qui résulte soit d'une perte rénale (diurétiques, néphropathies avec perte de sel...) ou bien une perte extrarénale (brûlures étendues, diarrhées, vomissement...), une baisse de débit cardiaque (infarctus de myocarde, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire...). Plusieurs produits botaniques sont associés à la déplétion volumique telle que la citronnelle (*Cymbopogon citratus* L.) ou bien la fenouil (*Foeniculum vulgare* Mill.).
- D'une baisse de pression de perfusion causée par une vasodilatation périphérique (choc hémodynamique ou septique, usage des antihypertenseurs), une vasoconstriction de l'artériole afférente (infection, anti-inflammatoires non stéroïdiens, immunosuppresseurs), ou bien un trouble hémodynamique qui résulte de la rupture d'équilibre entre facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs des artères rénales afférentes et efférentes. Diverses plantes peuvent avoir un effet vasoconstricteur ou vasodilatateur, notamment la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) indirectement via l'hypokaliémie [20] [21].

III.1.2.2. IRA post-rénale ou obstructive

L'atteinte post-rénale survient lorsqu'un obstacle bloque l'écoulement de l'urine, entraînant une augmentation de la pression hydrostatique de l'urine dans la capsule de Bowman et une diminution de la pression de la filtration efficace dans les glomérules. Les causes les plus courantes de ce type d'obstruction incluent les pathologies tumorales telles

que les cancers de la prostate, du col de l'utérus, de la vessie, du rectum de l'ovaire et de l'utérus, les lithiases bilatérales ou unilatérales sur rein unique, ainsi que les pathologies inflammatoires telle que la fibrose. La survenue des néphropathies obstructives survient aussi lorsque des composés peu solubles précipitent dans les tubules rénaux et lorsque des perturbations métaboliques modifient le pH urinaire et ainsi l'excrétion du Ca^{++} et d'autres purines entraînant la néphrolithiase. Certaines plantes, comme l'éphédra (*Ephedra sinica* L.) et la rhubarbe (*Rheum officinale*) peuvent favoriser la formation de calculs, tandis que d'autres plantes comme Aristolochia sp., sont associées à un risque accru de cancer du rein [20] [21].

III.1.2.3.IRA organique ou parenchymateuse

L'atteinte parenchymateuse est le résultat des lésions anatomiques à différentes structures du rein, ainsi on distingue selon le type principal de la lésion, les IRA d'origine tubulaire, glomérulaire, interstitielle et vasculaire.

A savoir que les plus fréquentes sont les nécroses tubulaires aiguës (NTA) qui constituent 80% des IRA organiques, ensuite les atteintes interstitielles avec un pourcentage de 10% et en dernier lieu les atteintes vasculaires et les glomérulonéphrites aiguës avec une incidence moins élevée.

✚ **La nécrose tubulaire aiguë (NTA)** est le plus souvent d'origine ischémique ou bien toxique, on peut citer comme exemple : les états de choc (hémorragique, infectieux, cardiogénique, traumatique et pancréatique), les intoxications par les substances toxiques (intoxications par les métaux lourds ou bien les substances d'origine végétale) ainsi que les médicaments néphrotoxiques (aminosides, produits de contrastes iodés).

✚ **La nécrose papillaire** : c'est la conséquence d'une ischémie de la papille rénale, qui se voit le plus souvent en cas de pyélonéphrite aiguë par obstacle notamment chez le sujet diabétique, en cas de drépanocytose ou même lors d'un abus d'analgésique ou d'anti-inflammatoire non stéroïdiens. Cliniquement l'anurie est fréquente, des douleurs lombaires peuvent être associées à une hématurie macroscopique. Le tamisage des urines permet de recueillir les débris de papille nécrosées dont l'étude cytologique permettra de confirmer le diagnostic.

✚ **La néphrite tubulointerstitielle aiguë (NTAI)** constitue un type d'IRA causée par une réaction allergique non dose dépendante induite par une toxine qui favorise les lésions interstitielles et l'inflammation ainsi que les dommages aux cellules tubulaires. L'aristoloche (*Aristolochia sp.*) constitue l'exemple type de la plante associée à la NTAI.

✚ **Les atteintes vasculaires** surviennent par atteinte des gros vaisseaux : thrombose des veines et artères rénales ou bien des atteintes des vaisseaux intrarénaux dues par exemple à des néphro-angioscléroses malignes, une sclérodermie, ou bien une hypertension artérielle (HTA).

✚ **Les néphropathies glomérulaires aiguës (GNA)** qui sont principalement causés par des lésions qui touchent les glomérules. Les GNA peuvent être post-infectieuse évoqués devant un syndrome néphritique aigu (associant au complet une hématurie, une protéinurie, IR, oligurie, HTA et œdème) qui survient généralement 10 à 15 j après une infection le plus souvent ORL et les glomérulonéphrites rapidement progressive dont le tableau clinique est celui d'une insuffisance rénale rapidement progressives associé à des signes d'atteintes glomérulaire dont l'hématurie et la protéinurie [20] [21].

✚ **Le syndrome de Fanconi** ou syndrome de « Lignac- de Toni – Debré – Fanconi » est une pathologie rare qui est caractérisé par altération complète ou partielle des fonctions de transport du tubule proximale du rein. Plusieurs étiologies qui peuvent être à l'origine de ce syndrome qui peuvent être héréditaires ou acquises : médicamenteuses (certains antirétroviraux, ifosfamide, acide valproïque), toxiques (plomb, mercure, cadmium, uranium) ...etc. Par des mécanismes différents ces étiologies vont entraîner une perturbation du métabolisme des cellules tubulaires proximales du rein, aboutissant à une altération plus ou moins marquée des fonctions de transports tubulaires proximales [22].

III.1.3. Diagnostic

Le diagnostic repose généralement sur l'imagerie qui doit être réalisée sans avoir recours aux produits de contraste iodés et à la biologie, sauf que cette dernière peut ne révéler aucune anomalie dans les 24 premières heures de constitution de l'IRA. A savoir que le tableau clinique et l'anamnèse peuvent apporter des renseignements très précieux (présence

de maladies, traitement en cours, chronologie de l'apparition de l'IRA). Trois éléments essentiels à ne pas négliger lors du diagnostic :

- ❖ La notion d'une fonction rénale normale au préalable (ou altérée mais stable et significativement moins altérée qu'au moment de l'IRA),
- ❖ L'absence d'anémie et d'hypocalcémie révélatrices d'un état d'insuffisance rénale chronique,
- ❖ La présence de reins de volumes et d'épaisseur cortical normal à l'échographie, à l'exception de certaines causes d'IRA d'où d'autres imageries seront occasionnellement nécessaires.

III.1.3.1. Diagnostic d'une cause pré-rénale

L'examen clinique doit rechercher une hypotension artérielle (état de choc cardiogénique, septique, anaphylactique, ou hémorragique), une tachycardie (insuffisance cardiaque congestive), l'existence d'un pli cutané (déshydratation). Sur le plan biologique une augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine, une natriurèse effondrée ($\text{Na} < 20 \text{ mmol/l}$ avec une fraction d'excrétion de $\text{Na}^+ < 1\%$) avec un rapport Na / K urinaire < 1 correspondant à une forte stimulation du SRAA dans le but de corriger l'hypovolémie en réabsorbant au maximum le Na^+ filtré, une osmolarité urinaire élevée ($> 500 \text{ mosmol/l}$) avec un rapport $\text{OsmU/OsmP} > 2$, une acidose métabolique et une hyperkaliémie, qui est liée à l'acidose et à la diminution du DFG [23].

III.1.3.2. Diagnostic d'une cause post-rénale

La démarche diagnostique repose sur un examen clinique où le patient peut présenter des douleurs lombaires avec hématurie, une anurie ou une diurèse à éclipse qui nécessite un toucher pelvien. L'échographie reste l'examen de choix pour établir le diagnostic ainsi la radiographie de l'abdomen qui permet de visualiser la présence de calculs dans le cas des lithiases radio-opaques [23].

III.1.3.3. Diagnostic d'une cause organique

L'examen doit rechercher des antécédents de maladies générales (comme lupus ou diabète), la prise de médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, produits de contraste iodés, anticancéreux), un tableau de rhabdomyolyse ou d'hémolyse, une hypertension artérielle ou des antécédents cutanés d'allergie. Une échographie qui doit être systématiquement faite. Le diagnostic biologique repose sur un ensemble de paramètres : une augmentation en parallèle de l'urée et de la créatinine plasmatique, une natriurèse qui n'est pas effondrée ($\text{Na} > 20\text{mmol/l}$) avec un rapport Na/K urinaire > 1 , une osmolarité urinaire basse ($< 500\text{ mosmol/l}$) avec un rapport $\text{OsmU/OsmP} > 2$, un rapport urée urinaire/Urée plasmatique < 3 , un rapport créatinine urinaire/créatinine plasmatique < 30 et une hyperkaliémie très fréquente chez les patients en hypercatabolisme. Ensuite selon le contexte on doit rechercher des signes d'atteinte tubulaire ou glomérulaire (protéinurie glomérulaire, leucocyturie, hématurie, présence de cylindres granuleux, la présence d'anticorps anticytoplasme des polymorphonucléaires présents au cours des vascularites). Une biopsie rénale peut être réalisée pour rechercher des lésions microscopiques glomérulaires, vasculaires ou interstitielles [23].

La figure suivante (Figure 9) résume l'approche diagnostic à envisager en cas d'une IRA.

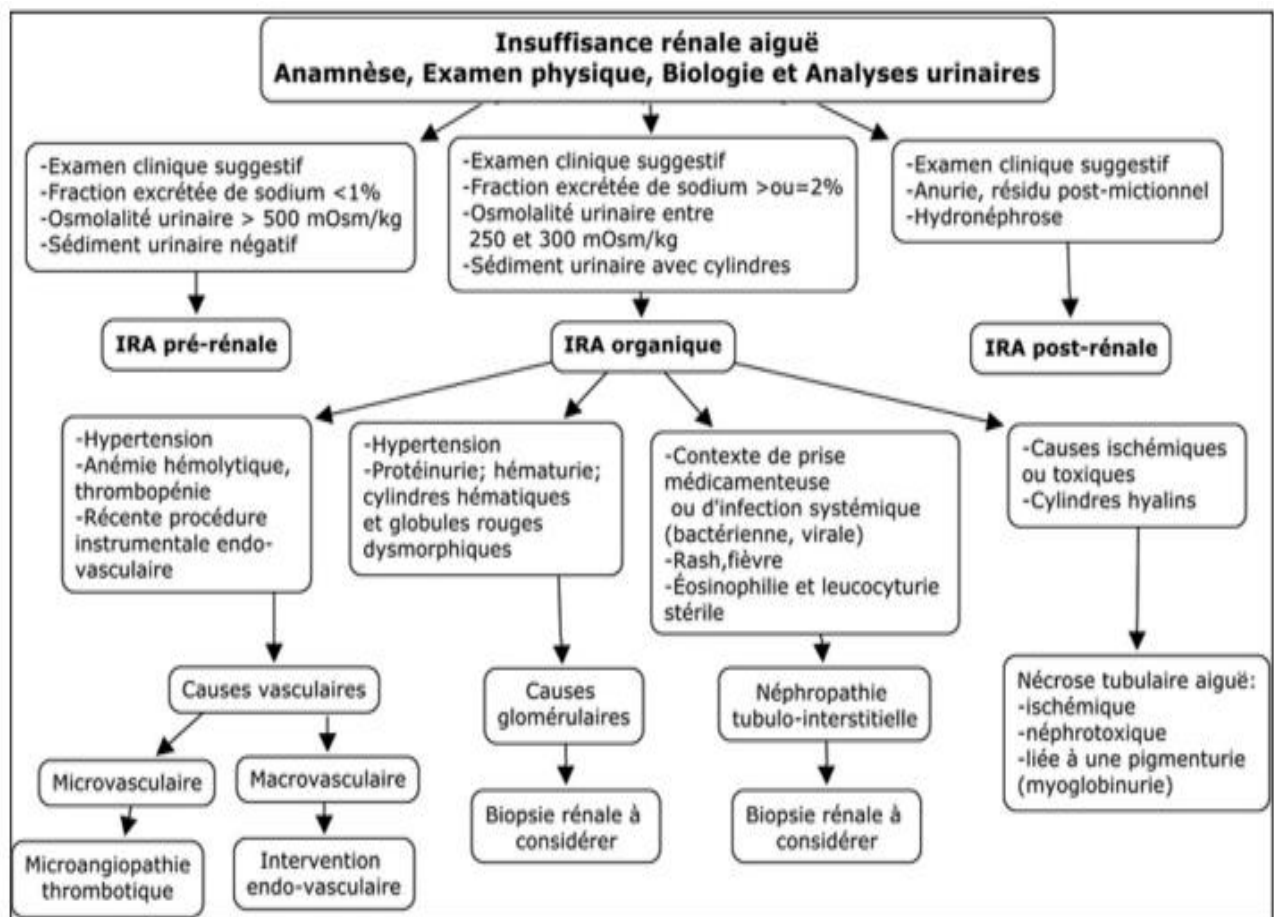


Figure 9: Résumé de la démarche diagnostique à adopter devant une insuffisance rénale aiguë (IRA) [22].

III.1.4. Traitement

Tous les patients présentant une IRA doivent faire l'objet d'une prise en charge médicale. L'hospitalisation en urgence s'impose en cas de choc et d'état septique grave, d'œdème pulmonaire, d'oligoanurie, d'acidose sévère et d'hyperkaliémie sévère. Les objectifs principaux de la prise en charge sont d'une part la diminution de l'incidence de l'IRA par identification des patients à risque et la mise en place de mesures préventives et d'autre part la diminution des complications et de la mortalité associée à l'IRA.

En cas d'IRA fonctionnelle, la prise en charge repose surtout sur le traitement de la déshydratation, du choc volémique, d'une insuffisance cardiaque et l'arrêt éventuel des substances néphrotoxiques. En cas d'identification d'IRA par obstacle, la prise en charge repose sur la levée de cet obstacle. Finalement en cas d'IRA parenchymateuse le traitement est celui d'un choc ou d'un sepsis. Lorsque la cause de l'IRA n'est pas clairement définie la recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et la réalisation de la biopsie rénale permettent parfois le diagnostic de pathologies justifiant un traitement d'urgence par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (ex. néphropathies glomérulaires et vasculaires aiguës)[20].

III.2. L'insuffisance rénale chronique (IRC)

III.2.1. Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution du DFG qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Elle résulte soit de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC) soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë.

Les MRC sont définies par l'existence depuis plus de 3 mois :

- (a) D'une insuffisance rénale définie par un DFG inférieur à 60 ml/ min/1,73 m²,
- (b) Et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit cliniquement significative,
- (c) Et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale.

Les MRC peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et au décès [24].

III.2.2. Etiologies

La plupart des néphropathies, y compris celles décrites dans les paragraphes précédents peuvent évoluer vers une insuffisance rénale chronique (IRC). A savoir que dans 80% des cas l'atteinte du parenchyme rénal est la résultante de néphropathies primitives et on trouve les maladies relatives à des lésions glomérulaires qui peuvent être secondaires à une maladie générale (infection, maladie métabolique, maladie auto-immune, etc.) ou bien vasculaires

(hypertension artérielle, une sténose athéromateuse des artères rénales, traitement médicamenteux). On trouve aussi les néphropathies tubulointerstitielles chroniques (NTIC) dont les causes peuvent être représentées par les infections urinaires hautes, aussi bien les causes toxiques qui sont principalement représentées par le plomb, le cadmium, l'irradiation et l'absorption de certaines herbes chinoises comme l'acide aristolochique sans oublier les anomalies métaboliques (hypokaliémie chronique, gouttes, maladies kystiques héréditaires... etc.) [20] [21].

III.2.3. Diagnostic

L'affirmation de la MRC peut être faite devant des critères anamnestiques suivants: antécédents de maladie rénale, antériorité de créatininémie élevée, présence ancienne d'une protéinurie ou d'anomalie du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie), des critères morphologiques par diminution de la taille des reins constatée à l'échographie et enfin des critères biologiques présents en cas d'IRC évoluée et on peut citer : une anémie normochrome normocytaire arégénérative pouvant être profonde mais le plus souvent bien tolérée du fait de son caractère chronique ou bien une hypocalcémie par carence en vitamine D active par défaut d'hydroxylation rénale.

Ensuite vient l'estimation du DFG qui permet de définir le stade de la MRC. Le DFG correspond au volume de sang débarrassé des déchets azotés (urée, créatinine, acide urique) par les reins chaque minute. Le DFG normal est de 120 ml/min par 1,73 m². Ce chiffre peut changer avec l'âge, le sexe et la surface corporelle.

Il est possible de mesurer précisément le DFG à l'aide de composés exogènes (inuline, iothalamate marqué à l'iode 125) mais ces techniques sont peu utilisées en clinique car elles sont trop longues, coûteuses et complexes à mettre en œuvre. Donc l'estimation de la fonction rénale se fait en pratique par l'évaluation de la clairance de la créatinine qui peut être mesurée par le recueil des urines de 24 heures ou calculés à partir de la créatininémie. Cependant, le recueil des urines de 24 heures se révèle difficile en pratique, ainsi la méthode la plus utilisée pour estimer la clairance de la créatinine est l'application de la formule de Cockcroft et Gault qui permet d'avoir aussi une estimation du DFG. D'autres formules qui permettent également d'estimer le DFG qui sont la formule MDRD (*Modification of the Diet in Renal Diseases*) et la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease- Epidemiology Collaboration*).

Une classification internationale de l'IRC permet de définir le stade de l'IRC en se basant sur la valeur du DFG (Tableau 1) :

Tableau 1: Evaluation internationale du degré de l'IRC en fonction du débit de la filtration glomérulaire (DFG) [23].

Stade	DFG (ml/min/1.73m ²)	Définition
1	>90	IRC avec DFG normal ou augmenté Débutante si accompagnée de signes extrarénaux (hématurie, macro et/ ou micro protéinuries, signes morphologiques)
2	60-89	IRC avec DFG légèrement diminué
3	30-59	IRC modérée
4	15-29	IRC sévère
5	<15 ou traitement de suppléance	IRC grave ou terminale

En dernier lieu vient le diagnostic étiologique qui est d'autant plus possible que la MRC est moins évoluée car dans les stades évolués d'atrophie rénale (traduisant une fibrose rénale) les lésions touchent toutes les structures empêchant souvent le diagnostic causal. La démarche du diagnostic étiologique doit être la même que celle adoptée pour l'IRA (cause post-rénale, pré-rénale et rénale)[20].

III.2.4. Traitement

Selon le stade de la MRC, l'objectif de la prise en charge est de ralentir la progression de la maladie rénale, de traiter l'étiologie, de prendre en charge les complications, ainsi que les maladies associées. Généralement le diagnostic précoce de la maladie rénale permet d'instaurer un traitement préventif efficace, c'est le cas par exemple des patients diabétiques qui sont exposés au risque de la maladie rénale mais par la prescription d'un IEC ceux-ci peuvent bénéficier de l'effet préventif du médicament car elle permet de corriger à la fois l'HTA systémique et l'hyperfiltration glomérulaire qui caractérise une néphropathie débutante [20].

IV. Généralités sur les plantes médicinales (PM) et la phytothérapie

IV. 1. Définitions et concepts

Il est important de définir certains termes par rapport à notre sujet étant donné le grand nombre de définitions que nous avons devant nous et qui peuvent parfois porter à confusion. Pour cela il semble important de consacrer une partie de ce chapitre aux définitions en relation avec la plante médicinale, la plante toxique, la phytothérapie et la médecine traditionnelle.

IV.1.1. Plante médicinale

Selon l'OMS dans son « *Guidelines for appropriate use of herbal medicines* » la plante médicinale est une plante qui est utilisée à des fins médicales et qui n'étant pas nécessairement un produit disponible à la commercialisation et ça constitue la matière d'origine des médicaments à base de plantes [25].

L'OMS a établi une liste de monographies des PM qui est divisée en trois catégories : 1) des plantes dont l'utilisation est supportée par des données cliniques, 2) des plantes dont l'utilisation est supportée par des pharmacopées et des systèmes traditionnels de médecine et 3) des plantes dont l'utilisation est décrite dans le milieu populaire mais non supportée par des données cliniques et expérimentales [26].

L'Agence nationale de sécurité de médicament (ANSM) nous présente la définition de la pharmacopée européenne selon laquelle les PM sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Il est peu fréquent que la plante soit utilisée en entière, mais le plus souvent une ou plusieurs parties qui sont définies dans le glossaire des termes anatomiques utiles pour l'identification A ou l'identification B (drogues végétales) employés dans la pharmacopée française qui peuvent avoir chacune des utilisations différentes. Ce sont des plantes qui peuvent également avoir des usages alimentaires ou condimentaires [27].

L'Américain Botanical Council (ABC) quant à elle présente plusieurs définitions en relation avec le terme « herb » ou herbe. La particularité de celle-ci est que selon le domaine dans lequel on utilise cette expression la signification change et on trouve :

En termes commerciaux l'herbe désigne la partie feuillue de la plante utilisée à des fins culinaires ainsi que les graines, l'écorce et les racines sont appelés des épices. En termes horticoles, l'herbe désigne la plante herbacée, c'est-à-dire une plante vasculaire non ligneuse. En termes taxonomiques, l'herbe fait généralement référence aux parties aériennes de la plante, c'est-à-dire la fleur, la feuille et la tige. En phytothérapie, l'herbe fait référence aux plantes utilisées sous diverses formes ou préparations, appréciées pour leurs bienfaits thérapeutiques et vendus comme compléments alimentaires sur le marché américain. Cela comprend aussi les arbres, les champignons et les substances marines [28].

IV.1.2. Drogue végétale

Selon la pharmacopée française les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, utilisées en partie entière ou bien fragmentées que ça soit à leur état naturel frais ou sous forme desséchée. Certains exsudats n'ayant pas subis de traitement spécifique sont également à considérer comme drogues végétales. Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique universelle selon le système binominal (genre, espèce, variété, auteur)[29].

IV.1.3. Phytothérapie

Le mot « phytothérapie » se compose étymologiquement de deux racines grecques : *phyton* et *therapeia* qui signifient respectivement « plante » et « traitement ». La phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes, qu'elles soient consommées ou utilisées par voie externe.

Deux types de pratiques à distinguer :

1) une pratique traditionnelle parfois très ancienne basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Selon l'OMS cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle est encore massivement employée dans certains pays dont les pays en voie de développement. C'est le plus souvent une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique.

2) une pratique basée sur les avancées et les preuves scientifiques qui recherchent des extraits actifs dans les plantes qui seront standardisées par la suite. Cette pratique débouche suivant le cas sur la fabrication de médicaments pharmaceutiques ou de phytomédicaments et selon la réglementation en vigueur dans le pays, leur circulation est soumise à l'autorisation de la mise sur le marché (AMM) pour les produits finis et à la réglementation sur les matières premières à usage pharmaceutique pour les préparations magistrales de plantes médicinales, celles-ci étant délivrées exclusivement en officine. On parle alors de pharmacognosie.

Ces deux sources de connaissances sont complémentaires. [30].

IV.1.4. Plante toxique

IV.1.4.1. Définition

Une plante est considérée comme toxique lorsqu'elle contient une ou plusieurs substances nuisibles pour l'Homme ou pour les animaux et dont l'utilisation provoque des troubles variés plus au moins graves voire mortels.

Cette définition doit tenir compte des facteurs suivants :

- (a) Le lieu de culture de la plante et le moment de la cueillette car ils ont une influence sur la concentration des principes actifs et donc sur la toxicité de la plante
- (b) Le principe actif d'une plante toxique peut être réparti dans toute la plante ou préférentiellement dans une ou plusieurs de ses parties : la racine, les baies, ou les feuilles.
- (c) La notion de dose est déterminante ; certaines plantes utilisées à visée thérapeutique peuvent à fortes doses présenter une menace pour la santé de l'Homme, c'est le cas par exemple de la sauge « Salmya » (*Salvia officinalis* L.), l'armoise blanche « Chih » (*Artemisia herba alba* L.) et l'absinthe « Chiba » (*Artemisia arborescens* L.), toutes les trois sont riches en thuyone et elles sont considérées comme des PM à faible doses mais elles deviennent toxiques à forte doses [31] [32].

IV.1.4.2. Classification de plantes toxiques

Lors de la demande d'information concernant une plante toxique deux problématiques qu'on peut rencontrer : d'abord celui des appellations vernaculaires de la plante (méconnaissance, mauvaise audition, mauvaise prononciation, influence des autres cultures voisines, même nom pour plusieurs plantes, etc.,) et la dénomination scientifique qui leur correspond.

Dès que la dénomination de la plante est précisée, il faut rapidement connaître sa toxicité afin d'évaluer le risque toxique et ainsi dicter la conduite à tenir. Ceci est d'autant plus problématique que les plantes toxiques ne sont toujours pas listées et connues et qu'elles ont des noms très variables d'un pays à un autre et dans un même pays d'une région à une autre. Pour résoudre ce problème le CAPM a élaboré deux bases de données qui incluent les plantes toxiques en fonction de leur présence dans l'environnement marocain et en fonction de leur fréquence d'usage par la population marocaine et il s'agit bien de :

- (a) **Botanicus** : c'est une base de données qui regroupe et identifie à ce jour 279 plantes toxiques avec 2294 équivalents de noms communs français et amazigh. Plusieurs entrées sont possibles :
 - ✚ Entrée par une liste alphabétique des noms scientifiques, des noms arabes, des noms français et des noms amazighs. Une fois que le nom de la plante recherchée est trouvé, tous les autres noms qui lui correspondent apparaissent.
 - ✚ Entrée par saisie au clavier du nom latin, français, arabe ou amazigh de n'importe quelle plante de la base de données formant le lexique Botanicus (Figure 10).
- (b) **Phytotox** : C'est une base de données qui regroupe des fiches de toxicité de 120 plantes du Maroc. Chaque fiche comporte la photographie, les dénominations, la nature de composé toxique, la symptomatologie de l'intoxication aigue et le traitement à instaurer en cas d'intoxication et une bibliographie concernant le contenu de la fiche (Figure 11 et 12) [31] [32].



Figure 10: Botanicus : nomenclature botanique et noms vernaculaires (français - arabe - amazigh) des plantes - cas de *Cannabis sativa* L. [33].

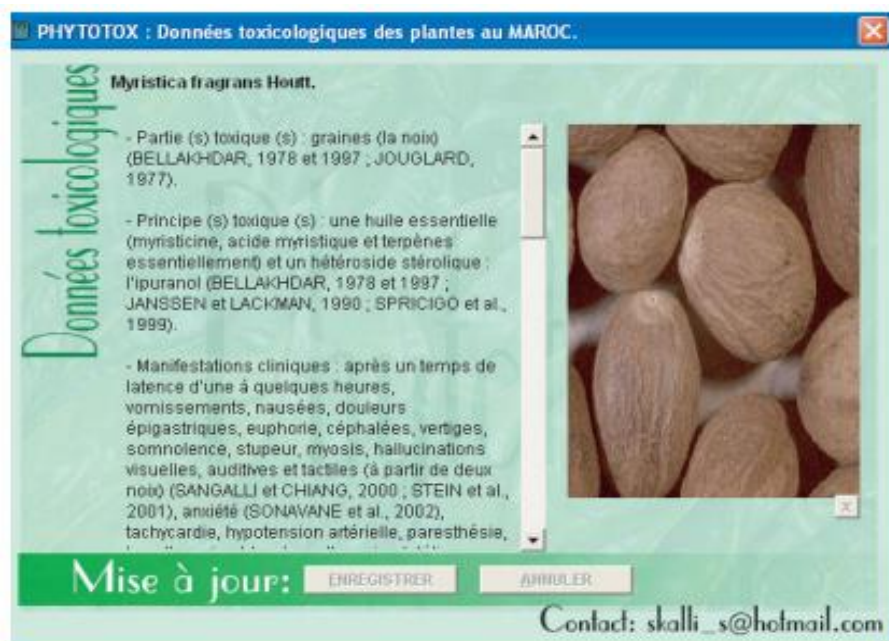


Figure 11 : Fiche de toxicité de *Myristica fragrans* Houfts. de Phytotox (partie supérieur de la fiche) [33].



Figure 12 : Fiche de toxicité de *Myristica fragrans* Houfts. De Phytotox (partie inférieure de la fiche) [33].

IV.1.5. Médecine traditionnelle

IV.1.5.1. Définition

La médecine traditionnelle peut être définie comme la combinaison des connaissances et des pratiques explicables ou non utilisées pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer une maladie physique, mentale, ou sociale et qui se base exclusivement sur l'expérience et les observations anciennes transmises de génération en génération oralement ou par écrit.

L'OMS a redéfini la médecine traditionnelle comme comprenant des pratiques thérapeutiques existant souvent depuis des centaines d'années avant le développement et la diffusion de la médecine conventionnelle et étant toujours appliquées jusqu'à aujourd'hui.

Cette pratique est utilisée dans la plupart des pays et son intégration connaît un grand avancement dans d'autres. Cette variation dépend en grande partie de l'héritage social et culturel des différents pays. Pour des millions de personnes les plantes médicinales, les remèdes traditionnels et les tradipraticiens sont la principale voire la seule source de leurs soins de santé.

On parle aussi de « médecine alternative » ou « médecine complémentaire » qui désigne un ensemble de pratiques non conventionnelles qui ne font pas partie de la tradition du pays et qui ne sont pas totalement imprégnées dans son système de santé. Ce terme est utilisé de manière interchangeable avec celui de la médecine traditionnelle dans certains pays [33] [34].

IV.1.5.2. Médecine traditionnelle dans le monde

La médecine traditionnelle est largement employée à travers le monde y compris les pays développés et ceux en voie de développement. Pour plusieurs millions de personnes les médicaments à base de plantes, les traitements traditionnels et les praticiens traditionnels constituent la principale voire l'unique source de soins de santé. Ces soins sont proches des gens et faciles d'accès et financièrement abordables ce qui les rend beaucoup plus attrayants à l'heure où les frais de santé explosent. La médecine traditionnelle apparaît également comme un moyen pour faire face à l'élévation persistante des maladies chroniques [34].

Le recours à la médecine traditionnelle a reconnu un regain d'attention et d'intérêt dans le monde selon l'OMS, prenant à titre d'exemple [33] [35]:

- En Afrique le recours aux soins traditionnels est de plus en plus important chez 80% de la population africaine vivant dans les régions rurales, ce qui est marquant aussi dans ce pays qu'on dénombre 1 guérisseur pour 500 personnes contre 1 médecin pour 40000 personnes ;
- Au Ghana, au Mali, au Nigéria et en Zambie le traitement de première intention pour 60% des enfants atteints de forte fièvre due au paludisme fait appel aux PM administrées à domicile ;
- Au Maroc plus de 40% de la population se soigne par les PM ;
- La Chine dont les préparations traditionnelles à base de plantes représentent entre 30 à 50% de la consommation des médicaments ;
- En Europe, en Amérique du Nord et dans d'autres régions industrialisées, plus de 50% de la population a eu recours au moins une fois à la médecine complémentaire ou parallèle ;
- Au Canada on trouve que 70% de la population a eu recours au moins une fois à la médecine complémentaire ;

- En Allemagne, 90 % des gens prennent un remède naturel à un moment ou à un autre de leur vie.

IV.5.1.3. Médecine traditionnelle au Maroc

La médecine traditionnelle marocaine tient ses origines de la médecine arabe islamique qui occupe une place prépondérante dans la vie des gens, c'est la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent rationnellement ou non sur les théories, les croyances et les expériences propres à notre culture. Elle existe depuis toujours et représente ainsi le savoir-faire de nos ancêtres.

La phytothérapie est très répandue dans la population marocaine. En effet, des études ont montré que selon les régions 55 à 90 % des patients utilisent des plantes pour traiter des maladies chroniques notamment le diabète, l'hypertension et les maladies urinaires [5].

Concernant les motifs d'accès des populations à ce type de thérapie, une étude portant sur l'usage des PM dans le traitement du diabète au Maroc qui intéresse 356 patients a montré que 77% des patients déclaraient comme principale raison pour l'usage des PM c'était l'expérience jugée positive d'un autre malade, 44% pour réduire la part des traitements médicamenteux, 17% en tant que complément thérapeutique et 13% c'était pour leur coût faible. L'ensemble des 356 patients interrogés ne connaissaient aucune information sur la toxicité des plantes [5].

Si on examine la clientèle de la médecine traditionnelle au Maroc on trouve plusieurs catégories à savoir :

- (a) Les personnes souffrant de maladies incurables ou complexes qui cherchent une solution en dehors des traitements médicaux traditionnels ;
- (b) La population rurale ou semi-urbaine qui est limitée par son système éducatif et son environnement socioculturel, ainsi que par les conditions de vie qui les éloignent des centres de santé. Cette population n'a pas accès aux soins modernes coûteux ;
- (c) Les personnes qui sont attirées par l'aspect mystique et symbolique de la médecine traditionnelle.

Le médecin traditionnel ou bien le guérisseur est beaucoup plus proche de son malade et a le gros avantage de parler le même langage que lui et de lui comprendre. Cette compréhension et cette facilité de communication fait que le malade a plus de confiance en lui qu'avec le médecin moderne qui a un langage plus au moins académique [36].

Actuellement, le Maroc travaille à améliorer l'état sanitaire et à faciliter l'accès aux soins en modernisant et en renforçant ses infrastructures sanitaires via le ministère de la santé. Cependant, cette politique de modernisation se concentre surtout sur la médecine allopathique et néglige la médecine traditionnelle qui continue d'avoir une importance significative dans les choix de soins des marocains en raison de son enracinement dans la culture locale, sa proximité spatiale et socioculturelle, son accessibilité et son efficacité pour certaines maladies [37].

IV.1.6. Réglementation de l'usage des plantes

IV.1.6.1. A l'échelle mondiale

Les PM ont un statut différent selon le pays dans lequel on se trouve. Dans les pays occidentaux elles disposent le plus souvent d'une législation très encadrée ce qui est moins le cas dans les pays en voie de développement où elles constituent souvent le principal moyen pour se soigner [38].

Une enquête menée en 2005 auprès des pays membres de l'OMS a conclu qu'entre 80 et 90 pays n'ont pas de politique nationale dans le domaine de médecine à base de PM et cette constatation concerne souvent les pays où les pratiques traditionnelles sont les plus utilisées, où l'évolution de la population est influencée par le contexte culturel et historique et où il y a absence d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de ces plantes ce qui a freiné la mise en place d'une réglementation et d'une législation [5].

En Europe on trouve que chaque pays de l'Union Européenne fonctionne un peu différemment mais ils peuvent se référer à une pharmacopée européenne qui porte des monographies communes à l'ensemble des états membres. Elle constitue ainsi un référentiel scientifique commun et applicable par tous les pays dans un but de protection de la santé publique et posséder une influence mondiale plus importante que les pharmacopées nationales seules [39].

En France les PM font partie du monopole du pharmacien sous réserve des dérogations établies par décret (Article L4211-1 du Code de la Santé Publique). Pour être reconnue comme « médicinale » la plante doit être inscrite soit à la Pharmacopée Européenne soit à la Pharmacopée Française qui comporte deux parties :

- La liste A : comprend 420 PM qui sont utilisées traditionnellement en France ou dans la médecine traditionnelle chinoise ou ayurvédique. Certaines d'entre elles sont considérées comme toxiques et sont utilisées uniquement en usage local ou exclusivement sous forme de dilution homéopathiques
- La liste B : comprend 130 PM utilisées traditionnellement en état ou sous forme des préparations et dont les effets indésirables sont supérieurs aux bénéfices thérapeutiques attendus. Ces plantes ne peuvent être vendues en l'état y compris par les pharmaciens, mais elles peuvent servir à la préparation des médicaments homéopathiques [40].

Le décret n°2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des PM inscrites à la pharmacopée a libéralisé la vente de 148 plantes par des non pharmaciens, sous des formes bien précises. En effet, bien que possédant des vertus médicinales, elles sont utilisées quotidiennement dans des produits cosmétiques, alimentaires ou en tant que condiment. Cet article spécifie la ou les parties de plantes autorisées ainsi que leur(s) forme(s) d'utilisation (en l'état, en poudre et/ ou sous forme d'extrait sec aqueux). Elles peuvent être vendues par des personnes autres que des pharmaciens à condition de ne pas adjoindre à la commercialisation de ces plantes des indications thérapeutiques auquel la plante sera considérée comme médicament [41].

Aux Etats-Unis on note la présence d'une guideline des herboristes qui encadre et sécurise la pratique de cette profession : l'AHG (American Herbalists Guild). Elle a été fondée en 1989, en tant qu'organisation éducative à but non lucratif, afin de représenter les herboristes tout en leur proposant un cadre. Elle propose donc un système d'évaluation et d'accréditation par les pairs, afin de sécuriser les pratiques et de s'auto-réguler.

Les herboristes qui démontrent des connaissances théoriques et pratiques dans l'utilisation des PM et qui passent avec succès le processus d'accréditation de l'AHG reçoivent le titre de "Registered Herbalist, AHG" et sont considérés comme des herboristes professionnels et ils doivent alors respecter le code de déontologie édité par l'AHG. Cependant, aucune école d'herboristerie n'est officiellement reconnue par le gouvernement américain.

En Chine la médecine traditionnelle est ancienne et elle est ancrée dans la culture et elle est souvent pratiquée de manière conjointe et complémentaire à la médecine conventionnelle [38].

En Inde tout comme la chine cette pratique coexiste avec la médecine conventionnelle. A savoir qu'elle existe en Inde plus de 500000 praticiens en médecine non conventionnelle ayant été formés dans des écoles de médecine spécifiques enregistrées et accréditées par le système de santé indien [39]

IV.1.6.2. A l'échelle nationale

Le Maroc comprend deux types de praticiens : les « fokaha » (encore appelés les « tolba » ou les guérisseurs) et les apothicaires qui se divisent eux-mêmes en deux groupes : les « attarin », marchands d'épices, d'aromates et de drogues médicinales et les « achabin » qui sont les herboristes ou marchands de simples supposés être des drogues médicinales voire magiques.

L'herboristerie au Maroc fait appel à la préparation et à la vente des PM ou des préparations dérivés. Elle désigne par substitution le magasin qui vend les plantes médicinales. Elle est gérée par un herboriste qui s'occupe principalement de la préparation, du mélange et la transformation (extraits, huiles...) des PM cultivées par lui-même ou provenant d'une source commerciale. A l'opposer d'un phytothérapeute qui est un médecin ou professionnel de santé qui va poser un diagnostic et établir un traitement à base de plantes [8].

La réglementation de la profession d'herboristerie au Maroc se base sur 3 textes de loi datant de 1923, 1926, et 1960 qui interdisent aux herboristes de mettre en vente toute plante vénéneuse ou toxique (Tableau 2) ;

Tableau 2: Les textes juridiques qui réglementent la profession d'herboriste au Maroc [7].

Texte de Loi	Contenu
Le Dahir du 27 février 1923	« Il est spécifiquement interdit aux herboristes de vendre toute plante vénéneuse ou toxique »
Le Dahir du 20 août 1926	« Toute personne pourvue du certificat d'herboriste et autorisé dans les conditions prévues à l'article, pourra détenir et vendre toutes les plantes ou parties de PM fraîches ou sèches, mélangées ou non à l'exception de plantes vénéneuses dont la liste figure au Codex »
Le Dahir du 19 février 1960	« Toute personne pourvue du certificat d'herboriste et autorisé dans les conditions prévues par l'article 2 pourra détenir et vendre toutes les plantes ou parties de plantes médicinales, fraîches ou sèches à l'exception des plantes classées aux différents tableaux des substances vénéneuses prévus par le Dahir du 2 décembre 1922 »

L'exercice de la profession d'herboriste au Maroc doit se justifier par l'obtention d'une autorisation administrative délivrée par le secrétariat général du gouvernement aux personnes titulaires du diplôme d'herboriste valable pour l'exercice dans le pays où il est obtenu. Ces praticiens sont autorisés à exercer leur profession dans des magasins soumis au contrôle de l'inspection de la pharmacie. Ils peuvent détenir et vendre toutes les plantes ou parties de PM fraîches ou sèches à l'exception des plantes classées aux différents tableaux des substances vénéneuses prévus par le dahir du 12 Rebia II 1341 (2 décembre 1922). L'absence sur le plan national d'une formation académique pour l'obtention du diplôme d'herboristerie. Ce qui laisse supposer que les herboristes prédisposant d'un diplôme sont en général formés à l'étranger et il est difficile de connaître les cursus suivis et la qualité de la formation au sein des pays formateurs [42].

La répartition des herboristes s'étale sur tout le territoire marocain avec seulement une minorité qui respecte les principes de la profession maîtrisant ainsi la composition, les indications et les effets indésirables. L'ancienneté des textes de loi non adaptés au contexte actuel ainsi que l'absence de contrôle du secteur de vendeurs qui se proclament des

herboristes en conseillant parfois des produits très dangereux voire mortels ce qui peut affecter la sécurité des patients d'où le risque d'intoxications graves voire mortelles. De ce fait, il est primordial que les pouvoirs public établissent de nouvelles réglementations efficaces et adéquates à la conjoncture sanitaire, ou du moins un amendement qui contribue à la valorisation du savoir en la matière, à la préservation des ressources naturelles et une organisation structurelles de la profession [8].

IV.2. Limites et risques de la phytothérapie

IV.2.1. Effets indésirables des PM

IV.2.1.1. Définition

Selon l'OMS la définition d'un effet indésirable qui est utilisée depuis des décennies est la suivante : « une réponse à un médicament qui est nocive et non intentionnelle, et qui se produit à des doses normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou la thérapie d'une maladie ou bien pour la modification d'une fonction physiologique ».

La définition ne s'applique pas aux PM car il existe plusieurs problèmes potentiels associés à leur utilisation. Ces problèmes peuvent inclure une mauvaise identification de la plante, une administration à une dose inappropriée (trop élevée ou trop faible), ainsi que la contamination par des substances non végétales telles que des métaux lourds, des microorganismes, des toxines bactériennes ou des résidus de pesticides. De plus, l'utilisation simultanée de plantes médicinales avec des médicaments peut entraîner des interactions potentiellement dangereuses.

En effet, les PM peuvent présenter des défis distincts par rapport aux médicaments synthétiques, tels que le moment de récolte, les facteurs climatiques de croissance, le stockage, etc. Tous ces éléments peuvent avoir une influence sur la quantité et la qualité des principes actifs contenus dans une PM, ce qui peut entraîner des variations dans l'efficacité et la sécurité de son utilisation [43].

IV.2.1.2. Rôle du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM)

Les effets indésirables des PM sont gérés par le CAPM depuis sa création en 1989. Ce système d'information et de déclaration des effets indésirables permet une meilleure évaluation des réactions indésirables chez les usagers des PM. Le CAPM a pour mission essentielle est d'assurer la fonction nationale de vigilance et d'alerte sanitaire et ainsi anticiper les risques liés intoxications, aux événements indésirables et aux incidents liés aux produits de santé, produits de consommation et aux contaminants de l'environnement, notamment ceux associés à l'utilisation de PM [44].

IV.2.2. Toxicité des PM

IV.2.2.1. Définition de la toxicité

La toxicité désigne la capacité relative d'une substance à provoquer des effets néfastes sur les organismes vivants. Elle peut être aussi définie comme la mesure dans laquelle un tissu exposé est endommagé par une substance chimique et couvre l'effet sur l'organisme en entier, aussi bien l'un des composants sous structurel de l'organisme tel qu'une cellule (cytotoxicité) ou bien un organe (organotoxicité) [45].

IV.2.2.2. Définition de la toxicité aux PM

En général les PM contiennent des composés bioactifs dont la nature et la concentration peuvent varier entre les espèces et à l'intérieur d'une même espèce. En raison de leur composition chimique, certaines plantes peuvent être potentiellement toxiques, comme *Atropa belladonna* L., la *Datura sp.*, la *Digitalis sp.*, qui sont bien connues pour leur toxicité. De nombreuses plantes utilisées en médecine traditionnelle ont également été associées à des effets toxiques tels que la mutagénicité ou la cancérogénicité. Des PM bien connues ont démontré leur toxicité dans les études de laboratoire et des observations sur le terrain, citons comme exemple l'espèce *Lantana camara* L. qui est utilisée dans la gestion de la malaria et d'autres maladies a été signalée comme étant hépatotoxique chez plusieurs espèces animales ce qui peut être préoccupant quant à son utilisation chronique chez l'Homme[45].

IV.2.2.3. Définition de la néphrotoxicité aux PM

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales induites directement ou indirectement par des agents chimiques ou leurs métabolites et qui sont absorbés dans l'organisme quelle que soit la voie de pénétration [46].

IV.2.2.4. Mécanisme de la néphrotoxicité aux PM

Trois facteurs principaux sont impliqués dans l'augmentation de l'exposition aux toxines et le risque de lésions rénales :

- (a) la proportion relativement élevée du flux sanguin passant par les reins,
- (b) l'activité métabolique élevée,
- (c) et la réabsorption du filtrat glomérulaire par les tubules rénaux, responsables de la concentration élevée d'agents toxiques dans les cellules.

D'autres mécanismes peuvent être impliqués : altérations hémodynamiques, lésions des cellules épithéliales glomérulaires (podocytopathies) et l'inflammation rénale. Certains agents peuvent provoquer une hypersensibilité ou une réaction allergique qui se manifeste par un infiltrat inflammatoire dans le compartiment interstitiel et tubulaire (néphrite interstitielle). Il convient également de mentionner que la contamination par des métaux lourds, des pesticides, des micro-organismes ou même des médicaments provoque également des lésions rénales.

En général la néphrotoxicité est liée à de nombreux facteurs qui peuvent être classés en trois groupes principaux (Tableau 3). A savoir qu'au moins deux facteurs qui prédisposent au développement de diverses formes de néphropathies [47]

Tableau 3: Facteurs qui augmentent la susceptibilité rénale aux néphrotoxines[47].

Facteurs	Caractéristiques
Facteurs spécifiques au patient	Maladie rénale, autres maladies prédisposant à des lésions rénales, Désordres métaboliques (alcaloses ou acidoses systémique, pH urinaire alcalin ou acide), Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypercalcémie) Age avancé Mutations génétiques : dans le système P450 hépatique et rénal, dans les transporteurs et les protéines de transport rénaux Hypovolémie
Facteurs spécifiques au rein	Un taux élevé d'apport sanguin Activité métabolique élevée Concentration accrue de toxines dans la médulla et l'interstitium rénaux Biotransformation des substances en espèces réactives de l'oxygène Absorption des toxines par les tubules proximaux
Facteurs spécifiques aux produits à base de plantes	Effets néphrotoxiques directs du produit à base de plantes ou de son composé Interaction entre la plante et le médicament favorisant une néphrotoxicité Insolubilité des substances et leurs métabolites dans l'urine Exposition prolongée à des doses élevées

Les différentes lésions rénales induites par les PM peuvent être réversibles ou définitives et intéressent le glomérule, le tubule et l'interstitium, ces deux dernières structures étant le plus fréquemment impliquées. Une atteinte vasculaire directe peut être parfois en cause et l'ischémie rénale qui en résulte peut générer des lésions tubulointerstitielles secondaires [46].

De ce fait neuf syndromes majeurs reconnus comme responsables des lésions rénales ont été publiés dans la littérature et on trouve : HTA, NTA, NTIA, NTIC, syndrome de Fanconi, nécrose papillaire, rétention urinaire, calculs rénaux et carcinome des voies urinaires. A savoir que la NTA et la NTI sont les principaux mécanismes liés à la néphrotoxicité [48].

PM directement néphrotoxiques

- *Aristolochia sp.* ; Aristoloche ; Bereztem

Les acides aristolochiques (AA) sont des produits naturels dérivés des aristolochiacées et ont été associés à un risque élevé de néphrotoxicités, on parle aussi de néphropathies aux acides aristolochiques (NAA) qui se présente sous forme d'une NTI caractérisée sur le plan histologique par une fibrose étendue et une atrophie tubulaire sévère susceptible de conduire à une IRT. Elle se complique fréquemment d'un cancer des voies urinaires (Figure 13).

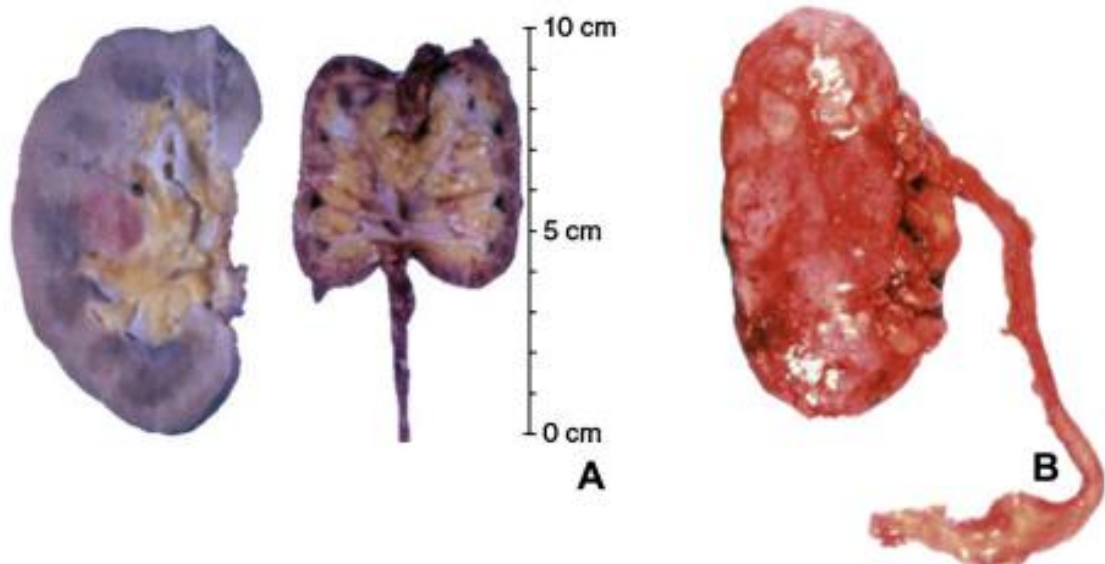


Figure 11: (A) Description macroscopique d'un rein terminal d'une patiente ayant consommé des gélules contenant des extraits de racines d'*Aristolochia sp* : le rein présente une atrophie sévère, des contours bosselés et un cortex très aminci (à titre de comparaison un rein de taille normale à gauche de la figure). (B) Pièce d'urétéronéphrectomie droite d'une patiente présentant une néphropathie terminale aux acides aristolochiques (AA) montrant une tumeur du tiers inférieur de l'uretère droit [52].

Comme le genre *Aristolochia* comprend plus de 500 espèces répandues dans les régions chaudes de la méditerranée, de l'Afrique et de l'Asie, des néphropathies secondaires résultant de la toxicité des plantes aux AA ont été décrites dans le monde entier.

L'observation clinique de quelques cas inhabituels d'insuffisance rénale rapidement progressive a permis l'identification de ces néphropathies pour la première fois en 1992 chez des femmes qui suivaient un régime amaigrissant, des AA ont été identifiés dans les racines en poudre des plantes qui semblaient être la conséquence d'une substitution entre *Stephania tetrandra* par *Aristolochia fangchi* riche en AA car les deux herbes ont le même nom commun en mandarin ou Pin Yin (Han Fang Ji et Guang Fang Ji) et elles peuvent être utilisées de manière interchangeable dans la médecine traditionnelle chinoise (Figure 14).



Figure 12: (A) *Aristolochia longa* L. vs (B) *Stephania tetrandra* S. Moore.

En Belgique plus de 100 cas de néphropathies associées à l'AA ont été signalés, suite à l'épidémie Belge, plusieurs cas ont été également décrit en France, en Espagne, au Royaume uni, en Australie, aux Etats unis, en Corée, au Japan, en Chine et à Taiwan. Malgré l'apparition des NAA en Belgique et malgré de nombreuses publications concernant la toxicité de l'AA et l'avertissement de FDA (Food and Drug Administration), l'utilisation des plantes contenant l'AA est toujours autorisé en Chine sous certaines conditions. En outre il est toujours possible de se procurer partout dans le monde des extraits de plantes pouvant contenir de l'AA notamment via les marchés parallèles.

Dans le Nord du Maroc la substitution du genre *Bryonia* par l'espèce *Aristolochia* est encore d'actualité dans les magasins et les marchés public vendant des remèdes traditionnels à base de plantes. L'*Aristolochie* est largement utilisée pour le traitement de diverses affections à savoir *bûmezwi* (palpitation de l'aorte abdominale), la constipation, les troubles gastro-intestinales et aussi bien fréquemment pour le traitement de multiples formes de cancers. Les deux plantes présentent une néphrotoxicité mais pour le genre *Bryonia* la toxicité était nettement plus élevée et à court terme que celle observé pour le genre *Aristolochia*. Cette substitution a été expliquée par la similarité morphologique entre les deux plantes mais ce n'est pas clair si les récoltants ou bien les herboristes échangent les deux herbes intentionnellement ou par confusion (Figure 15) [49].



Figure 15: (A) *Aristolochia longa* L. vs (B) *Bryonia dioica*.

Le mécanisme d'action de l'AA dans les reins n'est pas complètement compris mais il est supposé que cette substance puisse affecter plusieurs processus cellulaires. Tout d'abord les AA seront métabolisés par la réduction des composés nitrés en métabolites actifs appelés des aristolactames capables de former des liaisons covalentes avec les bases puriques de l'ADN. Ces adduits AA- ADN ont démontré des propriétés prémutagènes et ils entraînent une mutation de A : T en T : A dans le gène suppresseur de tumeur p53. Ces adduits AA-ADN persistent pendant plusieurs années après l'exposition initiale des patients, ainsi leur découverte dans les tissus rénaux ou cancéreux constitue un biomarqueur d'une exposition

précoce à l'AA (Figure15). Un processus inflammatoire a été également décrit, mais sa compréhension demeure incomplète. Il est supposé que la toxine puisse endommager les cellules et déclencher la libération de molécules inflammatoires telles que les cytokines et les chimiokines. Ces molécules peuvent attirer les autres cellules immunitaires y compris les macrophages et les lymphocytes dans les tissus rénaux ce qui peut entraîner une réponse inflammatoire. En réponse à l'inflammation les cellules immunitaires peuvent libérer des radicaux libres et des enzymes inflammatoires qui peuvent causer des dommages supplémentaires au tissu rénal. La réponse inflammatoire peut provoquer également une fibrose et une cicatrisation du tissu rénal ce qui peut entraîner une altération de la fonction rénale [48] [50].

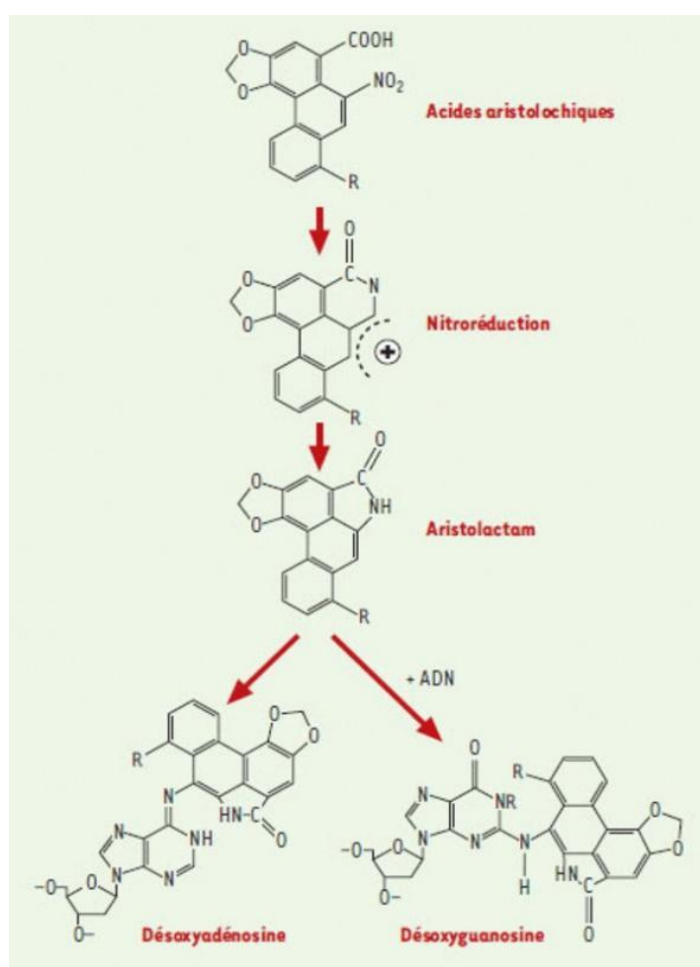


Figure 13: Métabolisme des acides aristolochiques (AA) : activation métabolique en aristolactames et formation des adduits d'ADN [51].

- *Callilepis laureola* L.

C'est une plante utilisée comme remède traditionnel en Afrique du sud pour traiter de nombreuses affections à savoir : les maladies sexuellement transmissibles, la stérilité et même pour faciliter l'accouchement durant la grossesse (Figure 16). Elle présente une toxicité hépatique et rénale marquée. En effet c'est l'une des causes les plus courantes de l'IRA en Afrique du Sud. Les symptômes apparaissent après 1- 4 jours dans > 70% des cas et se manifestent par des nausées et des vomissements suivis d'une hypoglycémie entraînant des troubles de conscience et des convulsions. Ensuite le patient développe une insuffisance rénale oligurique, dont l'oligurie dure entre 8 et 12 jours et la créatinine sérique augmente classiquement de 0.5 à 1 mg / jour.

Les lésions rénales causées sont caractérisées par une nécrose du TCP et de l'anse de Henlé entraînant une insuffisance rénale [52].



Figure 14: Partie aérienne de la plante *Callilepis laureola* L.

✚ PM entraînant des dyskaliémies

- *Glycyrrhiza glabra* L. ; Réglisse ; Arq Sûs

La réglisse a des propriétés bénéfiques pour la santé, notamment un pouvoir anti-inflammatoire qui a été expérimentalement démontré en potentialisant l'action des corticoïdes. Elle possède également des propriétés antitussives et expectorantes dues à la glycyrrhizine, tandis que des propriétés antispasmodiques et antiulcéreuses principalement dues à ses flavonoïdes ce qui la rend efficace contre pour traiter les ulcères gastriques et duodénaux (Figure 17).

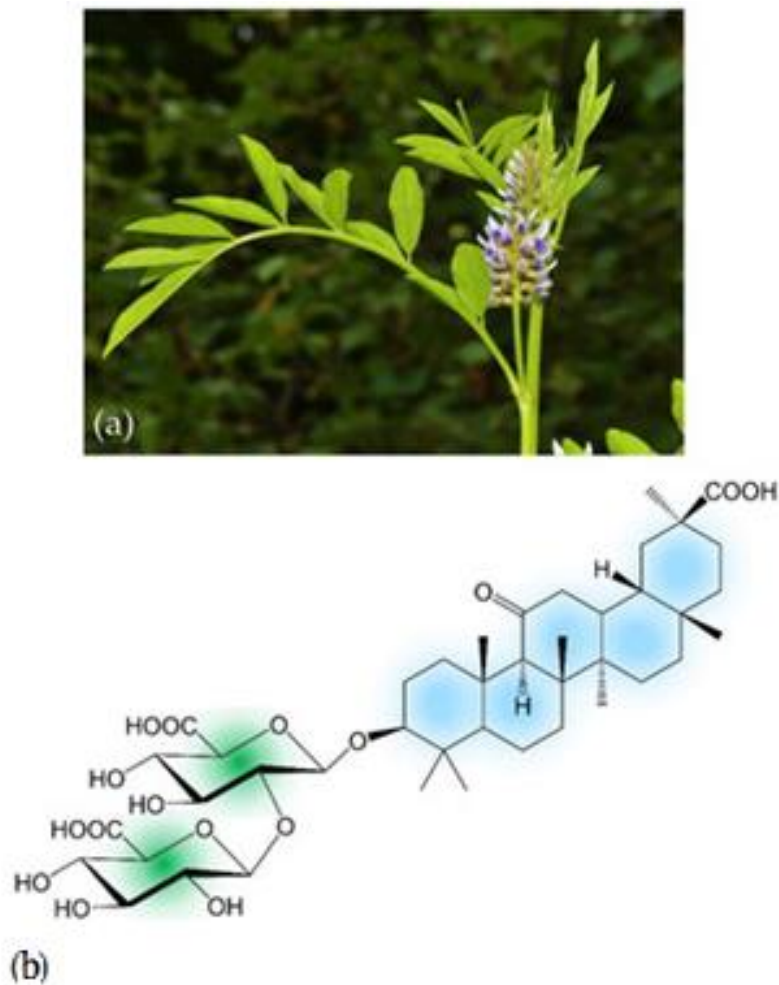


Figure 15: (a) Inflorescence de *Glycyrrhiza glabra* L. (b) Structure chimique de la glycyrrhizine (C₄₂H₆₂O₁₆) le principal composé actif de la réglisse [53].

L'utilisation prolongée de la racine de la réglisse induit un effet « aldostérone- like » responsable de la rétention hydrosodée, une hypertension artérielle, une hypokaliémie, une alcalose métabolique et une inhibition de l'axe des minéralocorticoïdes [54].

Quant à son mécanisme d'action, il est essentiel de tenir compte de la présence d'un récepteur minéralocorticoïde qui est exprimé dans les cellules du canal collecteur cortical et qui constitue le moyen par lequel l'aldostérone agit sur la sécrétion du potassium et de protons en favorisant la résorption du sodium par le canal endocrine. Il s'avère que le cortisol peut interagir également avec le récepteur et l'activer, mais il ne le fait pas en raison de la présence de l'enzyme 11-hydroxystéroïde déshydrogénase qui modifie chimiquement le cortisol de sorte qu'il sera incapable d'interagir avec le récepteur minéralocorticoïde [55].

La racine de la réglisse contient de l'acide glycyrrhizique qui, une fois hydrolysé en acide glycyrrhétinique, inhibe la 11-hydroxystéroïde déshydrogénase rénale. Cette inhibition empêche la transformation du cortisol actif en cortisone inactive. L'accumulation de cortisol dans le rein stimule les récepteurs de l'aldostérone situés au niveau des cellules du canal collecteur cortical, entraînant ainsi une réabsorption de sodium-eau et la sécrétion de potassium. Dans la paroi vasculaire, l'acide glycyrrhizique augmente le tonus artériel en renforçant la réponse contractile aux hormones pressives et en réduisant la production endothéliale d'oxyde nitrique [54].

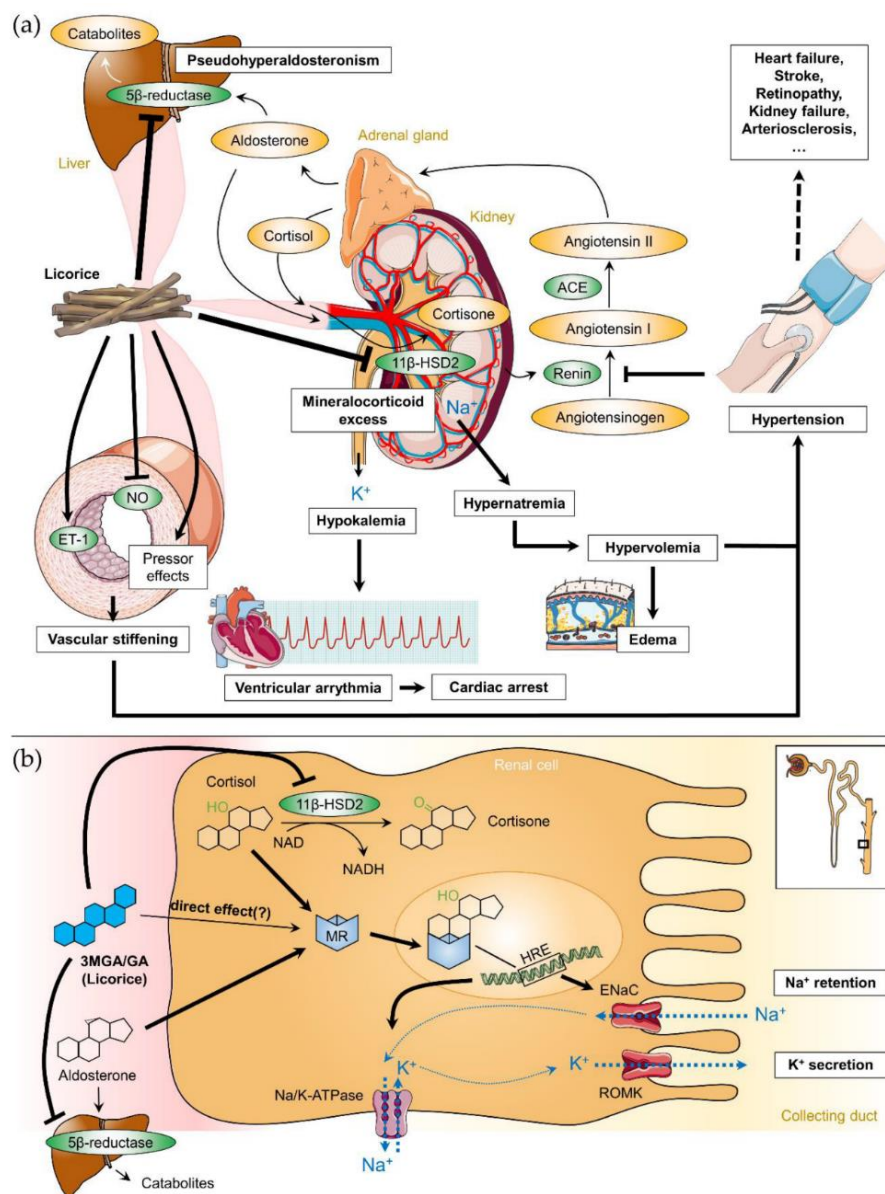


Figure 16 : (a) : Corrélation entre la prise de réglisse, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les effets indésirables induits par la réglisse ; (b) Pharmacodynamique détaillée de l'acide 3 β -monoglucuronyl-18 β -glycyrrhétinique (3MGA) et de l'acide 18 β -glycyrrhétinique (GA ; structure bleue) dans le rein [53].

PM favorisant la formation de calculs rénaux

***Rheum officinale* Baill. ; Rhubarbe ; Hmidda**

C'est une plante très riche en acides oxaliques qui peut favoriser la formation des lithiases oxaliques [56].

Lorsque l'acide oxalique est métabolisé par le corps, il peut être excrété dans les urines sous forme de sel d'oxalate. Si le taux d'oxalate dans les urines est élevé, cela peut entraîner la formation de cristaux d'oxalate de calcium dans les reins ce qui peut conduire à des calculs rénaux. En outre l'acide oxalique peut être associé à des lésions rénales telles que l'inflammation, la fibrose et même l'insuffisance rénale progressive [57].

***Herniaria hirsuta* L.; Herniaire; Heras lehjer**

C'est une plante largement employée en médecine populaire comme diurétique et pour soigner les calculs rénaux. Cependant, il est à noter que cette plante peut augmenter le nombre des calculs, tout en réduisant leur taille à travers des substances qui inhibent l'agrégation des cristaux [58].

PM ayant un effet diurétique

Les racines de fenouil (*Foeniculum vulgare* Mill.) séchées et coupées ont un affect diurétique, mais leur utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale doit être effectuée avec prudence [58]. De même les plantes telle que le genévrier commun (*Juniperus communis*), le pissenlit (*taraxacum officinale*), le persil (*Petroselinum crispum*), l'asperge (*Asparagus officinalis*) et l'ortie (*Urtica dioica*) sont traditionnellement utilisées comme diurétiques pour traiter les conditions telles que les l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et les œdèmes. Cependant une utilisation prolongée de ces plantes peut entraîner une déshydratation, une nécrose tubulaire aigue et des troubles électrolytiques ce qui nécessite également une prudence particulière [54].

PM contaminés par les métaux

Les métaux lourds tels que le plomb, le mercure et le cadmium peuvent être présents dans les plantes en raison d'une contamination de l'environnement et lorsqu'ils sont ingérés

en grand quantité, ils peuvent causer une néphrotoxicité grave. Dans la littérature on trouve plusieurs cas d'empoisonnement par les PM contaminées aux métaux lourds, citons à titre d'exemple le cas d'une jeune fille de 13 ans originaire de Croatie qui présente une NTI qui a été le résultat d'une toxicité au cadmium suite à une consommation d'un remède à base de plantes fait maison [47].

IV.2.3. Types de toxicité

Les études de toxicité peuvent être classées en effets aigus, subaigus/ subchroniques et chroniques selon la quantité et la durée d'administration des agents toxiques [45].

IV.2.3.1. Toxicité aiguë

Les études toxicologiques aiguës examinent les effets toxiques qui résultent d'une exposition unique à une forte dose à un produit toxique pendant une période ne dépassant pas 24 heures, ce qui peut entraîner des effets biologiques graves (dommages ou décès) pour l'organisme. En exemple, l'IRA qui affecte le système rénal, se caractérise par une perte rapide de la fonction des néphrons en quelques heures à jours, causant des perturbations hydroélectrolytiques et acido-basiques plus ou moins importantes avec perte de l'homéostasie de l'organisme [45].

IV.2.3.2. Toxicité chronique

L'exposition chronique se rapporte à l'administration d'une toxine sur une période prolongée, généralement en mois ou en année, ce qui peut entraîner une toxicité irréversible. Les périodes entre l'exposition aiguë et l'exposition chronique peuvent être qualifiées de subaiguës ou subchroniques. Par exemple, l'IRC est le résultat d'une perte graduelle de la fonction rénale, causée par diverses maladies touchant les reins ou les voies excrétrices. Les anomalies biochimiques du sang apparaissent tôt et s'aggravent progressivement en raison de la réduction de la masse néphronique, ce qui rend le maintien de l'homéostasie impossible [45].

IV.2.4. Circonstances de toxicité

IV.2.4.1. Circonstances chez l'adulte

L'intoxication peut être accidentelle ou volontaire.

IV.2.4.1.1. Intoxication accidentelle :

Surdosage

L'armoise blanche (*Artemisia herba alba* L.), l'absinthe (*Artemisia arborescens* L.), la sauge (*Salvia officinalis* L.) et l'origan (*Origanum vulgare* L.), ce sont tous des PM riches en thuyone dont l'usage est courant dans les pays du Maghreb et qui peuvent être à l'origine d'intoxications si les doses d'emploi ne se respecte pas [59].

En prenant l'exemple de l'absinthe, il a été observé que son utilisation prolongée à forte dose peut conduire à une insuffisance rénale. Des cas ont été rapportés dans la littérature comme celui d'un homme de 31 ans ayant présenté de crises convulsives généralisées et une insuffisance rénale suite à son utilisation de l'huile essentielle de cette plante. De même un homme de 59 ans ayant consommé de l'armoise blanche a développé une IRA sans qu'aucune autre cause n'ait été identifiée. Ce patient avait bu deux tasses par jour de la plante *Artemisia herba alba* pendant deux jours consécutifs [10] [57].

Substitution des plantes médicinales par des plantes toxiques

Les PM vendues en vrac ou qui entrent dans la composition de préparations à base de plantes peuvent être substituées par des plantes toxiques de façon partielle ou totale, accidentelle ou volontaire (falsification) avec par conséquent un risque d'intoxication des consommateurs.

Les substitutions peuvent résulter d'une confusion à cause d'une ressemblance entre les plantes confondues ou à cause des noms voisins. Nous illustrons ces deux cas de figure avec des exemples ;

– Confusion à cause d'une ressemblance

L'Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation (Anses) et le réseau des Centres antipoison attirent l'attention sur plusieurs cas d'intoxications graves ayant été signalés suite à la confusion de plantes toxiques avec des plantes comestibles, citons à titre

d'exemple un cas d'intoxication mortelle suite à une confusion entre le colchique et ail des ours : le colchique (*Colchicum autumnale*) est le plus souvent confondu avec l'ail des ours (*Allium ursinum*) et plus rarement avec le poireau sauvage (*Allium polyanthum*). Les trois plantes poussent au printemps dans les mêmes sous-bois notamment dans les régions de la façade Est et en Occitanie (Figure 16).

Dans la littérature on trouve le rapport d'un cas qui décrit un homme âgé de 76 ans ayant comme antécédant une insuffisance rénale et une atteinte hépatique qui a accidentellement ingéré du *Colchicum autumnale* au lieu de l'ail sauvage. Douze heures après avoir avalé la plante, il a présenté des nausées, des vomissements et de la diarrhée. A son admission à l'hôpital le patient a présenté des signes de déshydratation et son état s'est rapidement détérioré, avec le développement d'une insuffisance respiratoire, d'une pneumonie, d'une rhabdomyolyse, d'une coagulopathie et d'une détérioration de la fonction rénale et hépatique. Des analyses toxicologiques ont révélé la présence de la colchicine dans son urine et son sérum. Malgré des soins de soutien le patient est décédé le troisième jour suite à un arrêt cardiaque asystolique [60].



Figure 17: (A) *Colchicum autumnale*, (B) *Allium ursinum* et (C) Différence principales entre les deux plantes [61].

Au Maroc et au Soudan, on trouve la substitution de la Takaout El Badia (une poudre fabriquée traditionnellement à partir de *Tamaris orientalis* qui est maintenant difficile à l'obtenir) et qui est utilisée comme teinture pour les cheveux et dans les préparations de henné, par la Takaout Roumia qui contient un composé toxique la paraphénylènediamine (PPD). L'intoxication à la PPD est considérée comme une urgence médicale grave qui se manifeste par deux phases distinctes : une phase initiale avec des symptômes gastro-intestinaux et un œdème oropharyngé, suivi d'une phase d'état marqué par la rhabdomyolyse et une atteinte rénale de type NTA caractéristiques des IRA (Figure 17) [11] [62].

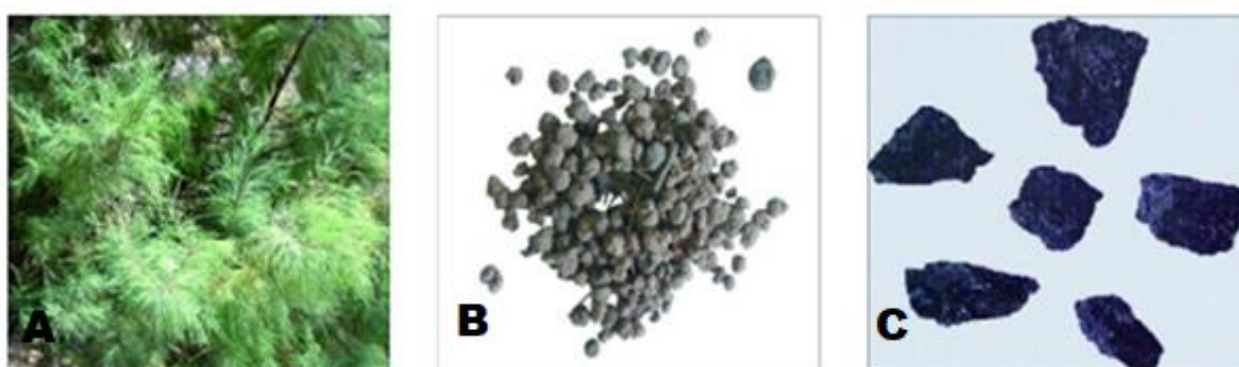


Figure 18: (A) *Tamaris orientalis*, (B) Galls de *Tamaris orientalis*, (C) Takaout Roumia [63].

L'exemple très connu et qui a fait l'objet de plusieurs cas d'intoxications voir de décès au Maroc est celui du chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.- Addad) qui est une plante très toxique confondu avec les racines de la plante comestible : l'artichaut sauvage (*Scolymus hispanicus* – guernina). La plupart de ces intoxications sont accidentelles qui se voit surtout chez l'enfant en milieu rural. Une étude menée par le CAPM de 1992 à 2008 a révélé que les symptômes les plus courants de l'intoxication à l'*Atractylis gummifera* L. sont des symptômes digestifs, des signes neurologiques, des troubles cardiovasculaires, des signes respiratoires et des signes d'atteinte rénale (Figure 18) [64].



Figure 18 : (A) *Atractylis gummifera* L. vs (B) *Scolymus hispanicus*.

- Confusion à cause des noms voisins

En Belgique une observation en 1992 de plusieurs cas d'insuffisance rénale sévère survenue chez des femmes qui avaient suivi entre 1990 et 1992 le même régime amaigrissant à base des préparations contenant des plantes chinoises. Il s'est avéré ensuite que ces préparations censées contenir des contenir *Stephania tetrandra*, qui est une plante utilisée et réputée non néphrotoxique, contenaient en réalité *Aristolochia fangchi* une plante hautement néphrotoxique en raison de la présence d'acide aristolochique. La confusion pouvait être expliquée par le fait qu'en chinois ces deux plantes ont des noms très voisins : « Han fang ji » pour *Stephania tetrandra* et « Guang fang ji » pour *Aristolochia fangchi* [58].

Ignorance de la toxicité intrinsèque des plantes

Les PM sont des mélanges complexes de molécules diverses. Leur composition est souvent mal définie, elles comportent des molécules pourvues d'une activité biologique notoire entre autres des hétérosides, des alcaloïdes, des anthocyanes, des tannins et des stéroïdes.

De la même façon que toutes les molécules bioactives ces constituants peuvent à certain degré de concentration présenter une toxicité. Citons quelques exemples de composés chimiques végétaux responsables des néphrotoxicité [65] ;

- **Les acides organiques** : ces composés sont largement présents dans les plantes. L'acide aristolochique (AA) est le composant néphrotoxique le plus représentatif parmi les acides organiques des PM.

- **Les alcaloïdes** : sont parmi les composés toxiques de nombreux plantes médicinales, la plupart des types d'alcaloïdes ayant un effet néphrotoxique sont des amines organiques : les pyrrolidines, les pyridines et les isoquinolines.
- **Les terpènes et lactones** : ce sont des composés omniprésents dans les plantes, elles ont une activité physiologique importante et elles constituent ainsi des ressources importantes pour la recherche de produits et le développement de nouveaux médicaments. Ces substances présentent une néphrotoxicité mais plus faible par rapport à l'acide aristolochique. Dans l'utilisation clinique les médecins se concentrent le plus souvent sur l'efficacité et oublient la toxicité. Ces substances peuvent causer des dommages rénaux à savoir des lésions tubulointerstitielles rénales dont les victimes peuvent présenter des symptômes d'urémie et de protéinurie.
- **Les glucosides flavonoïdes** : ce sont largement présents dans les plantes et les baies et possédants de fortes propriétés antioxydantes. Les glucosides flavonoïdes peuvent provoquer des lésions rénales même à faible quantité.
- **Les saponines** : sont des glycosides végétaux qui peuvent former une solution colloïdale et une mousse savonneuse. Certains composés de ce groupe peuvent être à l'origine des lésions aiguës des tubules rénaux, la nécrose voire la mort.

✚ Contamination des plantes par des substances non végétales

La culture et la croissance des PM sont inévitablement affectées par leur environnement. De grandes différences qui peuvent exister dans la composition du même type de plante médicinale. Les patients choisissent souvent d'augmenter les doses de traitement lorsque les doses des ingrédients efficaces est faible. Dans ce cas les composants toxiques ingérés par les patients augmentent également entraînant des lésions rénales.

Plusieurs types de contaminants qu'on peut trouver dans les PM, citons comme exemple :

- ❖ **Les résidus de produits phytosanitaires et pesticides** : selon la Pharmacopée européenne un pesticide est toute substance ou association de substances destinée à repousser, détruire, ou combattre les ravageurs et les espèces indésirables de plantes

et d'animaux, causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage ou la mise sur le marché de substance végétale. Ce terme comporte les substances destinées à être utilisées comme régulateurs de croissance de plantes, comme défoliants, comme agents de dessiccation, ainsi que les substances appliquées sur les cultures soit avant ou après la récolte pour protéger les produits durant l'entreposage ou le transport. Actuellement, la culture des PM se substitue à la récolte des plantes sauvages entraînant une généralisation de l'usage des produits phytosanitaires (pesticides, insecticides, herbicides, fongicides...).

- ❖ **La contamination microbiologique** : Les drogues végétales sont généralement soumises à une contamination par les microorganismes présents dans le sol, le fumier, les poussières. Le degré de contamination est variable d'une drogue à une autre et généralement compris entre 10^2 et 10^8 germes par gramme de plantes. Cependant la quantité des germes présents n'a pas d'importance face à l'impératif de présenter aucun germe pathogène notamment en ce qui concerne les entérobactéries.
- ❖ **Contamination par les métaux lourds** : Les métaux lourds incriminés sont le cadmium, le nickel, le fer, le cuivre, le zinc, l'arsenic et le mercure. Les teneurs limites maximales sont hors exception de 5 mg/kg pour le plomb, de 0.2mg/kg pour le cadmium et de 0.1 mg/kg en ce qui concerne le mercure [66] [65] [67].

IV.2.4.1.2. Intoxications volontaires

Ce type d'intoxication inclus principalement les accidents toxicomaniaques qui affectent principalement les plus jeunes en situation de détresse sociale. Parmi les plantes qui figurent dans ce type d'intoxication figurent la marijuana (*Cannabis sativa* L.), la cocaïne (*Erythroxylum coca* L.), le pavot (*Papaver somniferum* L.) ...etc. Il y a également les incidents causés par l'utilisation de plantes à des fins abortives, comme les graines de harmel (*Peganum harmala* L.) utilisées par les femmes enceintes pour avorter ou faciliter l'accouchement. Ce type d'intoxication inclus également les tentatives de suicides par les plantes.

IV.2.4.2. Circonstances chez l'enfant

Les jeunes enfants constituent une part importante de ce type d'intoxication surtout par leur ignorance du danger. Les accidents domestiques constituent la principale cause de mort accidentelle des enfants car ils sont attirés par les baies colorées et les plantes d'appartement laissées à leurs portées. A partir de l'adolescence les motifs d'intoxication sont identiques à ceux des adultes (confusion avec une espèce comestible, suicide) [68][69].

IV.3. Interaction médicament- PM

Les produits naturels sont un mélange de phytoconstituants contrairement aux médicaments conventionnels. En général la quantité de la substance bioactive des plantes varie en fonction de la partie de plante utilisée, des facteurs environnementaux, de la méthode de collecte, et des conditions de stockage [70].

Les interactions entre les plantes et les médicaments sont basées sur la même pharmacocinétique (changement de concentration plasmatique du médicament) et pharmacodynamique (interaction des médicaments au niveau des récepteurs des organes cibles) que les interactions médicament-médicament [71].

Ces interactions peuvent être classées selon le mécanisme mis en jeu et on distingue :

IV.3.1. Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques identifiées jusqu'à présent indiquent toutes qu'un certain nombre de plantes peuvent affecter la concentration sanguine de différents médicaments conventionnels qui sont métabolisés par le cytochrome P450 (un système enzymatique responsable qui intervient dans le métabolisme des médicaments) et/ou sont transportés par la glycoprotéine P (une protéine assurant l'élimination des médicaments dans de nombreux tissus que ça soit au niveau intestinal, rénale ou bien dans la barrière hémato-encéphalique en assurant leur transport à l'extérieur de la cellule). D'autres interactions aussi de type pharmacocinétique mais qui associent cette fois-ci la perturbation des phénomènes contrôlant le devenir des médicaments dans l'organisme et qui correspondent aux phases d'absorption, de distribution, et d'élimination [71].

Prenant comme exemple le millepertuis qui est un puissant inducteur du cytochrome P450 3A4 responsable du métabolisme d'environ la moitié des médicaments utilisés couramment en thérapeutique. Cet effet ne se produira qu'après une ingestion chronique de l'extrait de la plante (en moyenne deux semaines), mais une administration aigue n'affectera pas l'activité de ce cytochrome. L'interaction du millepertuis avec la ciclosporine entraîne une perte d'efficacité de ce dernier chez les patients transplantés de rein et des cas de rejet de transplantation de cœur et de foie ont été également signalés. Le millepertuis peut aussi interagir avec les contraceptifs en diminuant leur efficacité, de même pour certains antiviraux ce qui expose le patient à échec de traitement et favorise l'apparition de souches résistantes [72].

IV.3.2. Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques peuvent se manifester sous forme d'addition (ou de synergie) en renforçant l'effet pharmacologique ou toxicologique des médicaments synthétiques, ou bien antagonisme en diminuant l'efficacité de ces médicaments.

Il existe des interactions entre certains médicaments antiagrégants plaquettaires tels que l'aspirine à faible dose et le clopidogrel, ainsi que les anticoagulantes telles que la warfarine, l'acénocoumarol, la fluindione et les héparines, et certaines plantes qui peuvent affecter la coagulation du sang telle que le curcuma (*Curcuma xanthorrhiza*), le marronnier d'inde (*Aesculus hippocastanum*) et le gingembre (*Zingiber officinale*). Des interactions entre la racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) et les médicaments antihypertenseurs ont été également décrites et elles sont liées aux propriétés minéralocorticoïdes de la réglisse [73].

D'autres interactions pharmacodynamiques peuvent se produire entre les plantes et les médicaments du système nerveux centre (SNC), telles que l'interaction entre le millepertuis qui est un antidépresseur naturel et les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui peut entraîner un syndrome sérotoninergique. Une série de cas de syndromes sérotoninergiques chez des personnes âgées dépressives ayant pris du millepertuis avec la sertraline ou de la nefazodone ont été signalés, ces personnes ont présenté les symptômes suivants : vertiges, nausées, vomissements, maux de têtes, anxiété, confusion, irritabilité et inquiétude. Ces symptômes ont disparu une semaine après l'arrêt du millepertuis [74].

IV.4. Contre-indication et précaution d'emploi

Contrairement à ce que beaucoup de personnes croient, les plantes utilisées en phytothérapie ne sont pas toujours sans danger. Leur origine naturelle ne garantit pas une totale innocuité et sécurité, et le fait qu'elles soient considérées comme PM par la tradition ou la recherche scientifique ne signifie pas qu'il est possible de les utiliser de manière incontrôlée. Il est donc important de prendre en compte les précautions d'utilisation et les contre-indications associées à chaque plante avant de les utiliser.

Les contre-indications et les précautions d'emploi des plantes médicinales peuvent varier en fonction de la plante en question. Voici quelques considérations générales à tenir en compte :

Grossesse et allaitement : certaines plantes peuvent être toxiques pour le fœtus ou le nouveau-né ;

✚ L'absinthe (*Artemisia arborescens* L.) est largement utilisée au Maghreb pour parfumer le thé et comme boisson de santé, peut s'avérer nocive pour la femme enceinte en raison de sa richesse en bêta thuyone.

✚ Le fenugrec (*Trigonella foenum graecum* L.) dont les graines peuvent provoquer des contractions utérines et augmenter le risque de fausse couche chez la femme enceinte.

Conditions médicales préexistantes : certaines plantes peuvent aggraver certains états de santé ;

✚ La réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) qui peut être indiquée dans le traitement de l'ulcère gastrique et qui ne doit pas être utilisé chez une personne hypertendue car elle est secondairement hypertensive

✚ La bourrache (*Borrago officinalis* L.) ou la pariétaire (*Parietaria officinalis* L.) qui sont toutes les deux diurétiques et qui sont riches en nitrate de potassium, cependant chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le potassium peut devenir toxique pour le cœur si le corps n'est pas en mesure de l'éliminer normalement.

Tous ces exemples montrent qu'il est primordial de bien connaître l'état de santé d'une personne et ses antécédents médicaux afin de pouvoir utiliser les PM de manière sûre et efficace. En phytothérapie comme en chimiothérapie il n'existe pas de traitement standard et toute prescription doit être adaptée au cas particulier du malade [59].

V. Pharmacovigilance des plantes ou phytovigilance

V.1. Vigilances sanitaires

V.1.1. Définition

Le terme vigilance sert à décrire la fonction de surveillance tournée vers les produits ou les agents résultant d'activités humaines et ça concerne :

- ✚ Les produits de santé à savoir les médicaments, les vaccins, les dispositifs médicaux, les plantes médicinales, le sang et ses dérivés.
- ✚ Les produits de consommation comme l'eau et les aliments, les produits industriels, les pesticides, les produits d'entretiens ménagers, ...
- ✚ Les produits d'exposition environnementaux : gaz, pollutions, animaux venimeux...

L'activité de vigilance est un processus permanent et organisé d'analyse des effets potentiellement délétères des produits sur la santé humaine et de la diffusion des résultats et de leur interprétation en vue de détecter et d'anticiper les risques menaçant l'état de santé d'une population et en vue d'une action de santé publique de contrôle et de prévention des expositions.

V.1.2. Fonctionnement

Le fonctionnement de vigilance sanitaire nécessite l'utilisation d'outils et de techniques pouvant être classés en six étapes

- Etape 1 : La collecte des données concernant les cas d'exposition à un risque liée à un produit. Plusieurs sources d'informations peuvent être utilisés pour collecter les données (déclarations des professionnels de santé et du public, données publiées par la presse et les publications scientifiques).

- Etape 2 : l'analyse des données recueillis à travers la validation des cas, l'évaluation de l'exhaustivité et la qualité de remplissage de la fiche de notification, l'imputabilité des cas, l'évaluation de la gravité des cas, l'évitabilité des cas ainsi que l'analyse approfondie des causes.
- Etape 3 : Enregistrement des cas dans une base de données qui sert à centraliser toutes les notifications pour permettre une analyse optimale en vue de détecter les tendances en matière de risques liés aux produits et pour permettre la génération des signaux.
- Etape 4 : Génération d'un signal qui se définit comme une information qui peut révéler une situation d'alerte, dont le niveau de précision est insuffisant et qui nécessite d'être validé, confirmé et complété. Le signal peut être transformé en alerte, donner lieu à une surveillance, être simplement noté ou bien être infirmé car il correspond à un faux signal.
- Etape 5 : La validation des signaux en alertes en se basant sur les études épidémiologiques, les logiciels de modélisation des expositions, les méthodes de d'analyse de laboratoire ainsi qu'à la bibliographie et la documentation.
- Etape 6 : La minimisation des risques en intégrant de manière scientifiquement valable et économiquement efficiente les actions de réduction ou de prévention du risque en considérant les aspects sanitaires, culturels, éthiques, politiques et légaux.

Les vigilances identifiées internationalement jusqu'à présent sont : la pharmacovigilance, la phytovigilance, la cosmétovigilance, la matériovigilance, la tératovigilance, la réactovigilance, la toxicovigilance et l'hémovigilance [75].

V.2. Pharmacovigilance

V.2.1. Système National de Pharmacovigilance

Le Système National de Pharmacovigilance est organisé et soutenu par le Ministère de la Santé. Il implique le Centre National de Pharmacovigilance, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Comité Technique de Pharmacovigilance et la Commission Nationale de la Pharmacovigilance.

Le Centre National de Pharmacovigilance, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et le Comité Technique de Pharmacovigilance ont un rôle technique tandis que la commission Nationale de Pharmacovigilance a un rôle consultatif pour les décisions à soumettre au Ministre de la Santé.

Le Système National de Pharmacovigilance présente comme objectifs :

- ✚ Instaurer la sécurité du patient en relation avec l'utilisation de tous les produits de santé
- ✚ Déceler aussi précocement que possible les effets indésirables dus à l'utilisation des produits de santé dans les conditions normales d'utilisation et en cas de mésusage, un usage abusif, erreur médicamenteuse, pharmacodépendance ainsi des réactions résultant d'un produit défectueux ou de mauvaise qualité
- ✚ Etablir la fréquence et la gravité des effets indésirables connus et nouvellement découverts
- ✚ Développer la formation en matière d'effets indésirables des produits de santé, des professionnels de santé ainsi que du public
- ✚ Donner des avis techniques aux organismes ayant un pouvoir de décision sur la réglementation des produits de santé
- ✚ Susciter des études sur les mécanismes et les conséquences des effets indésirables des produits de santé [76]

V.2.2. Centre National de Pharmacovigilance (CNPV)

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) collabore avec le Centre Anti Poison du Maroc (CAPM) avec lequel il partage les compétences humaines et les moyens logistiques de fonctionnement.

Le CNPV présente comme mission de mettre en place les procédures techniques de fonctionnement du système national de pharmacovigilance et de gérer les moyens nécessaires pour le bon fonctionnement des structures régionales de pharmacovigilance. Il définit les lignes directrices en matière de pharmacovigilance et veille au respect des procédures des Bonnes pratiques de pharmacovigilance. [76].

V.2.3. Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Les Centres Régionaux sont chargés d'assurer la fonction de collecte, documentation, validation et imputabilité des effets indésirables à l'échelle de la région, d'informer sur l'usage rationnel des produits de santé et les effets indésirables pour les professionnels de santé de la région, établir des enquêtes et des études programmées par le comité technique de pharmacovigilance ou par la Commission nationale de pharmacovigilance, établir une banque de données des effets indésirables collectés dans la région et de communiquer les notifications des événements indésirables des médicaments et des autres produits de santé au CNPN [76].

V.2.4. Comité Technique de Pharmacovigilance

Le Comité Technique de Pharmacovigilance est un comité clinique et scientifique indépendant ayant pour mission d'évaluer le rapport bénéfice/ risque des médicaments commercialisés au Maroc, de donner un avis technique sur toutes les questions d'ordre scientifique qui se présentent au CNPV, de programmer et décider des enquêtes de pharmacovigilance et d'en examiner les résultats, de répondre à toute demande d'avis scientifique présentée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance et planifier le programme annuel des activités scientifiques et de recherche à entreprendre au niveau national et régional [76].

V.2.4. Commission Nationale de Pharmacovigilance

La Commission Nationale de Pharmacovigilance est l'instance officielle consultative chargée de donner un avis au Ministère de la Santé sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et les accidents liés à l'emploi d'un médicament ou tout autre produit de santé et ainsi informer le CNPV de toute mesure concernant la commercialisation et le retrait des médicaments[76].

V.2.5. L'industrie Pharmaceutique

Tout porteur d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'une spécialité est responsable de la sécurité du médicament qu'il commercialise et ce à travers le développement d'une unité de pharmacovigilance fonctionnelle en harmonie avec les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Tout firme pharmaceutique doit inciter les délégués médicaux à collecter les cas d'effets indésirables notifiés par les professionnels de santé. Les cas notifiés sont traités, imputés et envoyés au CNPV[76].

V.2.6. Les professionnels de santé

Les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens, infirmiers et sages femmes ainsi que tout professionnel paramédical doivent collaborer à la sécurité d'emploi des produits de santé dans le pays. Ils doivent notifier au Centre Régional de Pharmacovigilance ou à défaut au CNPV, le plus rapidement possible :

- ✚ Toute présomption d'effet indésirable en rapport avec la consommation d'un ou de plusieurs produits survenus dans les conditions normale d'utilisation, qu'il soit attendu, inattendu, grave ou non grave
- ✚ Tout effet indésirable apparaissant en dehors des conditions normales d'utilisation : mésusage, usage abusif, erreur médicamenteuse, inefficacité thérapeutique
- ✚ Tout autre effet qu'ils jugent pertinent de déclarer : interaction médicamenteuse, pharmacodépendance, syndrome de sevrage, produit défectueux...[76].

V.2.7. Le Public

Le public peut contacter le Centre Régional ou à défaut le Centre National de Pharmacovigilance pour :

- ✚ Déclarer un cas d'effet indésirable
- ✚ Obtenir des informations sur l'innocuité d'un produit de santé

La consultation par le public se fait par le biais de la ligne d'urgence téléphonique du CAPM ou par des consultations sur place. Dans les deux cas, les personnes en demande de renseignements sont prises en charges par un médecin [76].

La figure suivante (Figure 21) illustre l'organisation du système marocain de pharmacovigilance ;

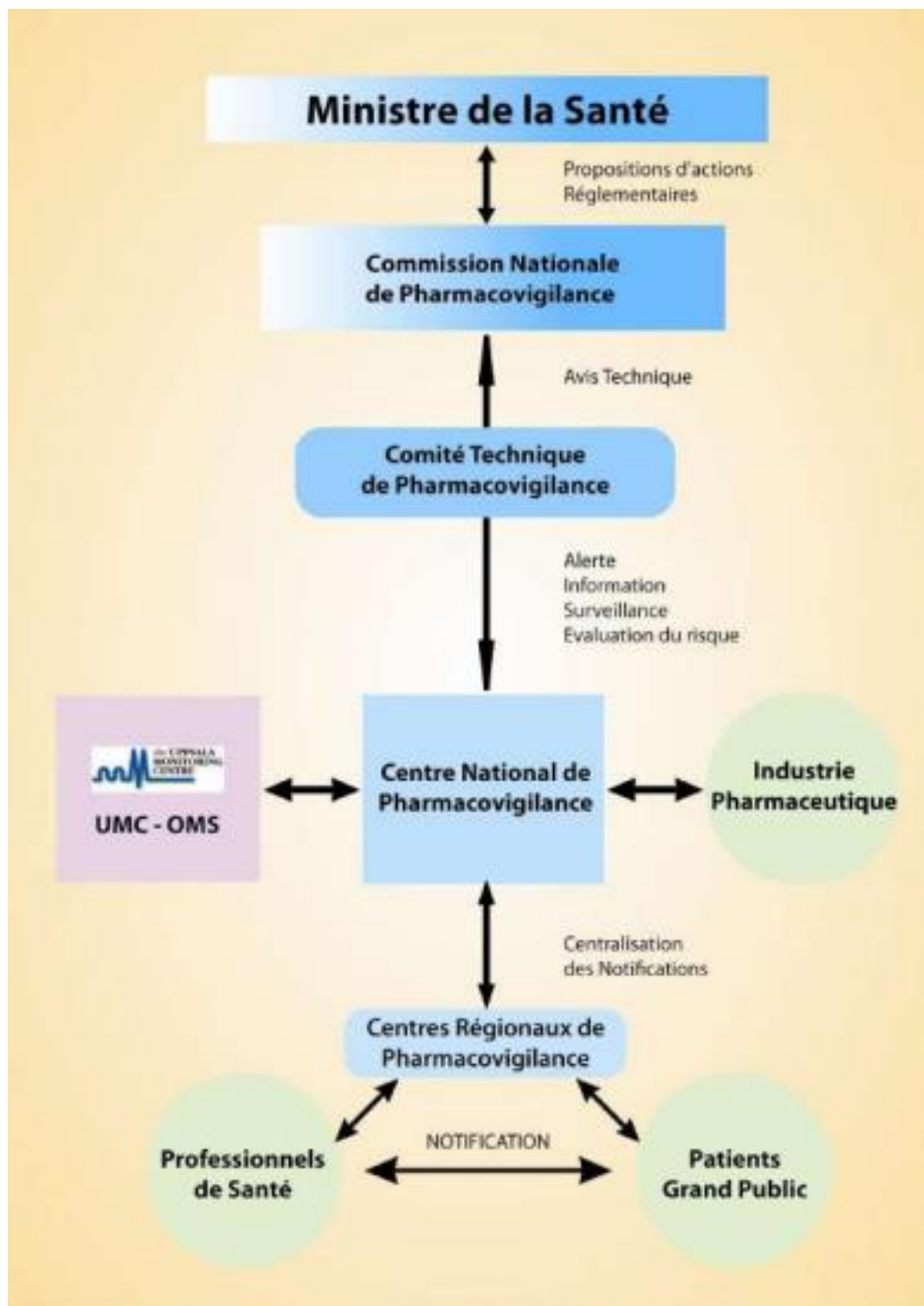


Figure 19: Organigramme du système marocain de pharmacovigilance [76].

V.3. Phytovigilance

Au Maroc la structure qui intervient dans le système de vigilance relative aux PM et les produits à base de plantes est le CNPV à travers son unité de phytovigilance.

V.3.1. Définition

La phytovigilance ou la pharmacovigilance des PM ou des médicaments à base de plantes ou des drogues végétales est une discipline médicale qui relève du système de pharmacovigilance. Elle s'occupe de la surveillance des plantes, de parties de plantes (racines, fleurs, feuilles, écorce...) et des extraits de plantes (extraits, teintures...) qu'elles soient fraîches ou desséchées, utilisés à des fins thérapeutiques afin d'assurer un usage sécuritaire des PM [76].

V.3.2. Fonctionnement

Le système marocain de phytovigilance est fonctionnel depuis septembre 2000 (mise en place d'une unité de pharmacovigilance spéciale des PM au sein du CNPV). Mais les cas des effets indésirables attribués aux plantes ont été gérés par le CAPM depuis sa création en 1989.

Son fonctionnement suit le même système que celui des autres produits de santé en l'occurrence celui des médicaments, avec des principes de monitoring qui sont identiques que soit à l'échelle nationale ou internationale ;

- a) Rassembler les informations et les déclarations des effets indésirables des PM qui proviennent :
 - ✓ Des centres régionaux
 - ✓ Des professionnels de santé
 - ✓ Du public
- b) Répondre aux interrogations sur les effets indésirables des plantes et des produits à base de PM
 - ✓ Des professionnels de santé
 - ✓ Du public

- c) Contribuer à l'enseignement et les formations sur la phytothérapie
- d) Programmer des enquêtes de phytovigilance
- e) Encadrer des travaux de mémoires et de thèses sur les plantes [77]

V.3.3. Services rendus

Les services rendus par le CNPV à travers son unité de phytovigilance sont :

- + Donner des informations sur les plantes, les produits à base de plantes et les produits de la pharmacopée traditionnelle marocaine pour les professionnels de santé et le public
- + Discuter verbalement ou par écrit avec le notificateur d'un effet indésirable avec documentation à l'appui
- + Faire des consultations sur place
- + Faire des déterminations botaniques
- + Participer à l'élaboration de guidelines de l'OMS
- + Sensibiliser les professionnels de santé et la population sur les dangers et l'usage rationnel des PM
- + Publier des articles sur le sujet [77].

V.3.4. Notification

La notification spontanée des effets indésirables observés lors de l'utilisation des plantes dans un but thérapeutique, constitue la pierre angulaire de la phytovigilance à partir de laquelle le rapport bénéfice risque de l'usage des plantes peut être évalué. Ces effets indésirables doivent être notifiés sur la fiche de déclaration des effets indésirables (Figure 22).

Cependant pour une meilleure imputabilité et analyse des cas, trois paramètres sont à déterminer sur la fiche de notification : le mode de préparation (infusion, décoction, macération, teinture etc.), la quantité et la partie de la plante utilisée. Comme il est parfois difficile à communiquer les informations en terme précis, il est possible de les rapporter en langage dialectal marocain.

Les personnes qui sont habilitées à notifier les cas d'effets indésirables sont : le public (consommateurs / patients), les fabricants, les herboristes et les tradipraticiens.

Les déclarations des effets indésirables peuvent parvenir au CAPM par fax, par téléphone ou encore par e-mail [78].



**Déclaration des Evénements Indésirables aux
Médicaments et autres produits de santé**

Patient :

Nom et prénom :	Antécédents et terrain :	Localité ou ville :
Age : Sexe : M / ☐ / F / ☐		
Poids en Kg : Si grossesse ; âge gestationnel :		Tél :

Evénement(s) indésirable(s) :

Description clinique et para clinique de l'événement indésirable :

Date d'apparition : / / Délai d'apparition: Heures / / Jours / / Mois / /

Diagnostics différentiels éliminés :

Conduite adoptée (précisez : arrêt ou réduction de la dose administrée, traitement correcteur, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) :

Evolution de l'événement: Guérison sans séquelles / / séquelles / / Sujet non encore rétabli / /
Décès / / Inconnue / /

Médicaments et autres produits de santé (PS) pris par le patient :(par ordre de suspicion décroissant)

1- Prescription médicale

2- Auto médication

3- Erreur médicamenteuse

4- Produit défectueux

Nom la spécialité et présentation	Posologie et voie d'administration	Date de début	Date d'arrêt	Indication	Modalités de dispensation		Circonstance de prise	
					1	2	3	4

Médicament ré administré : Oui / ☐ / Non / ☐ lequel :

Réapparition de l'événement : Oui / ☐ / Non / ☐ décrivez :

Si Vaccin : N° de lot : Nombre de prise : Lieu de vaccination : Secteur Public / ☐ / Privé / ☐ / Campagne de vaccination / ☐

Si Plante médicinale : Dose : Partie utilisée : Mode de préparation : Infusion / ☐ / Décoction / ☐ / Macération / ☐ / Autres / ☐

Observation relevée le : / / par : Médecin / ☐ / Dentiste / ☐ / Pharmacien / ☐ / Infirmier / ☐ / Patient / ☐ / Autre : Lieu d'exercice : CHU / ☐ / Public / ☐ / Privé / ☐ Nom, tel

Signature

Transmettre par Courrier : Rue Lamfedel Cherkaoui BP 6671 Rabat institut- Madinate AL Irfane-Rabat -Maroc
Tél : 05 37 77 71 74 /67/69 - 0801 000 180 Fax : 05 37 77 71 79 email : capm@capm.ma

Figure 20: Fiche de déclaration des événements indésirables aux médicaments et autres produits de santé [70].

Partie II :
Données du Centre Antipoison
et de Pharmacovigilance
du Maroc (CAPM)

I. Introduction

Au Maroc la déclaration des cas de néphrotoxicité résultante des plantes se fait à l'intention du CAPM. Dans cette partie nous allons développer une étude rétrospective d'une série des cas de néphrotoxicité par les plantes déclarés au CAPM entre 2011 et 2018.

L'objectif de cette étude est de mettre le point sur la prévalence des cas de néphrotoxicité au Maroc, ainsi que les caractéristiques épidémiologiques, spatio-temporelles et cliniques de ce type d'intoxication. A partir des résultats, nous pouvons détecter et prévoir les risques associés à l'utilisation des PM sur la santé plus spécifiquement les reins, dans le but d'une action de santé publique visant à contrôler et prévenir des futures expositions.

II. Méthodes et matériels

II.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique d'une série des cas de néphrotoxicité par les plantes déclarés au CAPM entre 2011 et 2018.

II.2. Sources des données

Les données ont été collectés à partir des fiches de réclamations des intoxications reçues à l'unité de phytovigilance et des appels reçus par l'unité d'information toxicologique.

Les cas de néphrotoxicité causés par des toxiques autres que les plantes et les cas d'intoxications survenant en dehors des régions du territoire marocain n'ont pas été inclus dans cette étude.

III. Recueil des données

III.1. Matériels de déclaration

La déclaration des cas d'intoxications au CAPM se fait à travers :

- (a) Courrier : chaque cas d'intoxication reçu par les structures sanitaires du Ministère de la Santé à travers le Royaume fait l'objet du remplissage d'une fiche de déclaration des cas d'intoxications qui sera envoyée par courrier au CAPM.

(b)Téléphone : chaque cas d'intoxication reçu par téléphone au niveau de l'information toxicologique du CAPM fait l'objet de la création d'un dossier médical et d'un suivi jusqu'à évolution finale.

Les deux systèmes ont fait l'objet d'une base de données qui sera utilisée dans notre étude. Les plantes incriminées dans la néphrotoxicité sont déclarées au CAPM par leur nom commun français, arabe ou amazigh. Le nom scientifique de la plante a été ajouté systématiquement à la base de données selon la nomenclature internationale binomiale désignée par deux mots latins dont le premier représente le genre et le deuxième l'espèce. Un nom de « mixtures » a été donnée aux préparations à base de plantes moulues et d'autres produits mélangés avec du miel [8].

III.2. Analyse des données

Les données ont été saisies et analysées grâce à au logiciel Microsoft Excel 2019 et les graphiques ont été obtenus grâce à ce tableur.

IV. Résultats

IV.1. Répartition temporelle des cas de néphrotoxicité par les PM

IV.1.1. Répartition selon les années

Durant la période d'étude (2011- 2018) le CAPM a recensé approximativement 1758 cas d'intoxications par les plantes et les produits de la pharmacopée traditionnelles (PPPT), dont 63 cas de néphrotoxicité représentant un taux de 3,58% des intoxications totales par les plantes (Tableau 4).

Tableau 4: Répartition annuelle des intoxications par les plantes et les produits de la pharmacopée traditionnelles (PPT) avec l'effectif des cas et le taux de néphrotoxicité par les plantes (CAPM 2011-2018)

(Les chiffres entre parenthèses sont des références bibliographiques).

Année	Effectif (intoxication par les PPPT)	Effectif (néphrotoxicité par les plantes)	Taux de néphrotoxicité par les plantes
2011	150 [79]	1	0,67
2012	178 [76]	0	0,00
2013	254 [80]	0	0,00
2014	381 [81]	3	0,79
2015	226 [82]	27	11,95
2016	215 [83]	2	0,93
2017	197 [84]	2	1,02
2018	157 [85]	28	17,83
2011-2018	1758	63	3,58

VI.1.2. Répartition selon les saisons

On a constaté que les cas de néphrotoxicité ont augmenté durant le printemps et l'automne, avec des taux successifs de 35% et 32%. Durant l'hiver et l'été, le nombre des cas est plus faible et ne dépasse pas les 17% pour chaque saison (Tableau 5 et figure 23).

Tableau 5: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les saisons (CAPM : 2011-2018).

Saison	Effectif	Pourcentage
Printemps	22	35%
Eté	10	16%
Automne	20	32%
Hiver	11	17%
Total	63	100%

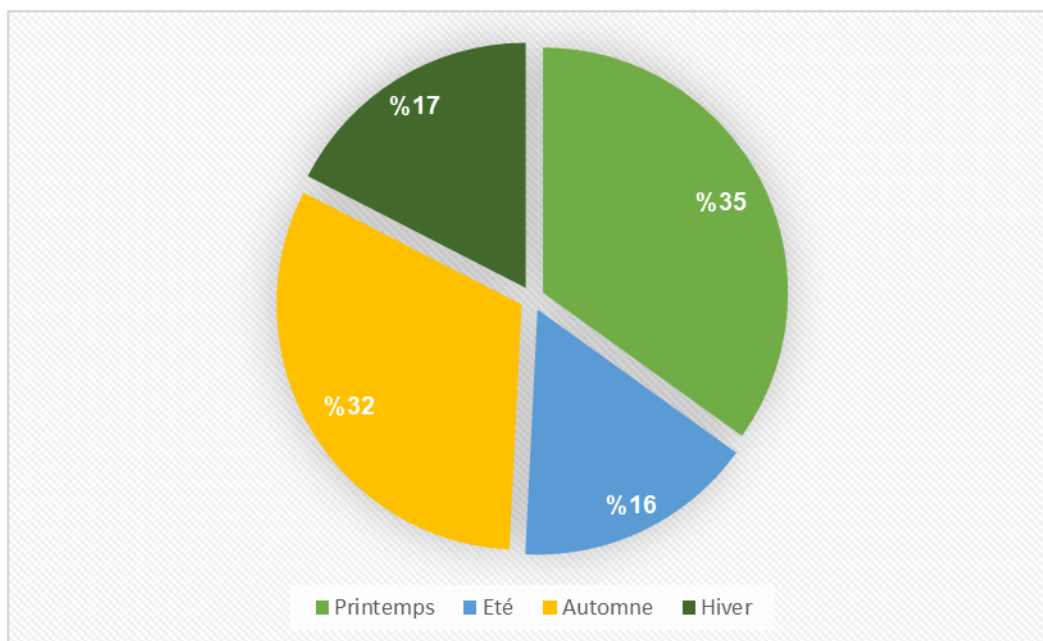


Figure 21 : Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les saisons (CAPM 2011-2018).

VI.1.3. Répartition selon les mois

L'analyse de la distribution des cas de néphrotoxicité a été effectuée pour l'année 2018, qui a enregistré le nombre le plus élevé des cas. Durant cette année on observe que les mois de mai et d'octobre ont connu un nombre relativement élevé de cas de néphrotoxicité, représentant environ 18% des cas pour chaque mois (Tableau 6 et figure 24).

Tableau 6: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les mois (CAPM 2018).

Mois	Effectif	Pourcentage
Janvier	0	0,00
Février	0	0,00
Mars	3	10,71
Avril	3	10,71
Mai	5	17,86
Juin	4	14,29
Juillet	0	0,00
Août	0	0,00
Septembre	2	7,14
Octobre	5	17,86
Novembre	3	10,71
Décembre	3	10,71
Totale	28	100,00

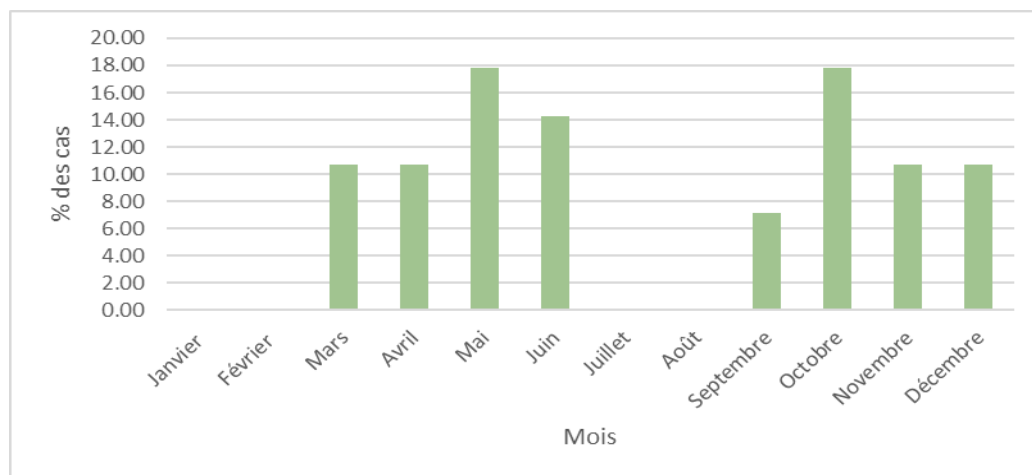


Figure 22: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les mois (CAPM 2018).

IV.2. Répartition spatiale des cas de néphrotoxicité par les PM (selon les régions)

Le nombre de cas rapportés par région montre une prédominance de ces derniers dans la région de Rabat-Salé-Kénitra, avec un pourcentage de 89%. Les 11% qui restent sont répartie sur les régions de Tanger-Tétouan-Al-Hoceima, Beni-Mellal-Khénifra, Casablanca-Settat, Marrakech-Safi, Daraâ-Tafilalt et Souss-Massa. Aucun cas n'est notifié au CAPM dans les régions de Fes-Meknes, Oriental, Guelmim-Oued Noun, Laâyoune- Sakia El Hamra et Dakhla- Oued Dahab (Tableau 7 et figure 25).

Tableau 7: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les régions (CAPM 2011-2018).

Région	Effectif	Pourcentage
Tanger- Tétouan-Al-Hoceima	2	3%
Oriental	0	0%
Fes-Meknes	0	0%
Rabat-Salé-Kénitra	56	89%
Beni-Mellal-Khénifra	1	2%
Casablanca-Settat	1	2%
Marrakech-Safi	1	2%
Daraâ-Tafilalt	1	2%
Souss-Massa	1	2%
Guelmim-Oued Noun	0	0%
Laâyoune- Sakia El Hamra	0	0%
Dakhla- Oued Dahab	0	0%
Total	63	100%

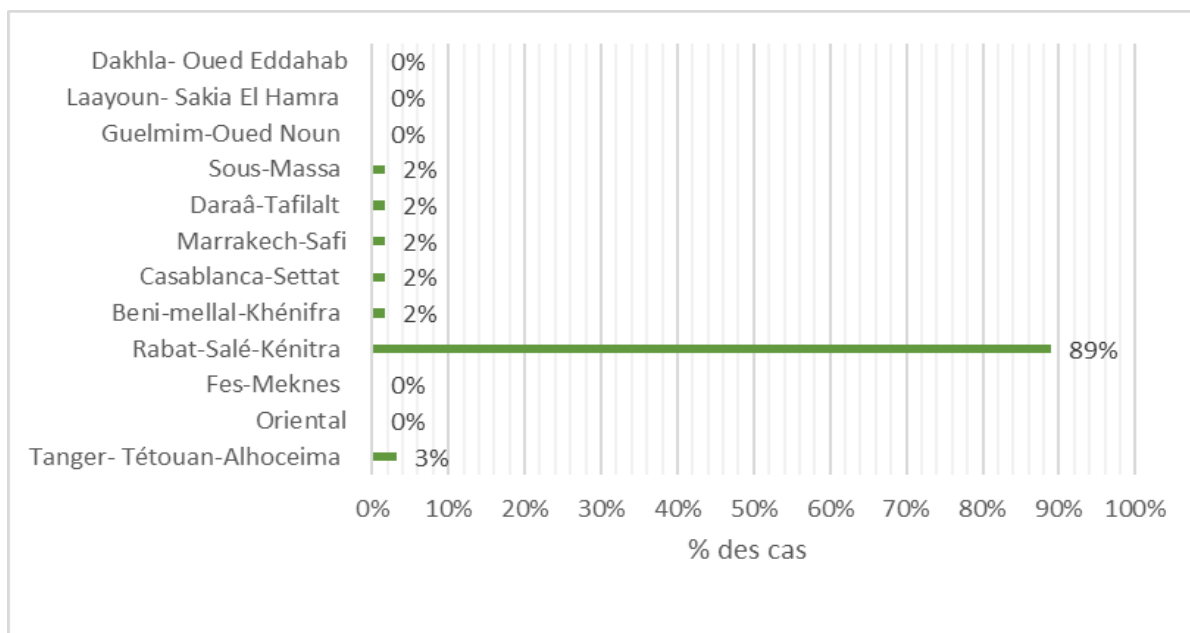


Figure 23: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les régions (CAPM 2011-2018).

IV.3. Caractères épidémiologiques des cas de néphrotoxicité par les PM

IV.3.1. Répartition des intoxiqués selon le sexe

La base de données du CAPM indique que les femmes sont relativement plus touchées que les hommes avec des taux de 54% et 46% respectivement (Tableau 8 et figure 26). Le sexe-ratio calculé est de 0,88.

Tableau 8: Répartition des cas de néphrotoxicité selon le sexe (CAPM 2011-2018).

Sexe	Effectif	Pourcentage
Féminin	34	54%
Masculin	29	46%
Total	63	100%

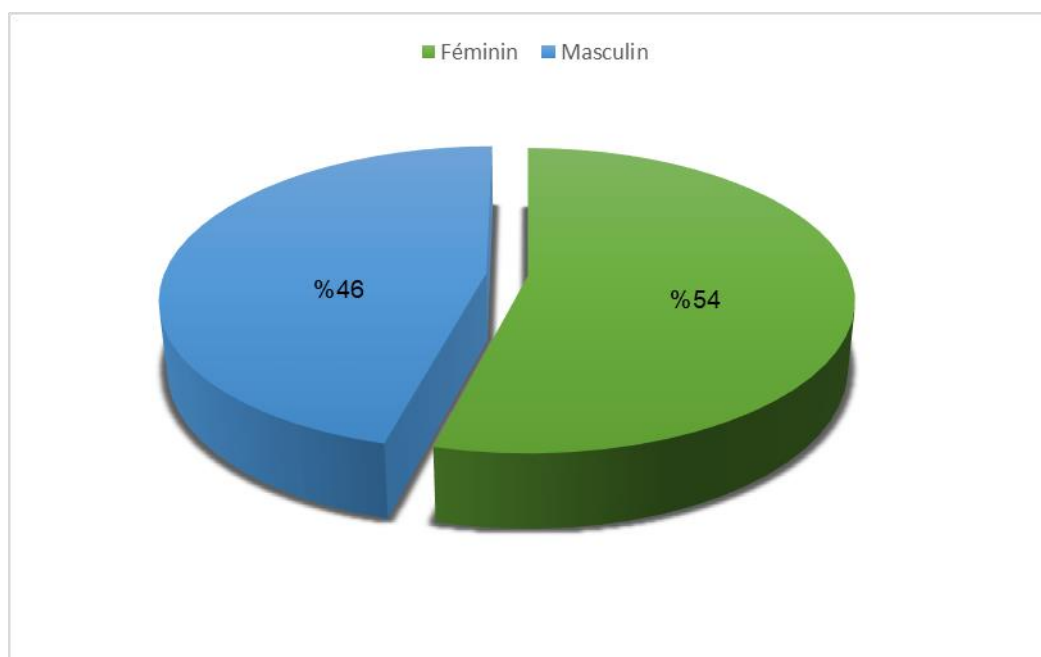


Figure 24: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon le sexe (CAPM 2011-2018).

V.3.2. Répartition des intoxiqués selon l'âge

La répartition des cas de néphrotoxicité selon l'âge montre que les adultes sont les plus touchés, avec environ 68% des cas déclarés (Tableau 9 et figure 27). Les enfants occupent la deuxième position avec un taux de 14%, suivi par les personnes âgées (8%). Les adolescents et nourrissons sont les groupes d'âges les moins touchés avec des taux respectifs de 6 et 3%. Aucun cas n'est recensé chez les nouveau-nés et les bébés marcheurs. Il est important de mentionner ici que nous avons pris les tranches d'âge adoptées par le Programme International sur la Sécurité Chimique (IPCS) de l'OMS [8].

Tableau 9: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon la classe d'âges (CAPM : 2011-2018).

Classe d'âge	Effectif	Pourcentage
Nouveau-né	0	0%
Nourrisson	2	3%
Bébé-marcheur	0	0%
Enfant	9	14%
Adolescent	4	6%
Adulte	43	68%
Personne âgée	5	8%
Total	63	100%

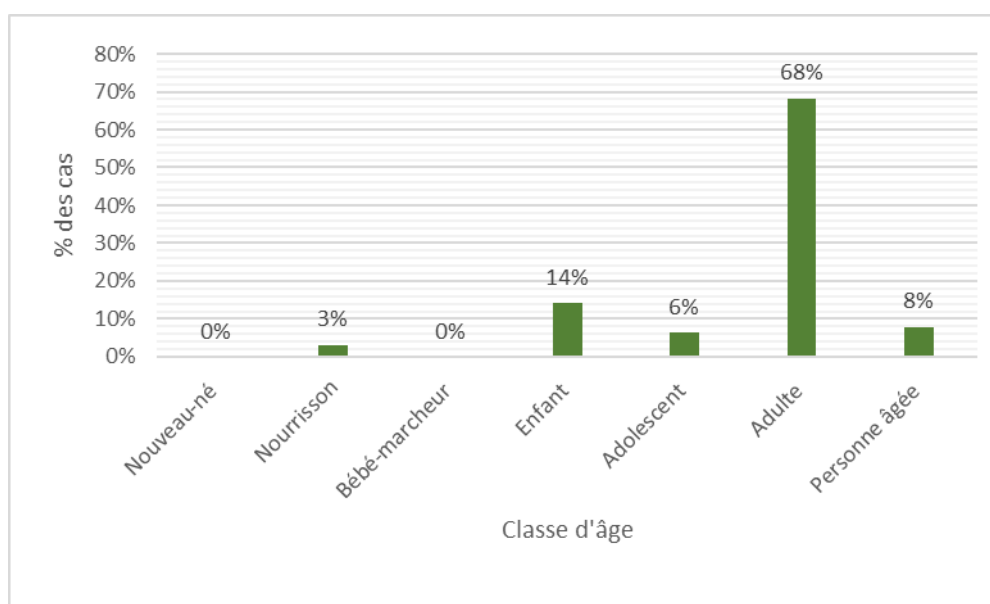


Figure 25: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les classes d'âges (CAPM 2011-2018).

V.3.3. Répartition des intoxiqués selon la cause d'utilisation des PM

Si on analyse les cas déclarés de néphrotoxicité de point de vue cause d'utilisation de la PM, on peut constater déjà que seulement 48% des cas ont indiqué cette information (Tableau 10). Parmi ces cas, l'atteinte tumorale est la maladie qui prédomine, et pour laquelle les PM sont utilisées comme moyens thérapeutiques. Le cancer de l'estomac et la leucémie présentent un taux de 8% chacun. Dans 52% des cas signalés au centre, on ne précise pas la cause de l'usage.

Tableau 10: Répartition des cas de néphrotoxicité selon la cause d'utilisation des PM (CAPM : 2011-2018).

Causes d'utilisation	Nombre de cas	%
Cancer cerveau	1	2%
Cancer estomac	5	8%
Cancer larynx	2	3%
Cancer os + cancer cerveau	1	2%
Cancer pharynx	1	2%
Cancer poumon	1	2%
Cancer poumon + cancer estomac	2	3%
Cancer poumon + cancer rein	2	3%
Cancer poumon + cancer sein + cancer larynx	1	2%
Cancer rein	1	2%
Cancer sein	3	5%
Douleur rénale	1	2%
Leucémie	5	8%
Leucémie + cancer peau	1	2%
Néphroblastome	1	2%
Neuroblastome	1	2%
Tomber enceinte	1	2%
Causes non communiquées	33	52%
Total	63	100%

IV.4. Variables en rapport avec le toxique

IV.4.1. Mode de préparation des plantes incriminés

L'exploration des données du CAPM nous a permis de distinguer entre les intoxications engendrées par les plantes utilisées seules et celles utilisées sous forme de mixture. Ces derniers sont dans la majorité des cas de nature inconnue, citons à titre d'exemple les produits de la marque Hachimi qui constituent des produits non licenciés composés de plusieurs plantes mélangées avec du miel et des huiles essentielles [86].

L'usage des plantes sous forme de mixture constitue le mode de préparation qui prédomine avec un taux de 68% des cas notifiés, vis-à-vis de 32% des cas ayant consommé la plante seule (Tableau 11 et figure 28).

Tableau 11: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon le mode de préparation (CAPM 2011- 2018).

Mode de préparation	Effectif	Pourcentage
1 seul plante	20	32%
Mixture de plantes	43	68%
Total	63	100%

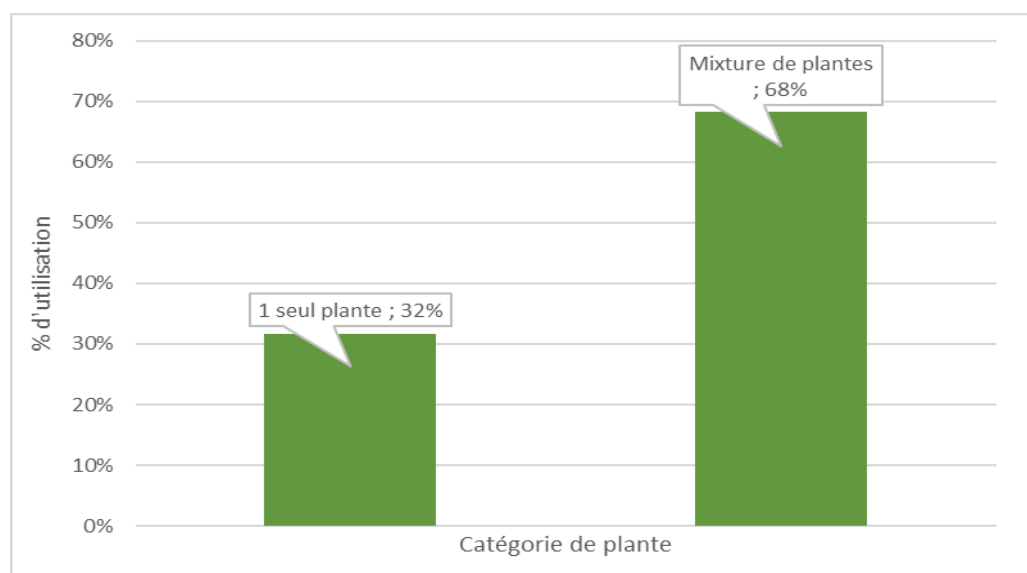


Figure 26: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon le mode de préparation (CAPM 2011-2018).

IV.4.2. Répartition selon les plantes incriminées

La base de données dévoile une grande variété de plantes responsables des cas de néphrotoxicité au Maroc (Tableau 12). Si on classe ces plantes en termes de pourcentage, *Aristolochia longa* L. occupe la première place avec environ 71,42% des cas de néphrotoxicité déclarés au CAPM. Cette plante est utilisée à la fois seule et sous forme de mélange avec d'autres plantes. En deuxième place, on retrouve *Nigella sativa* L. avec un taux de 31,74%. Cette plante est généralement consommée sous forme de mélange avec d'autres espèces de plantes. On peut citer également *Trigonella foenum graecum* L. qui est également impliquée dans les cas de néphrotoxicité avec un pourcentage de 20,63 %. Cette dernière est généralement consommée sous forme de mixture. Les mélanges à base de plantes de nature inconnus, tels que l'Msakhen et les produits de la marque Hachimi, sont responsables de 19% des cas de néphrotoxicités. Pour le reste des plantes, le pourcentage d'utilisation ne dépasse pas les 6% (Tableau 13 et figure 29).

Tableau 12: Répartition des cas de néphrotoxicité selon les plantes incriminées (CAPM 2011- 2018).

Nom latin	Nom vernaculaire	Catégorie	Effectif	%
<i>Aristolochia longa</i> L.	Bereztem	1 seul Plante	14	22,22
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Bereztem + arq sūs	Mixture	1	1,59
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Aloe socotrina</i> + <i>Berberis hispanica</i> L.	Berztem + Al sebar + Ghris	Mixture	1	1,59
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Berberis hispanica</i> + <i>Nigella sativa</i> L.	Bereztem + Ghris + Sanûj	Mixture	1	1,59
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Berberis hispanica</i> + <i>Olea europea</i>	Bereztem + Ghris + Werak zitoun	Mixture	1	1,59
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Berberis hispanica</i> L. + <i>Olea europea</i> L. + <i>Produit Hachimi</i>	Bereztem + Ghris + Werak zitoun + Produit hachimi	Mixture	2	3,17
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Caralluma europea</i> L.	Bereztem + Daghmous	Mixture	1	1,59
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Caralluma europea</i> L. + <i>Produit hachimi</i>	Bereztem + Daghmous+ Produit hachimi	Mixture	1	1,59
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Lawsonia innermis</i> L.	Bereztem + Henné	Mixture	1	1,59
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Mélange de plantes</i>	Bereztem + Mélange des plantes	Mixture	3	4,76
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Nigella sativa</i> L.	Bereztem + Sanûj	Mixture	10	15,87
<i>Aristolochia longa</i> L. + <i>Trigonella foenum-graecum</i> L. + <i>Carrum carvi</i> + <i>Nigella sativa</i>	Bereztem + Helba + Karwiya	Mixture	1	1,59
<i>Aristolochia longa</i> L.+ <i>Nerium oleander</i> L.+ <i>Marrubium vulgare</i> L. + <i>Trigonella foenum graecum</i>	Bereztem + Defla + Marriwt + Helba	Mixture	2	3,17
<i>Caralluma europaea</i> L.	Daghmous	1 seul Plante	1	1,59
<i>Euphorbia resinifera</i> O. Berg.	Zeggoum	1 seul Plante	1	1,59
<i>Nigella sativa</i> L.	Sanûj	1 seul Plante	1	1,59
<i>Nigella sativa</i> L. + <i>Cicer arietinum</i> L	Sanûj + l-hommes	Mixture	1	1,59
<i>Nigella sativa</i> L.+ <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. + <i>Caralluma europea</i>	Sanûj + Besbas + Daghmous	Mixture	1	1,59
<i>Petroselinum Sativum</i> Hoffm. + <i>Cannabis sativa</i> L.	Maâdnus + Hachich	Mixture	1	1,59
<i>Trigonella foenum graecum</i> L. + <i>Aristolochia longa</i> L.	Helba + Bereztem	Mixture	4	6,35
<i>Trigonella foenum graecum</i> L. + <i>Nigella sativa</i> L. + <i>Allium sativum</i> L.	Helba + Sanûj+ tuma	Mixture	2	3,17
<i>Trigonella foenum graecum</i> L. + <i>Nigella sativa</i> L. + <i>Autres plantes</i>	Helba + Sanûj+ Autres plantes	Mixture	3	4,76
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Helba	1 seul Plante	1	1,59
	Mélange PM de nature indéterminés	Mixture	8	12,70
Total			63	100,00

Tableau 13: Répartition des PM selon le taux d'utilisation (CAPM 2011-2018).

Plante médicinale	% d'utilisation
<i>Aloe socotrina</i>	1,58
<i>Allium sativa</i> L.	1,58
<i>Aristolochia longa</i> L.	71,42
<i>Berberis hispanica</i> L.	6,34
<i>Cannabis sativa</i> L.	1,58
<i>Caralluma europea</i> L.	6,34
<i>Carrum carvi</i>	1,58
<i>Cicer arietinum</i> L	1,58
<i>Euphorbia resinifera</i> O. Berg.	1,58
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	1,58
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	1,58
<i>Lawsonia innermis</i> L.	1,58
<i>Marrubium vulgare</i> L.	3,17
<i>Nerium oleander</i> L	3,17
<i>Nigella sativa</i> L.	31,74
<i>Olea europea</i>	4,76
<i>Petroselinum Sativum</i> Hoffm.	1,58
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	20,63
Mélange PM de nature indéterminés	11,11
Msakhen	1,58
Produit Hachimi	6,34

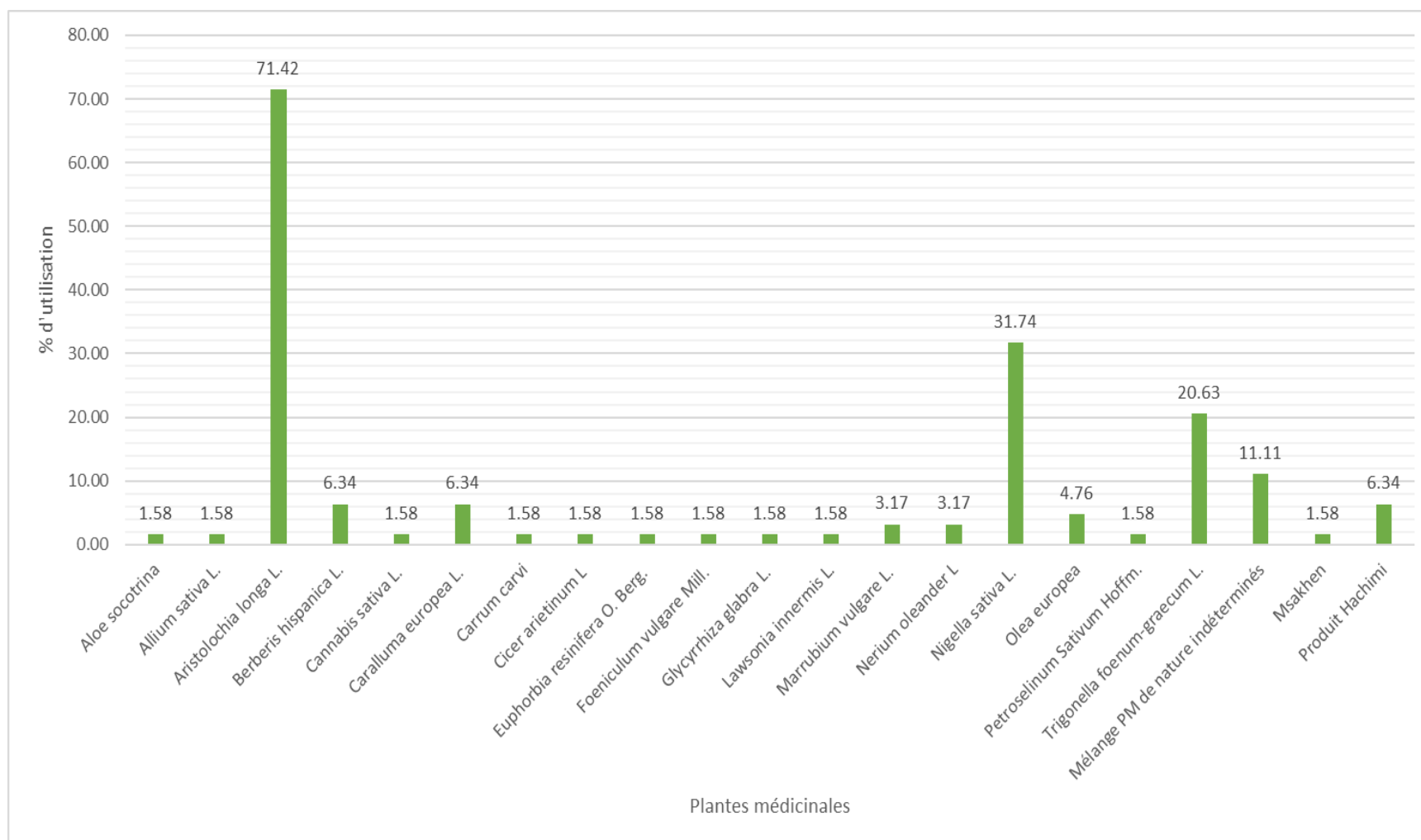


Figure 27: Répartition des plantes médicinales selon le taux d'utilisation (CAPM : 2011-2018).

IV.4.3. Voie d'administration

Concernant la voie d'administration, il y a deux modes mentionnés dans la base de données du CAPM : orale et cutanée. La voie orale est la plus dominante, avec un pourcentage de 97%. La voie cutanée ne représente que 1,59%. Un cas de mélange entre la voie orale et cutanée est également présent dans la base de données (1,59%) (Tableau 14 et figure 30).

Tableau 14: Répartition des cas de néphrotoxicité selon la voie d'administration (CAPM 2011-2018).

Voie d'administration	Effectif	Pourcentage
Voie orale	61	96,83
Voie cutanée	1	1,59
Voie orale + cutanée	1	1,59
Total	63	100,00

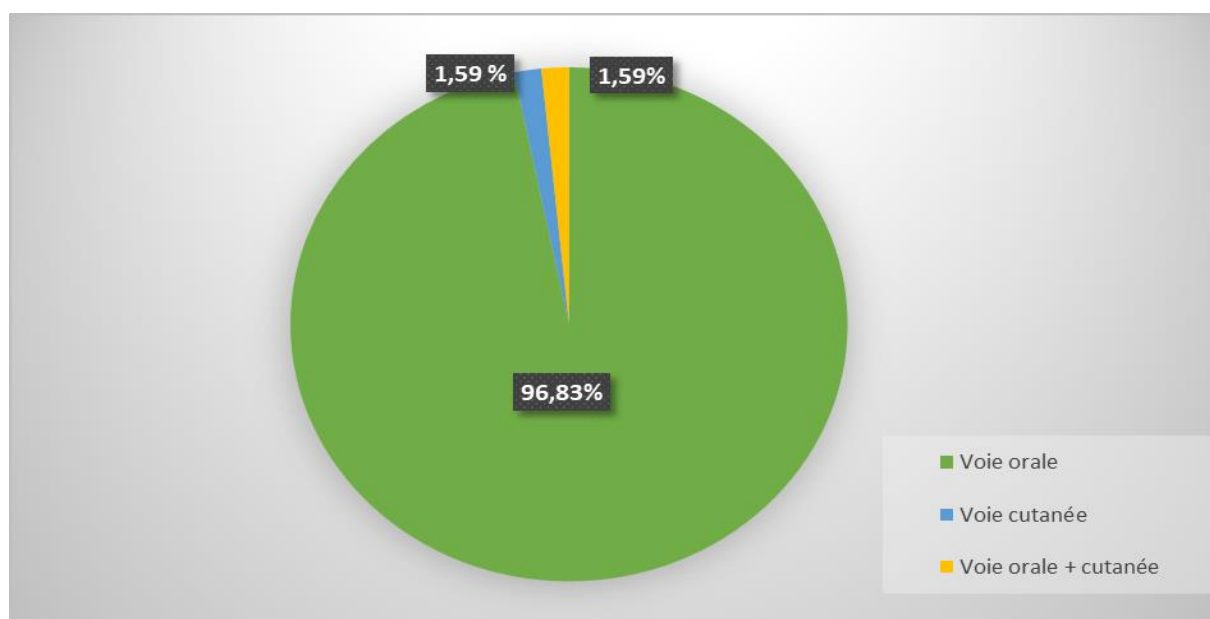


Figure 28: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon la voie d'administration (CAPM : 2011-2018).

IV.4.4. Partie de la plante utilisée

Différentes parties des plantes ont été utilisées, citons comme exemple : les graines, les feuilles et les racines. 33,33% des cas ont déclaré avoir utilisé la partie racine seulement. La combinaison entre racines et graines occupe 25,40% des cas. Il y a également une utilisation relativement importante des graines, qui représentent 11,11% des cas. Pour 12,70% des patients, on ne connaît pas les parties des plantes incriminées (Tableau 15 et figure 31).

Tableau 15: Répartition des cas selon la partie de la plante utilisée (CAPM 2011-2018).

Partie de plante utilisée	Nombre des cas	Pourcentage %
Racine	21	33,33
Graine	7	11,11
Feuille	1	1,59
Graine + Racine	16	25,40
Graine + Gousse	2	3,17
Racine + Feuille	4	6,35
Racine + Graine + Feuille	2	3,17
Plante entière	2	3,17
Inconnu	8	12,70
Total	63	100

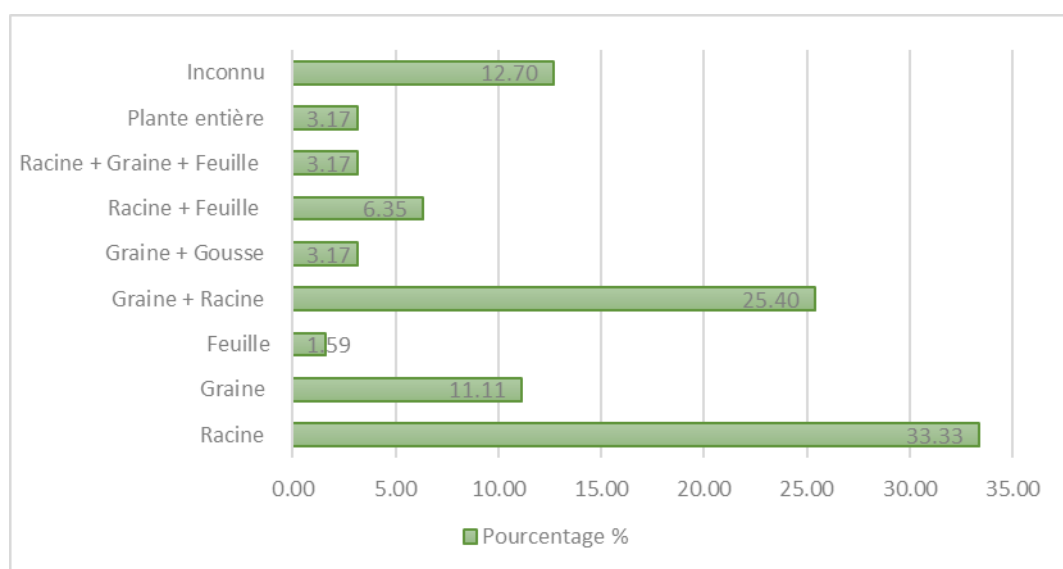


Figure 29: Répartition des cas de néphrotoxicité selon la partie de la plante utilisée (CAPM 2011-2018).

IV.4.5. Dose d'administration

La dose d'administration n'a pas été contrôlée pour l'ensemble des cas déclarés. Elle est exprimée soit en termes de cuillère à café (càc) ou bien en termes de nombre de verres consommés quotidiennement. Par exemple, 19% des cas ont consommé des doses équivalentes à 1 càc*2 / jour. Pour certains patients (environ 5%), la dose pouvait atteindre jusqu'à 2 càc* 2/ jour. Pour les préparations à base des mixtures de plantes (produits de la marque Hachimi à titre d'exemple), les patients (environ 7%) ont contrôlé leurs consommations en utilisant des verres dont le volume est inconnu.

IV.4.6. Durée de traitement

La durée d'exposition aux PM est très variable. Dans la majorité des cas, l'exposition est subchronique ou chronique. La durée de traitement généralement varie entre 1 mois (23% des cas) et 1 an (3% des cas). Quelques expositions subaiguës (<1 mois) ont été également recensés mais avec un taux moins élevé, estimé à 15%.

IV.4.7. Forme d'administration

Concernant le type d'usage, environ 33% des patients ont déclaré avoir consommé ces plantes à l'état naturel. Le miel est utilisé pour mélanger ces préparations. Il y a également d'autres mélanges de plantes de nature inconnus qui ont été consommés par les patients. Ils ont été procurés chez des herboristes et des tradipraticiens (produits de la marque Hachimi et Msakhen). Ces mélanges sont responsables de 7% des cas de néphrotoxicité notifiés au centre. L'infusion, la décoction et le cataplasme, figurent parmi les formes d'utilisation recensées, mais avec des taux très faibles (2% chacune).

IV.5. Variables en rapport avec l'intoxication

IV.5.1. Répartition selon les signes cliniques de la néphrotoxicité

Les PM sont responsables de plusieurs types de manifestations cliniques. La Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) constitue la lésion rénale la plus fréquente chez les patients, avec un taux approximatif de 83% des cas notifiés. Les autres types de lésions occupent des taux minimes, qui ne dépassent pas 5% chacun (Tableau 16 et figure 32).

Tableau 16: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les signes cliniques (CAPM 2011-2018).

Manifestations cliniques	Effectif	Pourcentage
Colique néphrétique	1	1,59
Insuffisance rénale aigue	1	1,59
Néphrite tubulo-interstitielle	52	82,54
Néphrite tubulointerstitielle + Douleur rénale	2	3,17
Néphrotoxicité	3	4,76
Œdème des jambes + syndrome néphrotique	1	1,59
Polyurie	2	3,17
Syndrome néphrotique + Hypoalbuminémie	1	1,59
Total	63	100

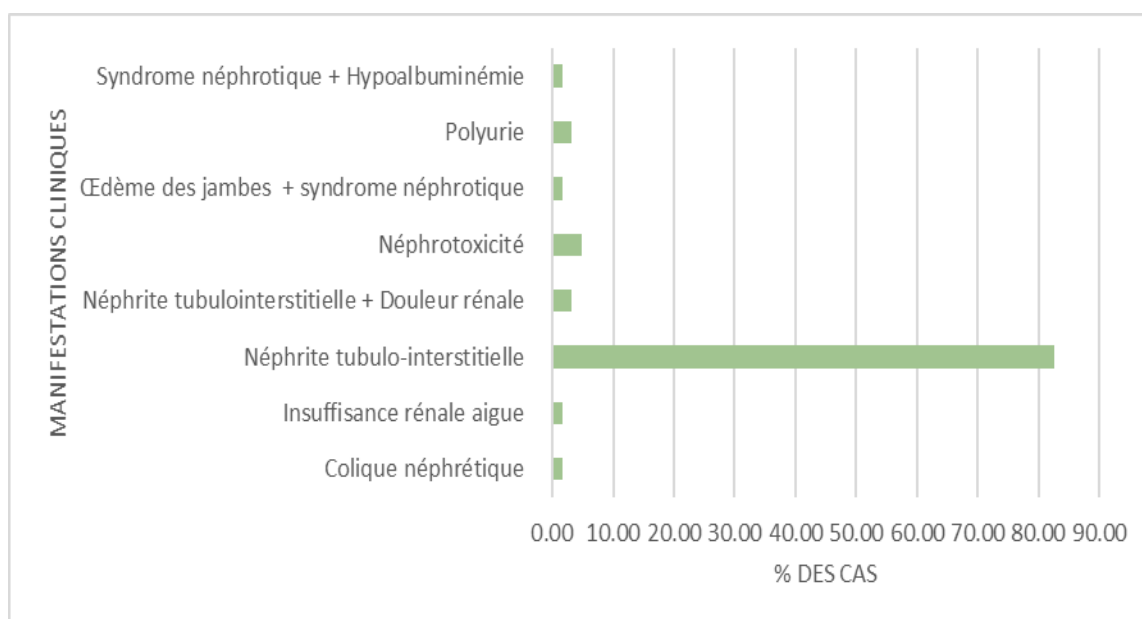


Figure 30: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon les manifestations cliniques (CAPM 2011- 2018).

IV.5.2. Evolution de l'intoxication

L'évolution de l'intoxication est mentionnée seulement pour 78% des cas notifiés au centre. 32% des cas ont subi une évolution favorable, tandis que 46% n'ont pas été guéris. L'évolution n'a pas été communiqué pour les 22% qui reste (Tableau 17 et figure 33).

Tableau 17: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon l'évolution de l'intoxication (CAPM : 2011-2018).

Evolution	Effectif	Pourcentage %
Non guéri	29	46,03
Favorable	20	31,75
Inconnu	14	22,22
Total	63	100

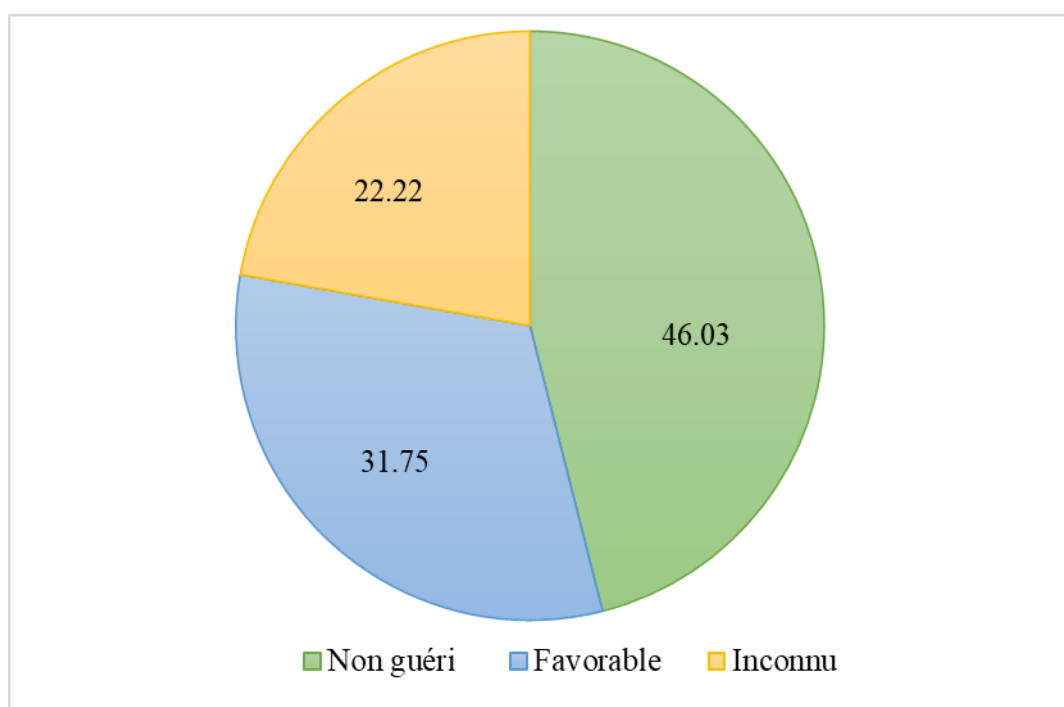


Figure 31: Répartition des cas de néphrotoxicité par les plantes selon l'évolution de l'intoxication (CAPM : 2011-2018).

V. Discussion

Les PM comportent de nombreuses substances chimiques qui peuvent induire des effets néfastes sur le rein, qui sont le plus souvent sous-estimés. A travers la littérature, on constate que c'est un problème auquel plusieurs pays sont confrontés, surtout dans les pays en voie de développement notamment en Asie et en Afrique où cet usage a été associés à 35% des cas d'insuffisances rénales avec un taux de mortalité allant de 24% à 75%. Au Maroc la consommation des PM est loin d'être négligeable. Il est estimé qu'environ 77,8% des patients consultent des herboristes à la recherche des PM pour traiter les différentes maladies [11] [87].

Le présent travail est une analyse détaillée des cas de néphrotoxicité déclarés au CAPM entre 2011 et 2018. Le centre a recensé durant cette période 1758 cas d'intoxications par les plantes et les produits de la pharmacopée traditionnelles (PPPT). Le nombre des cas de néphrotoxicité durant cette période est de 63, ce qui correspond à un taux de 3,58 % par-rapport au chiffre total d'intoxication par les plantes.

Le nombre des cas de néphrotoxicité déclaré chaque année entre 2011 et 2018 varie très fortement avec deux pics importants en 2015 et 2018. Dans chacune de ces deux années, environ 30 cas ont été déclaré. Cette augmentation particulière est probablement liée à des études spécifiques réalisées au cours de ces deux années, qui portent sur le dépistage des cas de néphrotoxicité par les plantes. Cette hypothèse est consolidée par le fait que la majorité des déclarations (environ 89%) ont été faites dans la région de Rabat-Salé-Kénitra. La plupart de ces notifications entrent probablement dans le cadre d'une étude et n'ont pas des déclarations spontanées.

Le taux de néphrotoxicité par les plantes est beaucoup plus élevé dans les périodes du printemps et automne avec des taux successifs de 35% et 32%. La période de l'intoxication par les plantes est souvent étudiée en raison des variations de la composition chimique de ces derniers qui peuvent être qualitatives (des principes actifs qui apparaissent ou disparaître) ou quantitatives (la quantité de principes actifs peut passer à un maximum puis diminuer rapidement). En analysant les tendances saisonnières des intoxications par les plantes, les professionnels de la santé peuvent identifier les plantes les plus souvent impliquées dans ces cas ainsi que les périodes de l'année où ils sont les plus fréquents. Ces informations peuvent aider à élaborer des stratégies de prévention plus efficaces.

Les femmes sont le sexe dominant dans les cas de néphrotoxicité déclarés au centre, avec un taux de 54% (sex-ratio H/F égale à 0.88). Ceci concorde bien avec d'autres études à l'échelle nationale et internationale, cela peut être expliqué par la transmission orale des pratiques traditionnelles des mères aux filles. En plus les femmes sont plus responsables de la dissémination des pratiques traditionnelles et elles ont une bonne connaissance en terme de phytothérapie [87].

La classe d'âge la plus touchée est celle des adultes, avec un pourcentage de 68% des cas notifiés au CAPM. L'usage des plantes chez cette catégorie se fait généralement de manière volontaire. Les atteintes chez la classe d'âge « enfant » occupe la deuxième position. Chez cette classe d'âge on peut dire que l'usage des plantes ne s'effectue pas par leurs propres choix mais ce sont les parents qui sont responsables de l'intoxication, et donc elle n'est pas volontaire.

Les atteintes chez la classe d'âge « sujet âgées » occupent la troisième position avec un taux de 8% des cas déclarés au centre. Ce taux minime peut être expliqué par le fait que chez ces personnes, il y a la susceptibilité d'avoir plusieurs facteurs néphrotoxiques en même temps (médicaments, plantes...) ayant des mécanismes d'altération presque identiques. L'âge chez cette catégorie de personnes est aussi un facteur qui peut favoriser l'atteinte rénale. Avec le temps, le corps humain subit des modifications de nature physiologiques, à savoir une diminution du flux sanguin, une diminution de la filtration glomérulaire, ainsi qu'une décroissance de la cinétique d'élimination. Une atteinte rénale ayant comme origine la consommation des plantes ne sera pas reconnue facilement si le patient ne précise pas l'information lors de l'interrogatoire.

Les résultats obtenus concorde bien avec ceux de la revue toxicologique du CAPM qui porte sur l'étude rétrospective des cas d'intoxications par les plantes de l'année entre 1998 et 2008. Dans cette étude, les adultes ont été également les plus touchées par ce type d'intoxication, tandis que les intoxications chez l'enfant étaient moins fréquentes. Les résultats ne concordent pas avec les données internationales qui montrent un taux d'intoxication chez les enfants beaucoup plus importants et qu'elles sont essentiellement accidentelles [8].

L'usage des PM était surtout pour le traitement de la pathologie tumorale sous ses différentes formes avec un taux de 44% des utilisateurs. Ce taux a été très proche de celui trouvé par l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat dans le cadre d'une étude de prévalence des effets indésirables liés à l'utilisation des PM. Entre le 1er janvier et le 30 avril 2011, ce travail a recensé 1234 patients, dont 35% utilisent des PM pour soigner des pathologies tumorales. Un pourcentage similaire de la nôtre a été également obtenu dans le cadre d'une étude sur l'usage des PM chez des patients atteints de cancer dans le centre régional d'oncologie de Beni Mellal et qui est estimé à 37,5% [86] [88].

A l'échelle européenne, il y a également une importante utilisation des PM pour traiter des pathologies tumorales. Dans une étude réalisée en 2005 auprès de 956 patients atteints de cancer dans 14 pays européens, il a été montré que 35,9% des patients ont utilisé une ou plusieurs médecines alternatives (ou complémentaires) dont les PM étaient les plus utilisées avec l'homéopathie. En Inde par exemple ce pourcentage est encore plus élevé, il est estimé à environ 60% [89].

En termes de plantes impliquées dans la néphrotoxicité, *Aristolochia longa* L. est la plus incriminée avec un taux approximatif de 72% des cas déclarés. La consommation de cette plante se fait de manière unique ou sous forme de mélange avec d'autres plantes. Dans une enquête ethnopharmacologique des PM utilisées dans le traitement de cancer dans la région de Casablanca, il a été montré que la famille des plantes des Aristolochiacées est la plus utilisée par la population locale. L'enquête a révélé également que cette famille de plantes est vendue également dans d'autres villes marocaines par des guérisseurs traditionnels pour des intérêts thérapeutiques [90]. Cette plante a été mentionnée également dans une étude de l'incidence de la néphrotoxicité associée à l'usage des PM dans le service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Fès, mais avec un pourcentage moins important, estimée à 11%. Les auteurs de cette enquête ont trouvé que la plante *Herniaria hirsuta* L. était la plus utilisée dans cette région, avec 16% des cas, vue qu'elle est connue pour son pouvoir diurétique ou pour le traitement des calculs rénaux [91].

La base de données révèle aussi deux autres espèces de plantes mentionnées à plusieurs reprises. Il s'agit de *Nigella sativa* L. et *Trigonella foenum graecum* L. avec des taux respectifs de 32% et 21%. La plante *Nigella sativa* L. est utilisée surtout en combinaison avec d'autres PM. L'utilisation fréquente de cette plante peut s'expliquer par son efficacité à combattre certains types de cancer comme le cancer du pancréas, l'un des cancers les plus difficiles à traiter. Ceci a été confirmé par des chercheurs du Kimmel Cancer à Jefferson, Philadelphie qui ont pu montrer que la thymoquinone qui est l'un des composants de l'huile des graines de la nigelle bloque la croissance et tue les cellules du cancer du pancréas en augmentant le processus de mort cellulaire programmé [92]. La plante *Trigonella foenum graecum* L. fait partie de la famille des fabacées, qui comporte un bon nombre d'espèces renfermant des composantes chimiques comme les flavonoïdes, les vitamines A, E et C. Ces derniers possèdent des propriétés antioxydantes permettant un piégeage des radicaux libres. Les antioxydants constituent des agents chimio-préventives à l'égard de certains types de cancers en particulier le colon, le sein et la vésicule biliaire. Il a été prouvé dans plusieurs études que les extraits et les composés du fenugrec ciblent au moins cinq caractéristiques du cancer notamment, la prolifération, l'inflammation, l'angiogenèse, l'invasion et les métastases [86] [93].

Les trois plantes citées précédemment sont parmi les plantes les plus utilisées par les patients atteints de cancer dans les pays d'Afrique du Nord principalement le Maroc [90].

On ne peut pas nier que les PM disposent de composés phytochimiques à savoir des flavonoïdes, des terpénoides, des acides phénoliques et des alcaloïdes qui constituent la source d'une majeure partie des médicaments anticancéreux. Cependant l'utilisation de ces plantes comporte des dangers potentiels et peut causer des effets toxiques ainsi que des interactions avec les médicaments conventionnels [94].

Dans la plupart des cas examinés dans notre travail, la dose et la durée d'utilisation des PM qui sont des paramètres pour un usage sécuritaire de ces derniers n'ont pas été maîtrisées. Les patients déclarent souvent avoir mesuré la quantité de plantes à prendre avec des cuillères à café ou en verre, ce qui peut entraîner des effets indésirables et toxiques. Il est connu que l'utilisation excessive ou incorrecte de doses peut rendre une plante médicinale toxique.

L'exploration des données du CAPM nous a permis de distinguer entre deux types d'usage des plantes, sous forme unique (32%) et sous forme de mixture (68%). Cette dernière est composée de plantes de nature souvent indéterminée, telle que les produits de la marque Hachimi et Msakhen. Ces préparations sont fabriquées et conseillées par des tradipraticiens qui se font passer pour des médecins herboristes en prodiguant des traitements dont les effets thérapeutiques n'ont jamais été reconnus par les instances scientifiques et médicales à l'échelle nationale et internationale. On trouve même des chaînes radiophoniques qui participent à cet acte en faisant intervenir des phytothérapeutes et des tradipraticiens dans leurs émissions, ce qui met en danger la santé des citoyens. Le CAPM a déjà pris des actions en s'adressant à la Haute autorité de la communication audiovisuelle (HACA) afin de mettre fin à ces émissions et ainsi sensibiliser le public aux dangers d'un usage anarchique des plantes.

Concernant les types de lésions provoquées par les PM au niveau du rein, on retrouve en première place la NTI, avec un pourcentage de 83%. La NTI a été déjà signalé parmi les principaux effets secondaires liés à l'usage des PM chez les patients hospitalisés à l'INO Rabat, mais avec un taux moins important comparé au nôtre (15,7%). Un seul cas d'insuffisance rénale a été recensé dans le cadre de notre travail. Cependant à l'échelle du continent africain, il y a plusieurs travaux qui mentionne l'insuffisance rénale comme l'une des lésions les plus fréquentes chez les personnes utilisant des remèdes à base de plantes, avec un taux de 35%. Ces mêmes travaux considèrent que ce chiffre ne reflète probablement pas la réalité, et qu'il doit normalement être plus élevé en raison de l'importance de la médecine traditionnelle dans la culture africaine [86] [95].

Le mode d'utilisation des plantes le plus fréquent chez les patients est celui de l'utilisation à l'état naturel mélangé avec du miel (33%). On suppose que l'association du miel a pour intérêt une prise beaucoup plus tolérable sur le plan du goût et ainsi que pour ses vertus thérapeutiques à savoir son action antioxydante, anti-inflammatoire, antitumorale, antimicrobienne et stimulateur de l'immunité. Le même mode d'usage des PM a été observé chez les patients de l'INO mais avec un taux beaucoup plus important (76,5%). Généralement l'utilisation des plantes en nature constitue le moyen le plus simple et le plus ancien. Ce mode

d'utilisation des PM est mentionné dans une étude sur les remèdes à base de PM utilisés dans la région de Casablanca. 50% des espèces citées dans ce travail, dont *Aquilaria malaccensis*, *Aristolochia baetica*, *Aristolochia paucinervis* et *Bryonia dioica*, sont mélangé avec du miel (ou du beurre salé) après avoir été finement broyées et séchées à température ambiante. Dans l'enquête réalisée au niveau du CHU de Fès, c'est plutôt la décoction et l'infusion qui constituent les deux modes de préparations des PM les plus utilisés avec des taux successifs de 36,40% et 21,80%. L'usage à l'état naturel et la macération représentent uniquement un taux de 9,1%. On peut dire que les formes d'usage des PM sont nombreuses et donc le choix d'un mode de préparation dépend généralement des habitudes des guérisseurs prescripteurs et les voies d'administration justifiées par le malade [86][90].

Concernant la partie de la plante la plus utilisée, c'est la racine qui a le taux le plus élevé de consommation dans notre étude, soit 33,33%. Toutefois, selon l'étude menée à l'INO, les feuilles étaient les parties les plus utilisées par les patients, avec un taux de 20%. On retrouve également dans la littérature que les feuilles constituent les parties les plus consommées dans les PM, en raison de leurs rôles photosynthétiques et donc sont plus riches en métabolites secondaires. Les feuilles sont également plus accessibles à récupérer comparer aux autres parties des plantes, telles que les racines. De manière générale, la localisation du principe actif recherché chez la plante va orienter la partie qui sera collectée [94].

L'évolution de l'état des patients est favorable dans 32% des cas, mais pour 46% était non favorable, donc il se peut que l'atteinte rénale dans ces cas soit irréversible. De ce fait les effets indésirables dus aux PM doivent stimuler la vigilance puisque la majorité des gens ne connaissent pas les effets secondaires des PM ni quand et comment ils peuvent les utiliser en toute sécurité.

Le nombre des cas de néphrotoxicité par les plantes inventoriées par le CAPM entre 2011 et 2018 est un nombre qui ne reflète pas la réalité (seulement 63). Comme il a été mentionné au début de la discussion, une grande partie des cas notifiés au centre ont été probablement obtenu dans le cadre d'études spécifiques, et non pas des déclarations spontanées. La concentration des cas dans la région de Rabat-Salé-Kénitra sur les deux années 2015 et 2018 a tendance à confirmer cette hypothèse. Par exemple, la base de données

mentionne 1 seul cas dans la région de Casablanca-Settat, alors que cette dernière contient une population très importante, supérieure à celle de Rabat-Salé-Kénitra. Il est également anormal d'avoir zéro déclaration dans les trois régions du Sud. S'ajoute à cela des études qui ont été faites dans certaines régions, mais non communiquées au service du CAPM. Par exemple, environ 18 cas (sur 600) de néphrotoxicité dues aux PM ont été recensées dans le service de néphrologie à l'hôpital Hassan II de Fès dans le cadre d'une enquête réalisée entre Aout 2015 et Février 2016 [85].

Donc, il est nécessaire de sensibiliser davantage, non seulement la population, mais également les professionnels de la santé à l'importance de signaler tout type d'intoxication au service du CAPM. La digitalisation des services de santé au Maroc pourra peut-être améliorer le travail du CAPM. Les professionnels de santé se chargent de signaler ces intoxications dans le dossier du digital du patient, et le CAPM peut récolter ces informations à partir de ces bases de données et entamer des études spécifiques pour chaque type d'intoxication.

VI. Monographies des plantes incriminées dans la néphrotoxicité selon la base des données de CAPM

VI.1. *Allium sativum* L.

- Nom vernaculaire Marocain : tum, tuma
- Nom Français : Ail
- Nom Anglais : Garlic
- Famille : Liliacées
- Parties utilisées : Bulbe



Figure 32: *Allium sativum* L.

VI.1.1. Description botanique et répartition

L'ail est cultivé partout au Maghreb ainsi que d'autres espèces avoisinantes (ciboulette : *A. schoenoprasum* L. ou la ciboule *A. fistulosum* L.) qui sont utilisées comme l'ail. C'est une plante herbacée vivace par un bulbe (tête de l'ail) formé de plusieurs caïeux (appelées gousses de l'ail) à tiges cylindriques pouvant atteindre 50 cm de hauteur, à feuilles linéaires et engainantes. Les fleurs sont petites blanches ou bien rougeâtres regroupées en ombelles globuleuses à l'extrémité des tiges [59].

VI.1.2. Composition chimique

L'ail contient un acide soufré l'alliine (ou sulfoxyde d'allylcystéine) qui sous l'action d'une enzyme (alliinase) agit lorsque les tissus sont broyés et engendre l'allicine. Cette dernière s'oxyde en présence de l'air et donne le disulfure de diallyle. L'ail comporte également des fructosanes et des sucres, des prostaglandines, des oligo-éléments (manganèse, cuivre, zinc, sélénium, aluminium) et des vitamines A, B, C, PP [59].

VI.1.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

L'ail a de nombreuses propriétés bénéfiques pour la santé, telles que des propriétés antifongiques, antibactériennes, hypolipémiantes, hypocholestérolémiantes, antihypertensives, fluidifiantes des sécrétions bronchiques, vermifuges, hypoglycémiantes, et antiagrégants plaquettaires et fibrinolytiques. De ce fait la plante est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les hémorroïdes, les troubles de la ménopause, les infections gastro-intestinales, les parasites intestinaux, les bronchites, les grippes, le diabète gras, et plus encore. En usage local, l'ail peut être utilisé pour traiter les plaies infectées, les piqûres d'insectes, les otites, les mycoses, la teigne, la gale, les cors et les durillons [59].

VI.1.4. Toxicité

Le disulfure de diallyle et l'allicine ont été identifiés en tant que des substances allergènes qui peuvent être à l'origine des dermatites de contact qui survient généralement chez les personnes sensibles à l'ail. Dans la littérature on rapporte le cas d'un enfant qui a développé des brûlures cutanées d'épaisseurs partielles suite à l'application d'un pansement à l'ail et à la vaseline [96].

Les études qui évaluent le profil de néphrotoxicité de la plante chez l'être humain sont limités. Par contre chez l'espèce animale, l'utilisation à faible dose peut avoir un effet protecteur, tandis que des doses plus élevées peuvent causer des dommages cellulaires et des effets néphrotoxiques importants [57] [97].

VI.2. *Aristolochia longa* L.

- Non vernaculaire Marocain : Berezttem (Arabe)
- Nom Français : Aristoloche, Poison de terre, Sarrasine
- Nom Anglais : Aristolochia
- Famille : Aristolochiacée
- Partie utilisée : Racines



Figure 33: *Aristolochia longa* L

VI.2.1. Description botanique et répartition

Les aristoloches sont des plantes vivaces de la famille des Aristolochiacées, souvent grimpantes à racine tubéreuse pour de nombreuses espèces (il existerait près de 500 espèces). Elles sont surtout tropicales, bien que plusieurs de leurs représentants vivent dans les zones tempérées. Elles se présentent la plupart du temps sous forme de lianes ligneuses. Leur taille peut varier d'une espèce à une autre allant de quelques centimètres à plusieurs mètres de haut. Les feuilles sont le plus souvent alternées, simples, entières, et les fleurs poussent latéralement à l'aisselle des feuilles. Les fruits sont des capsules [98].

VI.2.2. Composition chimique

Les espèces du genre *Aristolochia* sont productrices de composés aromatiques, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des acides aristolochiques (AA) et leurs sels de Na^+ . Les AA sont considérés comme fortement toxiques, ainsi aucune dose sans effet toxique n'a pu être déterminée [99]. Les AA ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_7$) sont des acides carboxyliques nitro-phénanthrènes qui appartiennent au groupe d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Le groupe nitré possède une activité alkylante qui permet de se lier aux macromolécules biologiques. Les acides les plus connus sont l'AA-I (8-méthoxy-6-nitrophenanthro-(3,4-d) -1,3-dioxolo-5-carboxylique) et l'AA-II (6-nitrophenanthro-(3,4-d)1,3-dioxolo-5-carboxylique). Les AA-I et AA-II sont difficiles à séparer en raison de leur extrême similitude de structure et de leurs activités médicinales identiques [100].

VI.2.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

Diverses espèces du genre *Aristolochia* sont connues par leurs vertus thérapeutiques : anti-inflammatoires, analgésiques, anticancéreuses et dans les maladies infectieuses. Au Maroc certains herboristes conseillent l'aristoloche contre les affections intestinales, dans le traitement de palpitations de l'aorte « *boumezoui* », de maladies cutanées, comme antidote lors des morsures des serpents ou pour provoquer des avortements chez les femmes. L'usage le plus répandu est son utilisation comme traitement du cancer. Ces usages ne sont fondés sur aucune preuve scientifique [8] [98].

VI.2.4. Toxicité

La plante *Aristolochia longa* L. est toxique à cause de la présence de l'acide aristolochique concentré dans sa racine. Cet acide est néphrotoxique mutagène et cancérigène, causant une néphrite tubulointerstitielle, une fibrose et une atrophie tubulaire sévères pouvant conduire à une insuffisance rénale terminale fréquemment compliquée d'un cancer des voies urinaires [100].

Des experts du Circ (Centre international de recherche sur le cancer) ont publié en 2002 une évaluation des risques cancérigènes pour l'Homme liés à certaines PM dont font partie des espèces du genre *Aristolochia*. Cette dernière était à l'origine des tumeurs du bassinet rénal, de l'uretère et de la vessie [98].

VI.3. *Berberis hispanica* Boiss.

- Nom vernaculaire Marocain : âghrîs, îzîrki
- Nom Français : Epine-vinette
- Nom Anglais : Barberry
- Famille : Berbéridacées
- Partie utilisée : L'écorce de la racine



Figure 34: *Berberis hispanica* Boiss.

VI.3.1. Description botanique et répartition

C'est un arbrisseau épineux de 1.5 à 3m de hauteur, qui présente des rameaux à tiges d'abord vertes puis rouge foncé, puis les racines qui sont ligneuses jaunes. Les feuilles sont de 2 types dont les unes sont petites et ovales à bords dentelés et les autres transformés en épines. Les fleurs jaunes disposées en grappes corymbiformes, portés par de courts rameaux latéraux apparaissent en mai. Le fruit est une baie rouge orangé, oblongue surmonté du stigmate qui persiste en forme de disque et qui contient 2 graines. Au Maghreb l'épine vignette de

l'Espagne est courante dans les rocaïlles des hautes montagnes où elle fait partie de la végétation xérophytique, ainsi on la trouve cultivée dans les jardins en tant que plante ornementale [59].

VI.3.2. Composition chimique

L'épine vinette est une plante qui contient une variété d'alcaloïdes, y compris la berbérine qui est considéré comme le principal alcaloïde. Les autres alcaloïdes tels que la berbérubine, la columbamine, la palmatine, la jatrorrhizine, la magnoflorine, la berbamine, l'oxyacanthine et l'isotétrandine, sont également présents dans la plante [59].

VI.3.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

L'épine vignette présente des propriétés apéritives, stimulante des fonctions digestives et antipyrétiques. Elle peut également augmenter le tonus et les contractions de certains organes tels que la vessie, de l'utérus et de la rate. De plus la berbérine a des propriétés cholérétiques, amibicides et anti-inflammatoires, tandis que la berbamine et la magnoflorine agissent comme des toniques veineux, hémostatiques et hypotenseurs. En raison de ses propriétés, l'épine vinette est souvent utilisée dans le traitement des affections hépatiques, des métrorragies et des troubles digestifs.

VI.3.4. Toxicité

Dans la littérature le nombre des études consacrées à l'analyse de la toxicité de l'espèce *Berberis hispanica* sont minimales. En revanche une étude qui a évalué la toxicité orale aiguë et répétée sur 60 jours de l'extrait de la plante *B. hispanica* chez des rats Wistar. Les résultats de l'examen histologique ont montré de sérieuses modifications dans les tissus du foie, des reins et des poumons chez les rates traitées (dose de 400 mg/kg/jour). En ce qui concerne le parenchyme rénal des animaux traités, des lésions histopathologiques graves ont été constaté tel que l'inflammation et la congestion rénale et vasculaire [101].

VI.4. *Cannabis sativa* L.

- Nom vernaculaire Marocain : lkif, hachich, chira, el-qenneb
- Nom Français : Cannabis ou Chanvre indien
- Nom Anglais : Cannabis
- Famille : Cannabinaceae
- Parties utilisées : Les feuilles et les fleurs



Figure 35: *Cannabis sativa* L.

VI.4.1. Description botanique et répartition

Le cannabis est une plante annuelle pouvant atteindre 1 à 2 mètres de haut à odeur forte et poilue. Les feuilles palmatiséquées avec des segments dentés et aigus, les fleurs sont vertes et les fruits sont des akènes ovoïdes. Le cannabis est l'une des drogues les plus répandues sur le marché illicite. Elle est cultivée partout dans le monde et il est de plus en plus en production locale dans de nombreux pays. La production de la résine (haschisch) est importante en Afrique du Nord et dans les pays de l'Asie du Sud-Ouest [37].

VI.4.2. Composition chimique

Près de soixante cannabinoïdes naturels ont été identifiés dans la plante. Ce sont des dérivés phénoliques non azotés du benzopyrane. Les principaux sont le cannabidiol (CBD), le cannabinol (CBN), le Δ^9 -trans-tétrahydrocannabinol (THC), le Δ^8 -trans-tétrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) et les acides Δ^8 et Δ^9 -tétrahydrocannabinoliques. La principale composante psychoactive du cannabis est le tétrahydrocannabinol (THC), un psychodysléptique majeur qui est plus actif sous sa forme lévogyre. À côté des cannabinoïdes, la fumée de cannabis contient de très nombreuses autres substances : monoxyde de carbone, phénols, acroléine, acétaldéhyde, toluène, chlorure de vinyle, crésols, cyanures, acétone, ammoniaque, benzopyrène, benzanthrène, diméthylnitrosamine, méthyléthylnitrosamine...etc., qui représentent une toxicité marquée [37].

VI.4.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

Le cannabis est une plante connue depuis plus de 6000 ans pour ses propriétés médicinales, telles que soulager la douleur, la diarrhée, l'inflammation et les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde. Il peut être consommé de différentes manières, comme fumé directement (marijuana), réduit en petits morceaux (kif), extrait de la résine (haschich) ou mélangé avec du tabac, ou sous forme d'huile (huile de cannabis) qui est un liquide visqueux brun-vert noirâtre qui peut être consommé directement et possède des effets hallucinogènes [37] [96].

VI.4.4. Toxicité

Le cannabis comporte des composants toxiques, notamment le tétrahydrocannabinol, le cannabidiol et le cannabinol, ce qui en fait une plante à la fois toxique et thérapeutique. Des études ont montré que les récepteurs CB1 et CB2, qui sont activés par les ingrédients actifs du cannabis, se trouvent dans de nombreux tissus, y compris les reins. Des études ont également suggéré que la stimulation de ces récepteurs peut être nocive pour la santé des reins [102].

Une étude qui a examiné les effets nocifs du cannabis (marijuana) sur les reins. 30 rats mâles ont été répartis en trois groupes de 10 animaux chacun. Le premier groupe a servi de témoin et a reçu une alimentation standard et de l'eau potable, tandis que le second groupe a

reçu une injection intrapéritonéale de 1 ml de solution de cannabinoïdes à une dose de 5 mg/kg et le troisième groupe à une dose de 10 mg/kg. L'examen histopathologique des reins traités avec du cannabis a montré de nombreuses lésions caractérisées par une nécrose ischémique de l'épithélium tapissant les tubules contournés proximaux, certains glomérules ont montré une dilatation des capsules de Bowman tandis que d'autres ont montré une perte de glomérules [103].

VI.5. *Caralluma europea* L.

- Nom vernaculaire marocain : Daghmous, Zakkum, Tikiwt
- Nom Français : Caralluma
- Nom anglais : Caralluma
- Famille : Euphorbiacées
- Parties utilisées : Toutes les parties de la plante



Figure 36: *Caralluma europea* L.

VI.5.1. Description botanique et répartition

C'est une plante succulente basse et pérenne formant un tapis. Les tiges sont vertes, à quatre angles, plates à concaves et peuvent atteindre 5 à 25 cm de hauteur. Les feuilles sont orbiculaires, brièvement acuminées et sans pétiole. Les fleurs sont en forme d'ombelle, de couleur jaunâtre avec des bandes brunes, rougeâtres ou violacées, et ont un diamètre d'environ 2 cm. Les fleurs produisent une odeur désagréable, considérée comme la pire odeur de toutes les plantes succulentes. La plante est largement répandue dans la région méditerranéenne, en Égypte, en Jordanie, en Espagne, en Libye, en Tunisie, en Algérie et au Maroc. Au Maroc, on la trouve dans l'Anti-Atlas, le Moyen Atlas et le Rif [104].

VI.5.2. Caractéristiques chimiques

L'analyse de la composition des extraits et des huiles essentielles de *C. europea* a permis d'identifier plus de 70 composés représentant trois classes majeures de métabolites secondaires à savoir les terpénoides, les flavonoïdes et les composés phénoliques [104].

VI.5.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

La plante *C. europea* est utilisée en médecine traditionnelle marocaine pour traiter divers troubles, notamment le diabète, la maladie d'Alzheimer, les calculs rénaux, les troubles intestinaux, les infections urogénitales et respiratoires, et le cancer. Les graines, les feuilles et les parties aériennes de la plante sont utilisées pour traiter diverses maladies, y compris les kystes, la toux, l'asthme, les insomnies, les maladies métaboliques et génito-urinaires [104].

VI.5.4. Toxicité

La toxicité est multiviscérale et elle dépend généralement de la partie de la plante utilisée, la dose et le mode de préparation. Les cas d'intoxications rapportés montrent que la plante peut entraîner une variété de symptômes qui peuvent être graves dans certains cas, tels que des irritations digestives, des convulsions, une dermatite de contact, une conjonctivite ou une kératite pouvant aller jusqu'à la cécité, des rhinites et des laryngites [105][106].

Il existe peu d'études sur le potentiel néphrotoxique de *C. europea* chez l'être humain. Une étude a examiné le profil de toxicité de la plante chez des souris en administrant des doses de 2,5 g/kg et de 5 g/kg de l'extrait aqueux de la plante. Les résultats ont montré des augmentations significatives de l'ASAT, de l'ALAT, de la créatinine et de l'urée ainsi que des lésions rénales et hépatiques. Les résultats suggèrent que *C. europea* peut être néphrotoxique et doit être utilisé avec prudence [104].

VI.6. *Euphorbia resinifera* O. Berg.

- Nom vernaculaire Marocain : Zeggoum (Arabe), Tikiwt (berbère)
- Nom Français : Euphorbe du Maroc
- Nom Anglais : African spurge
- Famille : Euphorbiaceae
- Parties utilisées : Toute la plante et plus particulièrement la résine



Figure 37: *Euphorbia resinifera* O. Berg.

VI.6.1. Description botanique et répartition

C'est une espèce endémique du Maroc, qui se trouve dans les régions rocheuses et arides des basses montagnes calcaires. C'est un arbrisseau à feuilles vertes et glauques, qui mesure de 2 à 12 dm, formant des touffes de 0.5 à 2m de diamètre. Il est pluricaule, avec des tiges peu ou pas ramifiées, tétragones ou rarement trigones, à angles obtus, à faces concaves ou plus ou moins plates et des épines stipulaires courtes (2-10 mm) réunies en écusson ovalaire non décurrent [107].

VI.6.2. Composition chimique

Le screening phytochimique de l'extrait aqueux de la plante a révélé la présence de flavonoïdes et de tanins, et l'absence de saponines et d'alcaloïdes [105].

VI.6.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

La résine de *Euphorbia resinifera* est utilisée en médecine traditionnelle pour traiter les rhumatismes, les paralysies, les morsures venimeuses, les douleurs dentaires, l'alopecie, les infections oculaires et pour son effet purgatif. Dans certaines régions, la plante est consommée hachée et cuite pour traiter les refroidissements et certaines femmes l'utilisent pour avorter malgré les dangers. La résine est également utilisée dans le traitement des maladies rénales [107].

VI.6.4. Toxicité

L'*Euphorbia resinifera* est une plante toxique qui peut causer une gastro-entérite, des atteintes oculaires graves, une rhinite, une laryngite, une irritation pulmonaire, des hémorragies bronchiques et des irritations cutanées (rougeur intense, prurit, douleur et vésication profonde). Les symptômes dépendent de la voie d'exposition [107].

L'effet toxique de l'*Euphorbia resinifera* sur les reins chez l'être humain n'a pas été bien documenté, mais une étude chez les rongeurs a montré que l'extrait de la plante peut avoir un effet toxique subchronique et immunomodulateur. Des doses inférieures à 2,5 g/kg de l'extrait aqueux de la plante n'ont pas causé d'altération détectable des tissus rénaux, mais une dose de 5 g/kg a entraîné une augmentation légère des taux d'urée et de créatinine dans le sérum, suggérant un effet toxique possible sur le tissu rénal confirmé par un fort filtrat de lymphocytes inflammatoires interstitiels [108].

VI.7. *Glycyrrhiza glabra* L.

- Nom vernaculaire marocain : arq sùs
- Nom Français : Réglisse
- Nom Anglais : Licorice
- Famille : Fabacées
- Parties utilisées : Racines, rhizomes et stolons, lavés séchés et coupés en fragments de 10 à 15 cm de longueur



Figure 38: *Glycyrrhiza glabra* L.

VI.7.1. Description botanique et répartition

C'est une plante herbacée, vivaces à tiges dressées pouvant atteindre 1,20 m de haut, striées et à rhizomes stolonifères longs et fibreux. Les feuilles sont alternes et composées comprennent 9 à 17 folioles ovales. Quant aux fleurs sont papilionacées de couleur bleus ou lilas qui sont réunies en grappes allongées et dressées. Le fruit est une gousse aplatie de 2 cm de long environ. La racine de réglisse qui constitue la drogue de la plante est caractérisée par une odeur et une saveur particulière. La plante est spontanée en région méditerranéenne et en Asie centrale. La réglisse utilisée localement est importée. Au Maghreb on trouve à l'état sauvage ou subspontanée d'une autre espèce *G. Foetida* Desf. utilisée de la même façon bien qu'elle soit moins douce [59].

VI.7.2. Composition chimique

La réglisse contient une variété de composés chimiques, dont environ 4000 ont été décrits. Les biologiques ne concerne qu'un quart de ces composés. La racine de la plante contient des saponosides triterpéniques, tels que la glycyrrhizine (3 à 5 %) qui sont responsables de ses propriétés antitussives et expectorantes. Elle contient également des flavonoïdes (1 à 1, 5%) des acides hydroxycinnamiques, des coumarines et une huile essentielle [59] [109].

VI.7.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

La réglisse est caractérisée par son pouvoir anti-inflammatoire qui a été démontré expérimentalement en potentialisant l'action des corticoïdes. Elle possède également des propriétés antispasmodiques et antiulcéreuses (par augmentation du mucus gastrique) dues essentiellement aux flavonoïdes d'où son indication dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux, des gastrites, des brûlures d'estomac, des digestions difficiles et des coliques spasmodiques. De plus elle est utilisée traditionnellement comme antitussive, expectorant et adoucissant [59].

VI.7.4. Toxicité

Les intoxications sont le plus souvent involontaires et résultent d'un usage prolongé de racines de réglisse. Les toxines qui sont à l'origine de l'intoxication sont la glycyrrhizine et ses sels de Ca^{++} et de K^+ ainsi que l'acide glycyrrétique dont les effets sont proches de la désoxycorticostérone et de l'aldostérone. Les manifestations cliniques apparaissent généralement après une ingestion chronique d'au moins 2 à 7 g de glycyrrhizine par jour pendant plusieurs mois. Mais également des signes infracliniques lors de la consommation de glycyrrhizine allant de 100 à 200g par jour pendant une semaine.

L'intoxication par la réglisse entraîne un pseudoaldostéronisme primaire qui se manifeste par une hypertension artérielle avec une hypernatrémie, une hypokaliémie pouvant aller jusqu'à 1.9 mmol/L, une activité rénine plasmatique effondré et une hyperaldostéronurie [109].

VI.8. *Lawsonia innermis* L.

- Nom vernaculaire marocain : hennâ
- Nom Français : Henné
- Nom Anglais :
- Famille : Lythracée
- Partie utilisée : Feuilles et fleurs séchées



Figure 39: *Lawsonia innermis* L.

VI.8.1. Description botanique et répartition

C'est un arbuste de 2 à 4 m de haut, très ramifié, épineux, à écorces blanchâtres, à feuilles opposées, simples, entières, elliptiques, de 2 à 3 cm de long sur 1 cm de large. Les fleurs sont petites généralement blanches parfois rosées ou jaunes et très odorantes. Quant au fruit est une capsule sphérique, rouge contenant 4 loges contenant de nombreuses graines. Le henné est une espèce native d'Afrique du Nord et du Sud Est Asiatique [59].

VI.8.2. Composition chimique

Les feuilles de henné contiennent environ 1% de pigments naphtoquinone, tels que la lawsone, qui est le principal pigment produit par l'hydrolyse des glucosides (hennosides) présents dans la plante fraîche. On trouve également des pigments flavoniques (lutéoline et laxanthes), du mannitol, des tannins, un mucilage et de la vitamine K. Les fleurs de henné contiennent de l'huile essentielle qui renferme environ 90% d'ionone [59].

VI.8.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

Le henné présente une action astringente, antidiarrhéique, antihémorragique (propriétés vitamine K), cicatrisante, antihelminthique, antiseptique, antifongique, diurétique et également des propriétés tinctoriales. De ce fait cette plante est indiquée en usage interne pour le traitement des diarrhées et de l'oxyurose. En usage externe on l'emploie dans les soins des petites plaies, des mycoses interdigitalaires, des crevasses des pieds, des ulcères cutanés. Elle est souvent utilisée en cosmétique pour ses propriétés colorantes et tonifiantes pour les cheveux et la peau [59].

VI.8.4. Toxicité

Le henné est reconnu comme peu ou pas toxique surtout lors des applications cutanées. Cependant plusieurs cas de toxicité par ingestion ont été décrites dans la littérature, citons comme exemple le cas d'une femme âgée de 45 ans possédant une colite ulcéreuse contrôlée par médication qui a ingérée environ un litre d'une solution à base de poudre de henné diluée dans l'eau dans un but thérapeutique. Elle a présenté par la suite une sévère diarrhée sanglante, avec des douleurs abdominales.

L'utilisation cutanée du henné peut causer des réactions graves chez les personnes atteintes de déficit de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), telles que l'hémolyse aigue, l'anémie, la réticulocytose et hyperbilirubinémie. Ces atteintes hématologiques surviennent par l'intermédiaire de la lawsone qui possède le même effet que la 1, 4-naphtoquinone métabolite du naphthalène qui est un puissant oxydant des hématies déficientes en G6PD.

Des atteintes rénales avec augmentation du volume rénal, taux plasmatique élevées d'urée et de créatinine ont été démontré expérimentalement chez l'animal par administration de lawsone. Cette augmentation du volume rénale a été aussi démontré chez l'humain [110].

VI.9. Marrubium vulgare L.

- Nom vernaculaire Marocain : merrîwut
- Nom Français : Marrube blanc
- Nom Anglais : White horehound
- Famille : Lamiacées
- Parties utilisées : Feuilles et sommités fleuries, séchées à l'ombre



Figure 40: *Marrubium vulgare* L.

VI.9.1. Description botanique et répartition

C'est une plante largement répandue en Europe, en Afrique du Nord, en Asie occidentale et dans quelques pays d'Amérique Latine. Elle pousse facilement dans les zones incultes et les décombres près des habitations, atteignant une hauteur de 30 à 60 cm. Les tiges sont quadrangulaires et couvertes d'un duvet blanchâtre. Les feuilles sont ovales ou arrondies, de couleur verte cendré et inégalement crénelé. Les fleurs sont petites et blanches groupées en grappes. Quant au fruit est un tétrakène [59] [111].

VI.9.2. Composition chimique

Le marrube comporte entre 1 à 2% d'un principe amer lactonique qui est la marrubiine, des alcools diterpéniques, des tanins, des flavonoïdes, des saponosides, un glucoside, des acides phénols, un mucilage, une huile essentielle, des pectines, des sucres, une résine, des matières grasses, des matières minérales dont le fer et le K^+ [59].

VI.9.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

Le marrube est utilisé en médecine traditionnelle pour ses propriétés expectorantes, fluidifiantes des sécrétions bronchiques et antitussives. Il est également considéré comme ayant des propriétés digestives, hypoglycémiantes, emménagogues et antipyrétiques ainsi qu'une activité anti-inflammatoire. De ce fait la plante est utilisée dans les bronchites, l'asthme, le diabète, les fièvres, les asthénies, les troubles hépatiques, les dysménorrhées et les digestions difficiles [59].

VI.9.4. Toxicité

Le marrube est considéré comme étant potentiellement toxique si consommé en grande quantité. La plante présente une bonne marge de sécurité selon la plupart des études publiées. Il est mentionné dans certains nombres de littératures en tant que potentiellement néphrotoxique, cependant il n'existe aucune preuve scientifique pertinente pour confirmer ces affirmations [112].

VI.10. *Nerium oleander* L.

- Nom vernaculaire marocain : Defla
- Nom Français : Laurier rose
- Nom Anglais : Rose-bay
- Famille : Apocynaceae
- Parties utilisées : Feuilles, racines et fleurs



Figure 41: *Nerium oleander* L.

VI.10.1. Description botanique et répartition

Le laurier rose est un arbuste répandu dans les régions méditerranéennes et dans le sud des Etats- Unis. Les feuilles sont persistantes, coriaces et longues avec de nombreuses nervures fines. Les boutons floraux se transforment en fleurs roses odorantes, regroupés à l'extrémité des rameaux. Le fruit est un fruit sec mince et cylindrique formé de deux parties qui se séparent et s'enroulent en restant reliées à la base. Les graines sont petites et couvertes de poils, formant une aigrette à la partie supérieure. Le laurier rose est souvent cultivé comme plante ornementale pour décorer les jardins et les parcs [113] [114].

VI.10.2. Composition chimique

La plante comporte un grand nombre de métabolites secondaires tels que les cardénolides, les triterpènes, les prégnanes, les flavonoïdes, les coumarines et les dérivés stéroïdiques. Les principes actifs à activité cardiotonique sont l'oléandrine, la nériine et la digitoxigénine. Cette composition chimique fait du laurier rose une plante toxique impliquée dans des accidents graves voire fatales [114].

VI.10.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

Le laurier rose est considéré en tant que plante toxique, mais il est utilisé dans certaines médecines traditionnelles pour ses propriétés abortives, son effet bénéfique dans les maladies congestives du cœur (insuffisance cardiaque), traitement de la lèpre, de la malaria et les maladies vénériennes. Au Maroc les feuilles sont utilisées pour traiter le diabète, pour avorter, pour prévenir la chute des cheveux et pour soigner l'eczéma [114] [115].

VI.10.4. Toxicité

Le laurier rose est plante toxique qui contient des cardénolides, notamment l'oléandrine de structure proche de celle des hétérosides digitaliques. Les cardénolides présentent une toxicité essentiellement cardiaque et vont inhiber par conséquence l'activité des $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATPase}$. La dose toxique est de quelques feuilles ou fleurs et elle fait partie des catégories des plantes dangereuses et sans grand intérêt thérapeutique [115].

Les études sur les effets néphrotoxiques du laurier rose chez l'être humain sont limités. Cependant une étude sur des souris a montré que l'extrait aqueux du laurier rose peut causer une destruction significative du tissu rénale dans la région corticale avec augmentation significative du diamètre des corpuscules rénaux. Il a été également observé des espaces larges remplis de sang entre les tubules rénaux. Les résultats obtenus suggèrent que l'utilisation du laurier rose peut être potentiellement nocive pour les reins [116].

VI.11. *Nigella sativa* L.

- Non vernaculaire Marocain : Sanûj
- Nom Français : Nigelle
- Nom Anglais : Black cumin
- Famille : Renonculacées
- Partie utilisée : Graines ramassées à maturité (de juin à août)



Figure 42: *Nigella sativa* L.

VI.11.1. Description botanique et répartition

C'est une plante annuelle de 10 à 40 cm de haut, avec une racine pivotante et une tige droite et ramifiée. Les feuilles sont alternes et divisées en lanières, tandis que les fleurs sont constituées de 5 sépales pétaloïdes, 5 à 8 pétales plus petits et de nombreuses étamines. Le fruit est un ensemble de follicules qui s'ouvrent par une fente interne au sommet et les graines sont nombreuses, noires et à 3 angles. La nigelle est traditionnellement cultivée dans les pays du Maghreb pour la production des graines [59].

VI.11. 2.Composition chimique

Les graines de la nigelle contiennent environ 20% des glucides, 40% d'une huile grasse qui comporte des acides gras tels que l'acide myristique, stéarique, palmitique et telfairique, 1% d'une huile essentielle qui contient de la thymoquinone, de dihydrothymoquinone, de carvacrol, de terpin-4-énol, et de nigellone (un composé carbonyle), des tanins, des matières albuminoïdes, des gommes, des glucosides, 1,4% de mélanthine qui se décompose en une saponine (la mélanthigénine) et 2 alcaloïdes (nigelline et connigelline) [59].

VI.11.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

Les graines de la nigelle sont utilisées en médecine populaire dans le Moyen- Orient depuis plus de 2000 ans pour traiter diverses maladies. Récemment plusieurs activités biologiques ont été démontrées, notamment une activité antibactérienne, antitumorale, diurétique et hypotensive. Les graines de la nigelle ont également une action vermifuge et sont utilisées à faible dose comme apéritif et stimulant dans les asthénies. En plus de leur usage thérapeutique, les graines de nigelle sont employés en tant que condiment aromatique et elles entrent dans la composition des mélanges d'épices dit *râs al hânut* et *msakhen* [59] [117].

VI.11.4. Toxicité

Les intoxications par la nigelle sont rarement rapportées par la littérature dont la plupart montre qu'elle présente un index thérapeutique élevé et une bonne innocuité. En revanche la plante n'est pas dénuée de toxicité et elle est due à la fois à l'huile essentielle (pouvoir nécrosant) et à la mélanthine [59].

Sur le plan néphrotoxique peu d'études qui montrent cet effet et on trouve plutôt l'effet néphroprotecteur de la nigelle contre les médicaments néphrotoxiques mais ces études ont été réalisés chez les rats et les données médicales chez l'homme sont presque inexistantes.

Dernièrement deux cas d'IRA ont été rapportés dans la littérature après usage de la nigelle : le premier est celui d'une patiente de 62 ans, diabétique et hypertendue, admise pour déséquilibre de diabète et qui a développé une IRA au 6^{ème} jour de son hospitalisation. L'interrogatoire a révélé que la patiente prenait de la nigelle à une dose 2000 à 2500 mg /j dès

le premier jour de son admission. Après arrêt les chiffres de la créatinine ont baissé ce qui a permis d'établir le lien de causalité entre l'IRA et la prise de la nigelle. Le second cas c'était celui d'une femme de 51 ans, aussi diabétique et hypertendue admise pour IRA oligoanurique révélée par un syndrome urémique. L'examen clinique et para cliniques étaient sans particularités et la patiente a bénéficié de deux séances d'hémodialyse. Puis la patiente a mentionné qu'elle prenait de l'huile de nigelle à fortes doses pendant 20 jours [46][118].

VI.12. *Olea europea* L.

- Nom vernaculaire marocain : zitûn, zaytûn
- Nom Français : Olivier
- Nom Anglais : Olive tree
- Famille : Oléacées
- Parties utilisées : Feuilles fraîches ou séchées à l'ombre



Figure 43 : *Olea europea* L.

VI.12.1. Description botanique et répartition

L'olivier est un arbre pouvant atteindre une hauteur de 10 mètres avec un tronc ramifié et une écorce lisse et cendrée. Les feuilles sont opposées, coriaces et persistantes, avec des bords enroulés, vert grisâtre sur le dessus et blanchâtre sur le dessous. Les fleurs sont blanches qui apparaissent en mai à juin, réunis en petits groupes à la base des feuilles. Les fruits sont des drupes ovales qui passent du vert à noir à maturité, contenant un noyau allongé. Deux types de variétés à distinguer : l'une cultivée (var. *sativa*), l'autre sauvage (var. *oleaster*) à des fruits plus petits donnant peu d'huile [59].

VI.12.2. Composition chimique

Les feuilles d'olivier contiennent des séco-iridoides, des flavonoïdes, des tanins, du mannitol, des sucres, des hydrocarbures, des acides gras, des alcools proches des phytostérols, de l'acide oléanolique, une huile essentielle, du carotène, une résine, des sels minéraux et des alcaloïdes. L'huile d'olive est composée de triglycérides d'acides gras, de phytostérols, de chlorophylles et de vitamines A, D et E [59].

VI.12.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

La feuille de l'olivier présente des propriétés hypotensives, vasodilatatrices, et coronodilatatrices, spasmolytiques, diurétiques, hypoglycémiantes et antipyrétiques. L'huile d'olive a des propriétés cholagogues, hypocholestérolémiantes, laxatives et sédatives par usage externe. Les feuilles sont indiquées en décoction dans le traitement de l'hypertension légère, l'athérosclérose, le diabète et en cas de fièvre. L'huile d'olive s'emploie dans les désordres hépatiques, la lithiase biliaire, les constipations et en usage externe dans les brûlures et c'est une excellente huile diététique conseillée dans l'hypercholestérolémie [59].

VI.12.4. Toxicité

Dans la littérature on trouve une étude qui a examiné la toxicité rénale et hépatique chez des rats nourris avec des extraits de feuilles d'olivier pendant 6 semaines. L'analyse histologique du tissu rénal a révélé des altérations des cellules rénales avec des tâches hémorragiques [119].

VI.13. *Petroselinum Sativum* Hoffm.

- Nom vernaculaire marocain : maadnûs
- Nom Français : Persil
- Nom Anglais : Parsley
- Famille : Apiacées
- Parties utilisées : les parties aériennes de la plante fraîche ; la racine de la première année fraîche ou découpée en morceaux puis séchée ; les fruits séchés.



Figure 44: *Petroselinum Sativum* Hoffm.

VI.13.1. Description botanique et répartition

C'est une plante herbacée bisannuelle cultivée couramment au Maghreb. Elle présente une racine conique, une tige finement striée et cannelée, des feuilles vertes et luisantes (var. *latifolium*) qui peuvent être bi- ou tripennatiséquées, des fleurs petites et blanchâtres ou vertes jaunâtres, et des fruits en forme d'œuf allongé composé de 2 akènes. Toute la plante exhale une odeur caractéristique. Deux variétés de persil à distinguer : une variété à segment foliaires amples (var. *latifolium*) et une variété à segments foliaires enroulés (var. *crispum*) et c'est la première variété qui est couramment cultivé au Maghreb [59].

VI.13.2. Composition chimique

Les fruits de persil contiennent une huile essentielle composée principalement de dérivés du phénylpropane (50 à 80% d'apiol), de carbures terpéniques, d'un hétéroside flavonoidiques, de lipides, de protides et des furocoumarines. Quant aux feuilles et aux tiges contiennent également de l'huile essentielle, de l'apiine, des furocoumarines, des vitamines A et C, du mucilage, des sucres et des minéraux [59].

VI.13.3. Propriétés pharmacologiques et emploi

Le persil a des propriétés spasmolytiques, vasodilatatrices et emménagogues en raison de la présence de l'apiol dans l'huile essentielle. Il a également une activité diurétique due à la présence de l'apiine et des propriétés stimulantes et antipyrétiques. En usage local, la plante fraîche est bénéfique pour les ecchymoses et les piqûres d'insectes. Il est indiqué pour les règles douloureuses, les asthénies et les convalescences, ainsi que pour les problèmes de rétention d'eau et d'oligurie [59].

VI.13.4. Toxicité

Dans la littérature la toxicité du persil est limitée, mais une étude a révélé que la variété *P. crispum* peut être hépatotoxique et néphrotoxique à des doses élevées 1000 mg/kg ou plus. Cependant, il n'y a pas de preuves évidentes de toxicité à des doses plus faibles [120].

VI.14. *Trigonella foenum-graecum* L.

- Nom vernaculaire marocaine : helba
- Nom français : Fenugrec
- Nom anglais : Fenugreek
- Famille : Fabacées
- Parties utilisées : les graines



Figure 45: *Trigonella foenum-graecum* L.

VI.14.1. Description botanique et répartition

Le fenugrec est une plante herbacée annuelle qui mesure de 20 à 50 cm de hauteur. Elle a des feuilles alternes composées de trois folioles ovales et dentées et des fleurs solitaires ou groupées par deux, de couleur blanche, jaune pâle ou violette. Le fruit est une gousse contenant 10 à 20 graines d'une couleur jaune fauve à brun clair de 2 à 5 mm de long. La plante est originaire de la Méditerranée orientale et a été utilisée pour ses propriétés médicinales et nutritionnelles depuis l'antiquité par les Grecs et les Arabes. Elle est largement cultivée au Maghreb [59].

VI.14.2. Composition chimique

Les graines de fenugrec contiennent environ 30% des protéines, y compris des protéines riches en lysine, des nucléoprotéines riches en phosphores et en fer, des albumines et des globulines. Elles contiennent également des saponosides stéroïdiques, des glucosides à coumarine, de la trigonelline, du mucilage, une huile grasse, des enzymes, une substance colorante et des composés volatils responsables de l'odeur. Les graines sont également riches en minéraux notamment le chrome [59].

VI.14.3. Composition pharmacologique emploi

La plante est riche en protides et en glucides ce qui est à l'origine d'une valeur alimentaire élevée et possède ainsi des propriétés reconstituantes et fortifiantes. Sa composition en phosphore lui confère la propriété d'un stimulant neuromusculaire. La plante présente aussi une activité hypoglycémiante, antihypertenseur, hypocholestérolémiant, hématopoïétique et galactogène. La trigonelline lui confère des propriétés provitaminiques PP et les galactomananes des propriétés émollientes et anti-inflammatoires. Le fenugrec est utilisé pour traiter les asthénies, la perte d'appétit, l'anémie, l'amaigrissement et certains types de diabète et pour favoriser la montée de lait. En usage externe, il est utilisé pour traiter les furoncles, les plaies, les gerçures, les plaques érysipélateuses, les aphtes et les cheveux fatigués ou sans tonus [59].

VI.14.4. Toxicité

Des effets potentiels du fenugrec, allant de malformations génitales à la mort ont été signalés chez l'homme, le rat, le lapin et le poussin. De plus des résultats obtenus chez le rat, la souris et le lapin ont également montré une toxicité testiculaire et une réduction de la fertilité masculine associée à un stress oxydatif et à des lésions de l'ADN. En outre une action abortive a été associée à une saponine du fenugrec chez la femelle. Il est donc recommandé d'éviter l'utilisation de fenugrec pendant la grossesse [121].

Un rapport de cas décrit chez une femme âgée de 62 ans qui a développé une néphrite tubulointerstitielle aigue (NTI) accompagnée d'une anémie hémolytique auto-immune suite à la consommation pendant trois semaines d'un extrait des graines de Fenugrec. Les paramètres rénaux, hématologiques et hépatiques du patient se sont améliorés après une thérapie par impulsion de stéroïdes et l'arrêt de fenugrec [122]

Recommendations

Les plantes médicinales peuvent avoir des effets bénéfiques pour la santé en raison de leurs substances actives, mais ils peuvent aussi être toxiques en cas d'utilisation prolongée à forte dose ou chez des patients vulnérables.

Voici quelques recommandations à respecter pour un usage sécuritaire des plantes

- ✓ Les PM doivent obéir à des règles strictes de culture, de contrôle et de dispensation. Cela inclut le contrôle de la récolte de plantes dans la nature, le contrôle des méthodes de séchage, de conservation et de broyage, ainsi que le contrôle du ventre et les conditions de stockage ;
- ✓ Etablir des systèmes de surveillance à différents niveaux du secteur de la santé pour évaluer les éventuels effets indésirables. Lors de la mise de ce système, il est préférable de prendre conseils des chercheurs et des tradipraticiens compétents ;
- ✓ Sensibiliser la population sur l'usage irrationnel des plantes que ça soit à travers le médecin traitant, le pharmacien, les herboristes ou mêmes grâce à des compagnes de sensibilisations ;
- ✓ Recenser les herboristes et assurer une formation spécialisée pour attirer l'attention sur le danger de l'usage de certaines plantes ;
- ✓ Etablir une fiche éducative visant à sensibiliser les herboristes sur les effets indésirables et la toxicité potentielle des plantes aussi bien l'usage bénéfique de la phytothérapie ;
- ✓ Favoriser les études et les recherches en matière de PM pour faire avancer les connaissances en ce domaine ;
- ✓ Etablir des essais cliniques afin de définir la marge thérapeutique et toxique des plantes le plus souvent utilisées par la population marocaine ;
- ✓ Réglementer la profession des tradipraticiens et des herboristes ;
- ✓ Impliquer les autorités en effectuant des contrôles qui interdisent toutes vente des plantes toxiques par les herboristes et ainsi le respect des lois qui régissent la vente des plantes aux citoyens ;

- ✓ Le processus de digitalisation des services de santé permet aux professionnels du secteur de signaler rapidement les cas de toxicités associées à la consommation des plantes médicinales. Le CAPM peut alors facilement récupérer ces cas à partir d'une base de données nationale et entreprendre des études spécifiques pour chaque type de toxicité.

Conclusion

La phytothérapie occupe une place très importante dans notre société. Elle est souvent utilisée dans le traitement de diverses maladies, mais une utilisation irrationnelle ou incontrôlée peut entraîner des effets secondaires, voire même une toxicité dans certains cas. Cette toxicité peut toucher plusieurs organes surtout les reins. L'implication des reins dans plusieurs fonctions de l'organisme rend ce type de toxicité grave voire mortelle dans certains cas.

L'objectif de cette thèse était d'évaluer l'importance des cas de néphrotoxicité associés à l'utilisation des plantes médicinales déclarés au CAPM durant la période entre 2011 et 2018, ce qui nous a permis d'avoir une idée globale sur la prévalence des cas de néphrotoxicité et ainsi identifier les plantes à risques afin de prévenir des futures expositions.

La base de données étudiée au cours de ce travail a montré la présence de 63 cas de néphrotoxicité au cours de la période étudiée. La majorité des cas ont été recensés au niveau de la région Rabat-Salé-Kénitra, sur les deux années 2015 et 2018. *Aristolochia longa* L. (Aristolochie- Bereztsem) était la plante la plus incriminée dans ce type de toxicité avec un taux de 76% des cas notifiés. Elle a été prise soit séparément, soit mélangée à d'autres plantes. Au cours de ce travail, il a été montré que l'utilisation des plantes médicinales était principalement destinée au traitement de maladies cancéreuses avec un taux de 44%. La néphrite tubulointerstitielle constituait la lésion rénale la plus fréquente avec un taux de 83%. Pour 46% des cas, l'atteinte rénale était irréversible.

Ceci rappelle que la mise en place d'un système de phytovigilance est cruciale pour surveiller les effets secondaires potentiels des plantes médicinales et garantir un usage sécuritaire et rationnel des plantes. En tant que professionnel de santé nous devons travailler en étroite collaboration avec les herboristes et les praticiens traditionnels pour identifier les risques potentiels et classer les différentes plantes en fonction de leur profil de toxicité. Les patients doivent être informés sur l'importance d'une utilisation responsable et raisonnée de ces plantes. Enfin, il est important que les professionnels de santé soient en contact avec les centres de recherche scientifique afin de mettre à jour leurs connaissances sur les plantes médicinales et les types d'intoxications qu'elles peuvent produire.

Résumés

Résumé

Titre : Néphrotoxicité des plantes médicinales : Données du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM).

Auteur : KHALFAOUI Hasnae.

Rapporteur : Professeur ZAKARIYA Imane.

Mots clés : Rein, Néphrotoxicité, Plantes médicinales, Phytovigilance, Centre Antipoison et de Pharmacovigilance (CAPM).

Le Maroc par sa position biogéographique, sa diversité floristique et sa population qui s'adonnent depuis des siècles à des pratiques traditionnelles le rend un grand consommateur des plantes médicinales. Quoique les plantes médicinales sont bénéfiques pour la santé parce qu'elles contiennent des principes actifs qui sont responsables de leurs effets thérapeutiques, elles ne sont pas dénuées de toxicités qui peuvent toucher plusieurs organes, et plus particulièrement les reins. Le présent travail comporte une recherche bibliographique et une étude analytique rétrospective des cas de néphrotoxicité liés à l'usage des plantes médicinales déclarés au Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) durant la période allant de 2011 à 2018. L'étude vise à déterminer la prévalence, les caractères spatio-temporelles, épidémiologiques et cliniques des cas recensés, ainsi que les espèces de plantes incriminées dans ce type d'intoxication. Durant la période d'étude, soixante-trois cas ont été recensés dans la base de données étudiée. Cette dernière montre que la classe d'âge des adultes est la plus touchée, avec un taux de 68%. Le sexe-ratio (H/F) est de 0,88 avec prédominance du sex féminin avec un taux de 54%. La plante *Aristolochia longa* L. (Aristolochie-Bereztem) est la plus incriminée dans ce type d'intoxication avec un taux de 76% des cas notifiés, consommée seule ou sous forme de mixture. La base de données dévoile également que l'usage des plantes était surtout pour le traitement des maladies cancéreuses avec un taux de 44%. La néphrite tubulointerstitielle constitue la lésion rénale la plus fréquente avec un taux de 83% des cas notifiés. L'évolution était non favorable dans 46% des cas. Ces résultats rappellent la nécessité de surveiller les effets indésirables liés à l'usage des plantes médicinales à travers le système de phytovigilance afin d'assurer un usage rationnel et sécuritaire de cette thérapie.

Abstract

Title: Nephrotoxicity of medicinal plants: data from the Moroccan Center of Poison Control and Pharmacovigilance (CAPM).

Author: KHALFAOUI Hasnae.

Rapporteur: Professor ZAKARIYA Imane.

Key words: Kidney, Nephrotoxicity, Medicinal plants, Phytovigilance, Moroccan Center of Poison Control and Pharmacovigilance (CAMP).

Morocco by its biogeographical position, its floristic diversity and its population which have been engaged for centuries in traditional practices makes it a great consumer of medicinal plants. Although medicinal plants are beneficial for health because they contain active principles which are responsible for their therapeutic effects, they are not without toxicities which can affect several organs, and more particularly the kidneys. The present work includes bibliographic research and a retrospective analytical study of the cases of nephrotoxicity related to the use of medicinal plants reported to the Antipoison and Pharmacovigilance Center of Morocco (CAPM) during the period from 2011 to 2018. The study aims to determine the prevalence, the spatio-temporal, epidemiological and clinical characteristics of the reported cases, as well as the plant species incriminated in this type of intoxication. During the period of study, sixty-three cases were recorded in the database studied. The database shows that the adult age group is the most affected, with a rate of 68%. The sex ratio (M/F) is 0.88 with a predominance of the female sex with a rate of 54%. The plant *Aristolochia longa* L. (*Aristolochia- Bereztem*) is the most incriminated in this type of intoxication with a rate of 76% of notified cases, consumed alone or in the form of mixture. The database also reveals that the use of plants was mainly for the treatment of cancerous diseases with a rate of 44%. Tubulointerstitial nephritis is the most frequent renal lesion with a rate of 83% of notified cases. The evolution was not favourable in 46% of cases. These results remind us of the necessity to monitor adverse effects related to the use of medicinal plants through the phytovigilance system in order to ensure a rational and safe use of this therapy.

ملخص

العنوان: السمية الكلوية للنباتات الطبية: بيانات من مركز مراقبة السموم واليقظة الدوائية في المغرب

المؤلف: خلفاوي حسناء

مدير الأطروحة: الأستاذة زكريا إيمان

الكلمات الأساسية: الكلى، السمية الكلوية، النباتات الطبية، اليقظة النباتية، مركز مراقبة السموم واليقظة الدوائية في المغرب

إن المغرب بموقعه الجغرافي الحيوي، تنوعه الزهري وسكانه الذين يستخدمون الممارسات التقليدية منذ قرون، الشيء الذي يجعله مستهلكًا كبيرًا للنباتات الطبية. على الرغم من أن النباتات الطبية مفيدة للصحة لأنها تحتوي على مكونات فعالة مسؤولة عن آثارها العلاجية، إلا أنها لا تخلو من السموم التي يمكن أن تؤثر على العديد من الأعضاء، وخاصة الكلى. يتضمن هذا العمل بحثًا ببيولوجيا ودراسة تحليلية بأثر رجعي لحالات السمية الكلوية المتعلقة باستخدام النباتات الطبية المُعلن عنها لمركز مكافحة السموم واليقظة الدوائية في المغرب خلال الفترة من 2011 إلى 2018. وتهدف الدراسة إلى تحديد مدى انتشارها الخصائص المكانية والزمانية، الوبائية والسريية للحالات التي تم تحديدها، وكذلك أنواع النباتات المساهمة في هذا النوع من التسمم. خلال فترة الدراسة، تم تحديد 63 حالة في قاعدة البيانات المدروسة. ويظهر هذا الأخير أن فئة البالغين هي الأكثر تضررا بنسبة 68%. كما أن نسبة الجنس (ذ / إناث) هي 0.88 مع غلبة للإناث بنسبة 54%. يعتبر نبات أريستولوشيا لونغا (أريستولوش - برزطم) هو الأكثر شيوعا في هذا النوع من التسمم بنسبة 76% من الحالات المبلغ عنها، سواء كان الاستهلاك بمفرده أو في شكل خليط. كما تكشف قاعدة البيانات أن استخدام النباتات كان بالأساس لعلاج الأمراض السرطانية بنسبة 44%. التهاب الكلية النُبيبي الخلالي هو أكثر الآفات الكلوية شيوعًا بنسبة 83% من الحالات المبلغ عنها. كذلك 46% من حالات التسمم كانت غير قابل للعلاج. تذكرنا هذه النتائج بضرورة مراقبة الآثار الضارة المرتبطة باستخدام النباتات الطبية من خلال نظام التيقظ النباتي من أجل ضمان الاستخدام الرشيد والأمن لهذا العلاج.

Références bibliographiques

- [1] K. Tihboussine, « Interactions plantes médicinales-médicaments : Enquête au niveau du service de médecine interne A à l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V », PhD Thesis, Université Mohammed V De Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, 2020.
- [2] M. Zekkour, « Les risques de la phytothérapie, Monographies des plantes toxiques les plus usuelles au Maroc », Université Mohammed V De Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, 2008.
- [3] M. Akasbi, « LA PRATIQUE DE LA MEDECINE ALTERNATIVE ET COMPLEMENTAIRES CHEZ LES HERBORISTES A LA REGION DE FES », PhD Thesis, Université Mohammed V De Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, 2021.
- [4] D. Bousta et A. Ennabili, « L'Institut national des plantes médicinales et aromatiques au service du développement de la phytothérapie au Maroc », *Phytothérapie*, vol. 9, n° 5, p. 297-303, oct. 2011, doi: 10.1007/s10298-011-0658-x.
- [5] A. A. Zeggwagh, Y. Lahlou, et Y. Bousliman, « Enquete sur les aspects toxicologiques de la phytotherapie utilisee par un herboriste à Fes, Maroc », *Pan Afr Med J*, vol. 14, 2013, doi: 10.11604/pamj.2013.14.125.1746.
- [6] « Toxicovigilance Rapport Général et Spécifique Année 2022 », n° 49, Deuxième trimestre 2021.
- [7] Z. Imane, I. Jihane, A. Amal, S. Souad, et B. Yassir, « Evaluation of the therapeutic and toxicological knowledge of herbalists on the most notified plants in the poison control and pharmacovigilance center of Morocco », *J. Pharmacognosy Phytother.*, vol. 10, n° 8, p. 126-132, août 2018, doi: 10.5897/JPP2018.0507.
- [8] « INTOXICATION AUX PLANTES Définition Classification », *Toxicologie Maroc*, n° 5, p. 16, me trimestre 2010.
- [9] F. Flesch et E. Krencker, « Intoxications par les végétaux », *EMC - Médecine d'urgence*, vol. 2, p. 1-14, janv. 2007, doi: 10.1016/S1959-5182(07)73283-X.

- [10] O. Guitouni *et al.*, « Consumption of nephrotoxic plants among chronic hemodialysis patients in the Eastern region of Morocco: A multicentric cross-sectional study », *J Ethnopharmacol*, vol. 288, p. 114972, avr. 2022, doi: 10.1016/j.jep.2022.114972.
- [11] V. A. Luyckx, « Nephrotoxicity of Alternative Medicine Practice », *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol. 19, n° 3, p. 129-141, mai 2012, doi: 10.1053/j.ackd.2012.04.005.
- [12] B. Lacour et J.-P. Belon, *Physiologie humaine*, Elsevier Masson. 2016.
- [13] B. Lacour, « Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2013, n° 451, p. 25-37, avr. 2013, doi: 10.1016/S1773-035X(13)71993-2.
- [14] A. Gougoux, *Physiologie des reins et des liquides corporels*. Sainte-Foy, Québec: Éditions MultiMondes, 2005. Consulté le: 8 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://archive.org/details/physiologiedesre0000goug>
- [15] « 46 IRA residanat corrige2020.pdf ». Consulté le: 30 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/46%20IRA%20residanat%20corrige2020.pdf>
- [16] B. Moulin et M.-N. Peraldi, *Éléments de physiologie rénale*, 8e éd. Paris: Ellipses, 2018.
- [17] N. Lameire, « La physiologie rénale et son implication dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë », in *L'insuffisance rénale aiguë*, L. Jacob, Éd. Paris: Springer Paris, 2007, p. 49-66. doi: 10.1007/978-2-287-71152-7_3.
- [18] S. L. Brunner, B. Bare, S. Smeltzer, et D. S. Suddarth, *Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4*. Consulté le: 12 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://books.google.com/books/about/Soins_infirmiers_en_m%C3%A9decine_et_chirurg.html?hl=fr&id=AIqXBQV3yvEC

- [19] V. Gueutin, G. Deray, et C. Isnard-Bagnis, « Physiologie rénale », *Bulletin du Cancer*, vol. 99, n° 3, p. 237-249, mars 2012, doi: 10.1684/bdc.2011.1482.
- [20] S. Limat *et al.*, *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier Health Sciences, 2018.
- [21] A. Pearson, S. Gafner, C. V. Rider, M. R. Embry, S. S. Ferguson, et C. A. Mitchell, « Plant vs. kidney: Evaluating nephrotoxicity of botanicals with the latest toxicological tools », *Current Opinion in Toxicology*, vol. 32, p. 100371, déc. 2022, doi: 10.1016/j.cotox.2022.100371.
- [22] « syndrome-de-Fanconi-.pdf ». Consulté le: 25 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.filiereorkid.com/wp-content/uploads/2019/02/syndrome-de-Fanconi-.pdf>
- [23] B. Lacour et Z. Massy, « L'insuffisance rénale aiguë », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2013, n° 451, p. 55-58, avr. 2013, doi: 10.1016/S1773-035X(13)71995-6.
- [24] E. Masson, « Insuffisance rénale chronique ou maladie rénale chronique », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/963232/insuffisance-renale-chronique-ou-maladie-renale-ch> (consulté le 28 septembre 2022).
- [25] W. H. Organization, « Guidelines for the appropriate use of herbal medicines », 1998.
- [26] A. A. Zeggwagh, Y. Lahlou, et Y. Bousliman, « Survey of toxicological aspects of herbal medicine used by a herbalist in Fes, Morocco », *Pan Afr Med J*, vol. 14, p. 125, 2013, doi: 10.11604/pamj.2013.14.125.1746.
- [27] « plantes-medicinales.pdf ». Consulté le: 30 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/plantes-medicinales.pdf>
- [28] « Terminology Page - American Botanical Council ». <https://www.herbalgram.org/resources/terminology-page/> (consulté le 30 septembre 2022).

- [29] I. Fourasté, « Règlement des produits à base de plantes », in *Substances naturelles en Polynésie française : Stratégies de valorisation*, J. Guezennec, C. Moretti, et J.-C. Simon, Éd. Marseille: IRD Éditions, 2013, p. 150-160. Consulté le: 19 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/790>
- [30] M. Boissière, « Consommation des plantes médicinales par les patients suivis en cabinet de médecine générale à La Réunion: expériences, représentations et ressentis des patients dans le cadre de la communication médecin-patient », p. 93, nov. 2018.
- [31] H. Chaoui, A. Khattabi, N. Rhalem, S. Ilham, I. Mouncef, et R. Bencheikh, « Rapport du centre anti Poison du Maroc : année 2009 », *Toxicologie Maroc*, vol. 5, p. 10-13, avr. 2010.
- [32] S. Skalli, J.-M. David, G. Palmer, et R. Soulaymani, « Botanicus et Phytotox : base de données de toxicologie végétale. Intérêt en toxicologie d'urgence et en phytovigilance », *Therapies*, vol. 61, n° 2, p. 133-137, mars 2006, doi: 10.2515/therapie:2006023.
- [33] A. Sofowora, *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*. KARTHALA Editions, 2010.
- [34] Organisation mondiale de la Santé, *Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023*. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2013. Consulté le: 9 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95009>
- [35] S. Lahiaoui, « Médecine complémentaire en oncologie », Université Mohammed V De Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, 2016.
- [36] S. Talaa, « Etude ethnopharmacologique des plantes aphrodisiaques: Enquete effectuee dans la region casablanca – rabat durant la periode entre 01/09/2008 et 30/03/2009 », Université Mohammed V De Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, 2009.
- [37] F. Gouaz, « Thèse : Les plantes toxiques au Maroc », 2017.

- [38] « Le soin par les plantes à travers le monde », *Le Chemin de la Nature*, 26 septembre 2020. <https://www.lechemindelanature.com/2020/09/26/soin-plantes-france-monde/> (consulté le 29 septembre 2022).
- [39] A. D. B. Vaidya et T. P. A. Devasagayam, « Current Status of Herbal Drugs in India: An Overview », *J Clin Biochem Nutr*, vol. 41, n° 1, p. 1-11, juill. 2007, doi: 10.3164/jcbln.2007001.
- [40] « Phytothérapie – Guide stage officinal d’initiation ». <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/phytotherapie/> (consulté le 30 septembre 2022).
- [41] *Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l’article D. 4211-11 du code de la santé publique*. 2008.
- [42] « phytothérapie un secteur a reconquerir ». Consulté le: 29 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/phytotherapie-un-secteur-a-reconquerir-IS-5-sept-oct-2014\(1\).pdf](https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/phytotherapie-un-secteur-a-reconquerir-IS-5-sept-oct-2014(1).pdf)
- [43] S. Skalli, J. Wang, et B. Hugman, « Chapter 9 - Pharmacovigilance of herbal medicines: The vigilance of tomorrow », in *Evidence-Based Validation of Herbal Medicine (Second Edition)*, P. K. Mukherjee, Éd. Elsevier, 2022, p. 239-250. doi: 10.1016/B978-0-323-85542-6.00001-9.
- [44] A. Khattabi, N. Rhalem, et R. Bencheikh, « Centre Anti-Poison et de Pharmacovigilance du Maroc : naissance, défis et promesses », *Toxicologie Maroc*, mai 2009.
- [45] M. L.K. Mensah, G. Komlaga, A. D. Forkuo, C. Firempong, A. K. Anning, et R. A. Dickson, « Toxicity and Safety Implications of Herbal Medicines Used in Africa », in *Herbal Medicine*, P. F. Builders, Éd. IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.72437.
- [46] S. Naouaoui, « Néphrotoxicité des plantes médicinales », Université Caddi Ayyad - Faculté de médecine et de pharmacie Marrakesh, 2019.

- [47] K. Kiliś-Pstrusińska et A. Wiela-Hojeńska, « Nephrotoxicity of Herbal Products in Europe—A Review of an Underestimated Problem », *IJMS*, vol. 22, n° 8, p. 4132, avr. 2021, doi: 10.3390/ijms22084132.
- [48] T. Baudoux et J. L. Nortier, « Nephrotoxicity of Herbal Products », in *Toxicology of Herbal Products*, O. Pelkonen, P. Duez, P. M. Vuorela, et H. Vuorela, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2017, p. 307-344. doi: 10.1007/978-3-319-43806-1_13.
- [49] A. Yamani *et al.*, « Substitution between Aristolochia and Bryonia genus in North-Eastern Morocco: Toxicological implications », *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 166, p. 250-260, mai 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.03.036.
- [50] I. Jadot, A.-E. Declèves, J. Nortier, et N. Caron, « An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature », *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, n° 2, Art. n° 2, févr. 2017, doi: 10.3390/ijms18020297.
- [51] J.-L. Vanherweghem, « Urémie chronique et cancer des voies urinaires secondaires à la prise d'extraits végétaux utilisés en phytothérapie chinoise », *Med Sci (Paris)*, vol. 18, n° 11, p. 1095-1101, nov. 2002, doi: 10.1051/medsci/200218111095.
- [52] V. Steenkamp et M. J. Stewart, « Nephrotoxicity Associated With Exposure to Plant Toxins, With Particular Reference to Africa », *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 27, n° 3, p. 270-277, juin 2005, doi: 10.1097/01.ftd.0000162229.86303.67.
- [53] M. R. Deutch, D. Grimm, M. Wehland, M. Infanger, et M. Krüger, « Bioactive Candy: Effects of Licorice on the Cardiovascular System », *Foods*, vol. 8, n° 10, Art. n° 10, oct. 2019, doi: 10.3390/foods8100495.
- [54] « (PDF) Impact des plantes médicinales sur le rein / Impact of medicinal plants on the kidney ». https://www.researchgate.net/publication/359191163_Impact_des_plantes_medicinales_sur_le_rein_Impact_of_medicinal_plants_on_the_kidney (consulté le 26 janvier 2023).

- [55] N. Hellman, « Renal effects of licorice », *Renal Fellow Network*, 20 février 2009. <https://www.renalfellow.org/2009/02/20/renal-effects-of-licorice/> (consulté le 26 janvier 2023).
- [56] M. Ekor, « 12 - Nephrotoxicity and Nephroprotective Potential of African Medicinal Plants », in *Toxicological Survey of African Medicinal Plants*, V. Kuete, Éd. Elsevier, 2014, p. 357-393. doi: 10.1016/B978-0-12-800018-2.00012-1.
- [57] F. Kolangi, Z. Memariani, M. Bozorgi, S. A. Mozaffarpur, et M. Mirzapour, « Herbs with Potential Nephrotoxic Effects According to the Traditional Persian Medicine: Review and Assessment of Scientific Evidence », *CDM*, vol. 19, n° 7, p. 628-637, juill. 2018, doi: 10.2174/1389200219666180404095849.
- [58] N. Touiti, S. Achour, I. Iken, M. Chebaibi, et T. Sqalli Houssaini, « Nephrotoxicity associated with herbal medicine use, experience from Morocco », *Toxicologie Analytique et Clinique*, vol. 31, n° 3, p. 145-152, sept. 2019, doi: 10.1016/j.toxac.2019.04.001.
- [59] J. Bellakhdar, *Plantes Médicinales au Maghreb et soins de base - Précis de phytothérapie moderne* -. 2006.
- [60] M. Brvar, T. Ploj, G. Kozelj, M. Mozina, M. Noc, et M. Bunc, « Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnale* », *Crit Care*, vol. 8, n° 1, p. R56-R59, 2004.
- [61] C. Galland-Decker, A. Charmoy, P. Jolliet, O. Spertini, O. Hugli, et O. Pantet, « Progressive Organ Failure After Ingestion of Wild Garlic Juice », *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 50, n° 1, p. 55-60, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jemermed.2015.06.034.
- [62] V. Jha et M. Rathi, « Natural Medicines Causing Acute Kidney Injury », *Seminars in Nephrology*, vol. 28, n° 4, p. 416-428, juill. 2008, doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.04.010.
- [63] Y. Bousliman, R. Eljaoudi, M. A. Elcadi, A. Laatiris, A. Bouklouze, et Y. Cherrah, « Toxicologie de la paraphénylène diamine », 2011.

- [64] H. Hami, A. Soulaymani, S. Skalli, A. Mokhtari, H. Sefiani, et R. Soulaymani, « Intoxication par *Atractylis gummifera* L. Données du centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc », *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, vol. 104, n° 1, p. 53-57, févr. 2011, doi: 10.1007/s13149-010-0102-8.
- [65] X. Xu *et al.*, « Nephrotoxicity of Herbal Medicine and Its Prevention », *Front. Pharmacol.*, vol. 11, p. 569551, oct. 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.569551.
- [66] P. K. Mukherjee, *Evidence-Based Validation of Herbal Medicine*. Elsevier, 2015.
- [67] M. Dr. LAHLOU, *De la plante au médicament : une passerelle entre tradition et science*. 2012.
- [68] Y. Bousliman, « Les plantes toxiques au Maroc », p. 9, 2012.
- [69] P. Leveau, « Intoxications des enfants par les plantes », *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, vol. 34, n° 5, p. 237-243, oct. 2021, doi: 10.1016/j.jpp.2021.03.007.
- [70] N. Fatima et N. Akmal, « Toxic Effects as a Result of Herbal Medicine Intake », 2016, p. 216. doi: 10.5772/64468.
- [71] A. A. Izzo, « Interactions between Herbs and Conventional Drugs: Overview of the Clinical Data », *Med Princ Pract*, vol. 21, n° 5, p. 404-428, 2012, doi: 10.1159/000334488.
- [72] N. Schaad, « Interactions entre les plantes médicinales et les médicaments », *Revue Medicale Suisse*, 2003. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2003/revue-medicale-suisse-2430/interactions-entre-les-plantes-medicinales-et-les-medicaments> (consulté le 25 août 2022).
- [73] H. Lehmann et J.-Y. Pabst, « [Phytovigilance: A medical requirement and a legal obligation] », *Annales pharmaceutiques francaises*, vol. 74, juill. 2015, doi: 10.1016/j.pharma.2015.06.004.
- [74] F. Diane, « Le millepertuis: De la plante au médicament. Usages traditionnels et interactions médicamenteuses », p. 107, 2010.

- [75] P. R. S. Bencheikh, « Les vigilances sanitaires », p. 16.
- [76] R. L. Cherkaoui, « Le Manuel des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE », p. 48.
- [77] K. Bouzouita, « Thèse : Phytovigilance: enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda ». 2016.
- [78] « Phytovigilance - CAPM Plateforme ». <https://www.capm-sante.ma/pv-phytovigilance> (consulté le 1 octobre 2022).
- [79] L. K. El Faize, « Thèse : Intoxication par les plantes : Données du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) 2001 - 2011 ». 2014.
- [80] « Toxicovigilance Rapport Général et Spécifique Année 2013 », n° 20, Quatrième trimestre 2014.
- [81] « Toxicovigilance Rapport Général et Spécifique Année 2014 », n° 23, Quatrième trimestre 2014.
- [82] « Toxicovigilance Rapport Général et Spécifique Année 2015 », n° 27, Quatrième trimestre 2015.
- [83] « Toxicovigilance Rapport Général et Spécifique Année 2016 », n° 31, Quatrième trimestre.
- [84] « Toxicovigilance Rapport Général et Spécifique Année 2017 », n° 35, Quatrième trimestre 2017.
- [85] « Toxicovigilance Rapport Général et Spécifique Année 2018 », n° 41, Deuxième trimestre 2019.
- [86] A. Chebat *et al.*, « Étude de prévalence des effets indésirables liés à l'utilisation des plantes médicinales par les patients de l'Institut National d'Oncologie, Rabat », *Phytothérapie*, vol. 12, n° 1, p. 25-32, févr. 2014, doi: 10.1007/s10298-013-0828-4.

- [87] N. E. Orfi, S. Boutayeb, B. H. Rahou, A. Aitouma, et A. Souadka, « Use of medicinal plants by cancer patients at the National Institute of Oncology, Rabat: a cross-sectional survey », *The Pan African Medical Journal*, vol. 40, n° 18, Art. n° 18, sept. 2021, doi: 10.11604/pamj.2021.40.18.24992.
- [88] M. Aboufaras, K. Selmaoui, et N. Ouzennou, « Adverse effects of medicinal plants used by cancer patients in Beni Mellal and the communication of this use », *E3S Web of Conferences*, vol. 319, p. 01107, janv. 2021, doi: 10.1051/e3sconf/202131901107.
- [89] M. A et al., « Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey », *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 16, n° 4, avr. 2005, doi: 10.1093/annonc/mdi110.
- [90] M. Bourhia et al., « Ethnopharmacological Survey of Herbal Remedies Used for the Treatment of Cancer in the Greater Casablanca-Morocco », *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2019, p. e1613457, juill. 2019, doi: 10.1155/2019/1613457.
- [91] N. Touiti, S. Achour, I. Iken, M. Chebaibi, et T. Sqalli Houssaini, « Nephrotoxicity associated with herbal medicine use, experience from Morocco », *Toxicologie Analytique et Clinique*, vol. 31, n° 3, p. 145-152, sept. 2019, doi: 10.1016/j.toxac.2019.04.001.
- [92] J. M. Alves-Silva, A. Romane, T. Efferth, et L. Salgueiro, « North African Medicinal Plants Traditionally Used in Cancer Therapy », *Front Pharmacol*, vol. 8, p. 383, juin 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00383.
- [93] K. El Bairi, M. Ouzir, N. Agnieszka, et L. Khalki, « Anticancer potential of *Trigonella foenum graecum*: Cellular and molecular targets », *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 90, p. 479-491, juin 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.071.

- [94] N. Orfi, S. Boutayeb, B. Rahou, et H. Errihani, « Use of Medicinal Plants by Cancer Patients Under Chemotherapy in the Northwest of Morocco (Rabat Area) : Cross-Sectional Study », *Journal of evidence-based integrative medicine*, vol. 27, p. 2515690X221128036, oct. 2022, doi: 10.1177/2515690X221128036.
- [95] Catholic University of Health and Allied Sciences et A. C. Liwa, « Renal Diseases and Use of Medicinal Herbal Extracts: A Concise Update of Reported Literature in Africa », *NRT*, vol. 2, n° 2, p. 1-5, déc. 2016, doi: 10.24966/NRT-7313/100008.
- [96] « Medicinal Plants | SpringerLink ». <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-74779-4> (consulté le 2 novembre 2022).
- [97] « Evaluating Toxicity Profile of Garlic (*Allium sativum*) on the Liver, Kidney and Heart Using Wistar Rat Model ». <https://asianarchive.co.in/index.php/IJTDH/article/view/1808> (consulté le 3 novembre 2022).
- [98] « aristoloche-officinal-88.pdf ». Consulté le: 12 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/aristoloche-officinal-88.pdf>
- [99] M. Dhouioui, « Thèse : Contribution à l'étude phytochimique d'espèces végétales de la flore tunisienne (*Aristolochia longa* L. et *Bryonia dioica* Jacq.) : évaluation des activités antioxydante et antimicrobienne ». 2020.
- [100] E. Masson, « Néphropathie aux acides aristolochiques (« néphropathie aux herbes chinoises ») », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1019961/nephropathie-aux-acides-aristolochiques-nephropat> (consulté le 26 octobre 2022).
- [101] L. E. Fakir *et al.*, « Acute and repeated dose 60-day oral toxicity assessment of chemically characterized *Berberis hispanica* Boiss. and Reut in Wistar rats », *Open Chemistry*, vol. 19, n° 1, p. 686-695, janv. 2021, doi: 10.1515/chem-2021-0057.
- [102] F. Park, P. K. Potukuchi, H. Moradi, et C. P. Kovesdy, « Cannabinoids and the kidney: effects in health and disease », *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 313, n° 5, p. F1124-F1132, nov. 2017, doi: 10.1152/ajprenal.00290.2017.

- [103] F. Barutta, G. Bruno, R. Mastrocola, S. Bellini, et G. Gruden, « The role of cannabinoid signaling in acute and chronic kidney diseases », *Kidney International*, vol. 94, n° 2, p. 252-258, août 2018, doi: 10.1016/j.kint.2018.01.024.
- [104] H. Ouassou *et al.*, « *Caralluma europaea* (Guss) N.E.Br.: A review on ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities, and toxicology », *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 273, p. 113769, juin 2021, doi: 10.1016/j.jep.2020.113769.
- [105] « Maroc : «Daghmous», une plante potentiellement très toxique | Pharmapresse ». <https://www.pharmapresse.net/content/maroc-%C2%ABdaghmous%C2%BB-une-plante-potentiellement-tr%C3%A8s-toxique> (consulté le 23 novembre 2022).
- [106] L. MATIN, « «Daghmous», une plante potentiellement très toxique ». https://lematin.ma/journal/2014/les-bons-reflexes-de-survie_-daghmous--une-plante-potentiellement-tres-toxique/197042.html (consulté le 23 novembre 2022).
- [107] oumaïma Chatt, « Thèse : Contribution à l'étude botanique et phytochimique d'Euphorbia resinifera et Euphorbia echinus ». 2022.
- [108] Z. Issiki *et al.*, « ACUTE A SUB-CHRONIC TOXICITY AND IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF AN AQUEOUS EXTRACT OF EUPHORBIA RESINIFERA IN RODENTS », vol. 10, p. 2962, juin 2019, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(6).2962-69.
- [109] C. Delphine, « Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.): ses utilisations thérapeutiques et alimentaires ». 2009.
- [110] « Risques toxicologiques liés au henné et à ses produits associés dans les teintures à usage corporel | Toxicologie clinique », *INSPQ*. <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/risques-toxicologiques-lies-au-henne-et-ses-produits-associes-dans-les-teintures-usage-corporel> (consulté le 27 octobre 2022).
- [111] N. Ghedadba, « Contribution à l'étude de l'activité biologique des deux espèces de *Marrubium vulgare* L et *Marrubium deserti* de Noé in vitro et in vivo ». 2017.

- [112] M. Aćimović *et al.*, « Marrubium vulgare L.: A Phytochemical and Pharmacological Overview », *Molecules*, vol. 25, n° 12, p. 2898, juin 2020, doi: 10.3390/molecules25122898.
- [113] V. Hammiche, R. Merad, et M. Azzouz, *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen*. Paris: Springer Paris, 2013. doi: 10.1007/978-2-8178-0375-3.
- [114] M. Moulisma, É. Lacassie, I. Boudre, J.-M. Gaulier, B. Delafosse, et G. Lardet, « A propos d'un cas d'intoxication volontaire au Laurier rose (*Nerium oleander* L., *Apocynaceae*) », *Ann Toxicol Anal*, vol. 12, n° 2, p. 122-130, 2000, doi: 10.1051/ata/2000018.
- [115] K. Bencheikh, A. Derardja, et I. Louail, « Mémoire : Evaluation de l'activité antifongique de l'extrait de *Nerium oleander* (Laurier rose) de la région de Bordj Ghedir (Bourdj Bou Arreridj) ». 2016.
- [116] B. A. Abdalhadi et B. A. Jassim, « Histological Study of *Nerium Oleander* on the Kidney, Small Intestine and Brain in the Male White Mice », *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, p. 6045-6056, févr. 2021.
- [117] A. Zaoui, Y. Cherrah, N. Mahassini, K. Alaoui, H. Amarouch, et M. Hassar, « Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil », *Phytomedicine*, vol. 9, n° 1, p. 69-74, janv. 2002, doi: 10.1078/0944-7113-00084.
- [118] E. Arslan *et al.*, « A case study report of acute renal failure associated with *Nigella sativa* in a diabetic patient », *J Integr Med*, vol. 11, n° 1, p. 64-66, janv. 2013, doi: 10.3736/jintegrmed2013010.
- [119] « 11-olive_leaves_toxicity_in_rats.pdf ». Consulté le: 28 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/11-olive_leaves_toxicity_in_rats.pdf
- [120] C. Agyare, T. Appiah, Y. D. Boakye, et J. A. Apenteng, « Chapter 25 - *Petroselinum crispum*: a Review », in *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*, V. Kuete, Éd. Academic Press, 2017, p. 527-547. doi: 10.1016/B978-0-12-809286-6.00025-X.

- [121] M. Ouzir, K. El Bairi, et S. Amzazi, « Toxicological properties of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) », *Food Chem Toxicol*, vol. 96, p. 145-154, oct. 2016, doi: 10.1016/j.fct.2016.08.003.
- [122] S. Zununi-Vahed, M. Ardalan, F. Mahmoodpoor, K. Ardalan, et R. Tolouian, « Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) induced interstitial nephritis », *J Renal Inj Prev*, vol. 6, n° 4, Art. n° 4, août 2017, doi: 10.15171/jrip.2017.54.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

قسم بسم الله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023
أطروحة رقم: 024

السمية الكلوية للنباتات الطبية: بيانات من مركز مراقبة السموم واليقظة الدوائية في المغرب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة حسناء خلفاوي

المزودة في 09 شتنبر 1997 بالجديدة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الكلي؛ السمية الكلوية؛ النباتات الطبية؛ اليقظة النباتية؛

مركز مراقبة السموم واليقظة الدوائية في المغرب

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيدة إيمان زكرياء

أستاذة في علم الأدوية والعقاقير

السيدة ياسمينه التلاوي

أستاذة في الصيدلة السريرية

السيد رشيد النجاري

أستاذ في علم الأدوية والعقاقير

السيد عبد الرحيم شباط

أستاذ في المعهد العالي للمهن التمريضية وتقنيات الصحة بالرباط

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

عضو مشارك