جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES
كلية العلوم والتقنيات فاس
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE FÈS

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

N° d'ordre 28 /2020

THESE DE DOCTORAT

Présentée par :

Mlle: TOUITI NOUFISSA

Spécialité : **Santé et Environnement**

Sujet de la thèse : Étude évaluatrice du risque de la néphrotoxicité lié à l'utilisation des plantes et des mixtures à visée thérapeutique: de l'observation clinique à l'expérimentation animale

Formation Doctorale : Sciences Médicales et Recherche Translationnelle

Thèse présentée et soutenue le 25 Juillet 2020 devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
Pr. Tarik SQALLI HOUSSAINI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Président
Pr. Yassamine BENTATA	PES	Faculté de médecine d'Oujda	Rapporteur
Pr. Driss ELKABBAJ	PES	Faculté de médecine et de Pharmacie de Rabat	Rapporteur
Pr. Fatima EL BOUKHRISSI	PA	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Rapporteur
Pr. Amina BARI	PES	Faculté des sciences Dhar El Mehraz Fès	Examinatrice
Pr. Dalila BOUSTA	PES	Faculté des sciences Dhar El Mehraz Fès	Examinatrice
Pr. Sanae ACHOUR	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Directrice de thèse

Laboratoire d'accueil: Recherche Biomédicale et Translationnelle

Etablissement : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès

Dédicaces

Louange à Dieu, le Tout Puissant, qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail.

On dit « les mots s'envolent, seuls les écrits restent » c'est pour cela que je vous écris ces petits mots.

C'est avec un très grand honneur que je dédie ce travail aux personnes les plus chères au monde :
À ma très chère maman Saida BELATIK,
À mon très cher papa Hamid TOUITI
Vous vous êtes dépensés pour moi sans compter. En reconnaissance de tous les sacrifices consentis par tous et chacun pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie.
Avec toute ma tendresse.
A mon cher frère Mohammed.
A mes chères sœurs.
À toute la Famille.
Merci pour vos conseils, votre soutien, vos encouragements et surtout vos bénédictions et votre amour.
À tous mes professeurs,
A ma grand-mère.
A tous ceux que j'aurais oublié de citer mais qui existent au fond de mon cœur et de ma pensée

Remerciements

C’est avec un réel plaisir que je réserve ces lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et à l’aboutissement de ce travail.

Avant tout, je remercie Dieu tout puissant qui m’a donné le courage, la patience et la force de terminer ce travail.

La première personne à qui je souhaite adresser mes chaleureux remerciements, Mme ***Sanae ACHOUR***, Professeur d’enseignement supérieur en Toxicologie à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès et Directrice de ma thèse, d’avoir acceptée de diriger ce travail. Elle m’a guidée tout au long de son élaboration, elle a effectué de multiples relectures patientes de mes écrits. C’est grâce à ses suggestions, remarques et critiques que ce travail a pu être effectué et sans elle ce travail ne pourra avoir lieu. Merci de m’avoir accordée votre confiance durant toutes ses années.

J’adresse mes sincères remerciements à ***Mr Tarik SQALLI HOUSSAINI*** Professeur d’enseignement supérieur en Néphrologie à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès (FMP-Fès) et chef de service de néphrologie au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès pour m’avoir accueillir au sein de votre service. Votre soutien, votre aide précieuse et votre extrême gentillesse étaient pour moi un très grand support pour la réalisation de ce travail.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères aux honorables membres du jury:

Mme ***Dalila BOUSTA***, professeur d’enseignement supérieur à la faculté des sciences Dhar El Mehraz de Fès (FSDM -Fès). Je vous remercie de l’honneur que vous me faites en acceptant de porter son jugement hautement qualifié sur mon travail, mais aussi et surtout pour m’avoir accueillir au sein de votre laboratoire. Votre soutien, votre aide précieuse et votre extrême gentillesse étaient pour moi un très grand support pour la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l’expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Je remercie profondément Mr le Professeur ***Driss ELKABBAJ***, Chef de service de Néphrologie- Dialyse et Transplantation Rénale de l’Hôpital Militaire d’instruction Mohammed V de Rabat de m’avoir fait l’honneur d’être rapporteur de ce sujet de Thèse. Qu’il trouve ici le témoignage de ma très sincère considération.

Je remercie profondément Mme ***Yassamine BENTATA***, Professeur à la Faculté de Médecine d'Oujda. Qui me fait l'honneur d'avoir accepté de porter son jugement hautement qualifié sur mon travail. Je la prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma plus grande estime d'avoir accepté de siéger parmi le jury.

Toute ma reconnaissance à Mme ***Fatima*** **EL** ***BOUKHRISSI***, Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès pour la bienveillante attention qu'elle a accordée à ce travail et pour la participation à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements et de mon profond respect.

Je remercie profondément Mme ***Amina BARI***, Professeur à la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz. Qui me fait l'honneur d'avoir accepté de porter son jugement hautement qualifié sur mon travail. Je la prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma plus grande estime d'avoir accepté de siéger parmi le jury.

Toute ma reconnaissance au Centre national pour la recherche scientifique et technique (CNRST) du Maroc qui m'a attribué la bource d'excellence de recherche. Veuillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements.

J'adresse mes sincères remerciements à tous mes collègues et mes amis du laboratoire de pharmaco-toxicologie de CHU Hassan II de Fès, biochimie de CHU Hassan II de Fès, épidémiologie de FMP de Fès, LANENC et la FST de Fès pour les services et les conseils. Merci à vous tous.

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents. Tout au long de mon cursus, ils m'ont toujours soutenu, encouragé et aidé. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude.

En terminant, je souhaite démontrer ma plus sincère gratitude à toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

Table des matières

Introduction générale **1**

Synthèse bibliographique **6**

I. Le rein et les xénobiotiques **6**

I.1 Structure et fonction du rein 6

I.2 Le rein et le métabolisme des xénobiotiques 10

I.3 Métabolisme rénal et risque de néphrotoxicité 11

I.4 Motifs des lésions rénales toxiques 12

II. Néphrotoxicité **12**

II.1 Généralités sur la néphrotoxicité 12

II.2 Néphrotoxicité des plantes 13

II.3 Mécanisme de néphrotoxicité associé aux plantes 15

III. Plantes Médicinales **18**

III.1 Normalisation des plantes médicinales 20

III.2 Source de toxicité des plantes médicinales 20

III.3 Raisons d'usage des produits à base de plantes 23

III.4 Plantes médicinales et patients atteints de maladie rénale 24

IV. Modèles expérimentaux pour les études toxicologiques **25**

IV.1 Animaux utilisés dans les études de toxicité aiguë et subaiguë 25

IV.1.1 Animaux utilisés en toxicité aiguë 26

IV.1.2 Animaux utilisés en toxicité subaiguë 26

IV.2 Méthodes d'étude de la toxicité aiguë et subaiguë 26

IV.2.1 Toxicité orale 27

IV.2.2 Importance de la DL50 dans les examens préalables de toxicité aiguë 28

IV.2.3 Histoire de la détermination de la Dose Létale 50% 28

IV.2.4 Symptômes toxiques dans les études de toxicité aiguë et subaiguë 29

IV.3 Évaluation toxicologique: paramètres et interprétations 30

IV.3.1 Poids corporel et poids relatifs des organes 30

IV.3.2 Activités enzymatiques plasmatiques 30

IV.3.3 Tests de la fonction hépatique et rénale 31

Partie expérimentale

Première partie: Etude de prévalence de l'usage des plantes et des mixtures et leur néphrotoxicité chez les patients atteints de maladies rénales

Patients et méthodes

I. Etude clinique sur l'usage des plantes par les patients atteints de maladies rénales **33**

I.1 Approbation du comité d'éthique Hospitalo-universitaire de Fès 33

I.2 Type et période de l'étude 33

I.3 Population d'étude et critères d'inclusion 33
I.4 Recueil des données 34
I.5 Etude de gravité de l'intoxication 34
I.6 Etude de relation de cause à effet entre la prise de plante et la survenue de la maladie rénale 35
I.7 Analyse statistique des données 38
Résultats 42
Chapitre I : Prévalence et caractérisation de l'usage des plantes et des mixtures chez les patients atteints de maladie rénale 39
I. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude 39
I.1 Age moyen et tranche d'âge 39
I.2 Sexe 40
I.3 Niveau d'étude 40
I.4 Situation familiale 41
I.5 Localité 41
I.6 Profession 42
I.7 Revenu mensuel 42
I.8 Couverture sociale 43
I.9 Etiologies de la maladie rénale chez les patients inclus dans l'étude 43
II. Prévalence d'utilisation des plantes, caractérisation des utilisateurs et des non utilisateurs des plantes et modalités d'usage 44
II.1 Prévalence d'utilisation des plantes 44
II.2 Caractérisation des utilisateurs et des non-utilisateurs des plantes médicinales 44
II.2.1 Etiologies de maladies rénales chez les utilisateurs et non utilisateurs des plantes médicinales 46
II.2.2 Facteurs influençant l'usage des plantes médicinales 46
II.2.3 Raisons d'usage des plantes en phytothérapie 48
II.2.4 Types des maladies traitées par les plantes médicinales 49
II.2.5 Les plantes fréquemment utilisées par les patients du service de néphrologie 50
II.2.6 Connaissance des patients sur la toxicité des plantes 51
II.3 Modalités d'usage des plantes avant hospitalisation 52
II.3.1 Plantes utilisées 52
II.3.2 Parties utilisées 53
II.3.3 Modes de préparation 54
II.3.4 Doses utilisées 54
II.3.5 Période d'utilisation des plantes en relation avec le traitement médical 55
Chapitre II : Incidence de la néphrotoxicité associée à l'usage des plantes et caractérisation sociodémographique biochimiques et cliniques des patients 56

I. Etude de la relation de cause à effet entre la prise de plante et la survenue de la néphrotoxicité 56
I.1 Score d'imputabilité des plantes dans la néphrotoxicité 56
I.2 Gravité des cas ayant une néphrotoxicité associée à l'usage des plantes 57
I.3 Modalités d'usage des plantes néphrotoxiques recensées 57
II. Incidence da la néphrotoxicité associée à l'usage des plantes 62
III. Caractéristiques sociodémographiques des patients ayant une néphrotoxicité associée aux plantes 62
IV. Caractéristiques biochimiques et cliniques des patients ayant une néphrotoxicité associée à l'usage des plantes 64
IV.1 Paramètres biochimiques 64
IV.2 Paramètres cliniques et étiologiques 65
Discussion
Deuxième partie: Screening phytochimique, évaluation de la toxicité aiguë et subaiguë d'une mixture de plantes utilisée traditionnellement contre la lithiase rénale
Matériel et méthodes
I. Présentation des plantes étudiées 74
I.1 *Herniaria glabra* (hrasst lhjar) 74
I.1.1 Etude Botanique 74
I.1.2 Systématique et caractères morphologiques 74
I.1.3 Utilisations en médecine traditionnelle 75
I.1.4 Données pharmacologiques et toxicologiques 76
I.1.5 Constitution chimique 76
I.2 Opuntia ficus-indica (Hendiya) 76
I.2.1 Etude Botanique 77
I.2.2 Utilisations en médecine traditionnelle 77
I.2.3 Données pharmacologiques et toxicologiques 77
I.2.4 Constitution chimique 78
I.3 Zea mays (Drâ) 79
I.3.1 Utilisations en médecine traditionnelle 79
I.3.2 Données pharmacologiques et toxicologiques 79
I.3.3 Constitution chimique 79
I.4 Zizyphus lotus (Nbeg) 80
I.4.1 Utilisations en médecine traditionnelle 80
I.4.2 Données pharmacologiques et toxicologiques 80
I.4.3 Constitution chimique 81
II. Screening phytochimique 82

II.1 Réactions de caractérisation en tubes 82
II.1.1 Matériel végétal 82
II.1.2 Préparation de l'extrait aqueux 83
II.1.3 Criblage phytochimique de l'extrait aqueux 83
II.1.3.1 Alcaloïdes 84
II.1.3.2 Substances polyphénoliques 84
II.1.3.3 Glycosides cardiaques 86
II.1.3.4 Saponosides 86
II.1.3.5 Mucilages 87
II.1.3.6 Coumarines 87
II.1.3.7 Détection des Quinones libres 87
III. Évaluation toxicologique de la recette des plantes 88
III.1 Dose équivalente à celle de l'Homme 88
III.2 Conversion de la dose humaine en dose animale 88
III.3 Animaux de l'expérimentation 88
III.4 Etude de la toxicité aiguë et subaigüe de l'extrait aqueux de la mixture de quatre plantes 89
III.4.1 Toxicité aiguë 89
III.4.2 Toxicité subaiguë 89
III.4.3 Paramètres biochimiques 89
III.4.4 Analyse statistique 89

Résultats

I. Extraction et criblage phytochimique 90
II. Evaluation de la toxicité aiguë 91
II.1 Effets sur le poids corporel et le poids des organes 91
II.2 Effet de l'extrait aqueux de la mixture sur les Paramètres biochimiques 92
III. Evaluation de la toxicité subaiguë 93
III.1 Effets sur le poids corporel et le poids relatif des organes 93
III.2 Effet de l'extrait aqueux de la mixture sur les Paramètres biochimiques 94
DISCUSSION 97
Conclusion et perspectives 97
Résumé
Abstract
ملخص
Références Bibliographiques
Annexes

LISTE DES PUBLICATIONS

Ce travail a donné lieu aux résultats suivants :

I. Publications Internationales:

- N. Touiti, T. Sqalli, I. Iken, A. Benslimane, and S. Achour, "Prevalence of herbal medicine use among patients with kidney disease : A cross-sectional study from Morocco," *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 16, no. 1, pp. 43–49, 2020.
- *N. Touiti*, D. Bousta, S. Boukhira, M. Chebaibi, and S. Achour, "Phytochemical Screening , Acute and Sub-Acute Toxicity of Aqueous Extract from a Mixture of Some Recipe of Herniaria glabra L ., Opuntia ficus-indica , Zea mays L . and Zizyphus lotus L . Used Traditionally against Renal Lithiases," *Pharmacognosy Res.*, vol. 12, no. 1, pp. 60–4, 2020.
- N. Touiti, S. Achour, I. Iken, M. Chebaibi, and T. S. Houssaini, "Nephrotoxicity associated with herbal medicine use , experience from Morocco," *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 31, no. 3, pp. 145–152, 2019.
- M. Chebaibi, D. Bousta, L. Chbani, Y. Ezzoubi, N. Touiti, and S. Achour, "Acute toxicity of plants mixture used in traditional treatment of edema and colic renal in Morocco," *Sci. African*, p. e00152, 2019.

II. Communications Nationales et Internationales :

Communications Orales :

1. Etude de la néphrotoxicité induite par les plantes chez les patients du service de néphrologie. Troisième Journée Du Doctorant en Biologie de l'USMBA, sous le thème Santé et Ressources Naturelles, qui s'est déroulée à la FST Fès, le 27 Juin 2018.
2. Prevalence Study of the use of plants: Experience of Nephrology Department of hospital university Hassan II of Fez. Deuxième Journée Du Doctorant en Biologie de l'USMBA 2JDBUSMBA 2017, qui s'est déroulée à la FST Fès, le 10 Mai 2017.

Communications Affichées :

- Phytochemical screening, acute and sub-acute toxicity of aqueous extract from a mixture of some recipe of *Herniaria glabra* L., *Opuntia ficus-indica*, *Zea mays* L. and *Zizyphus lotus* L. used traditionally against renal lithiases. 1er Congres Africain de Securite Sanitaire et de Toxicilogie Environnementale, 12-14 Décembre 2019 à la FMPM.

- Étude de phytovigilance dans le service de néphrologie du centre hospitalier universitaire Hassan II, Fès, Maroc. 56e congrès de la Société de Toxicologie clinique, 4 et 5 avril 2018, Greniers St Jean- Angers, France.
- Study of the use of 'Mkhinza' by patients admitted in the nephrology department of Hospital University Center Hassan II, Fez. 2ème congrès international de Biotechnologie au service de la société, Biotech17, du 22 au 25 Novembre 2017, à la FST de Fès.
- Etude évaluatrice du risque de la néphrotoxicité lié à l'utilisation des plantes et des mixtures: de l'observation clinique à l'expérimentation animale. Deuxième Forum des Doctorants, le 3 Novembre 2016, à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.
- Prevalence Study of the use of plants: Experience of Nephrology Department of hospital university Hassan II of Fez. Congrès mondial d'hémodialyse, du 22 au 24 Septembre 2016, à Marrakech.
- Intoxication grave au harmel chez la femme enceinte : expérience du CHU de Fès. Forum International des Plantes Aromatiques et Médicinales: valorisation et innovation, du 26 au 28 Novembre 2015, à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

LISTE DES ABREVIATIONS

A

AA : Artérioles afférentes

ALT: Alanine aminotransferase

AST: Aspartate transminase

C

CAPM : Centre anti-poison et de pharmacovigilance du Maroc

CCM : Chromatographie sur couche mince

CTP : Cellules tubulaires proximales

D

DFG : débit de filtration glomérulaire

DL_{50}: Dose Létale 50%

DTC : Cellules tubulaires distales

E

EMA : Agence européenne des médicaments

I

INO : Institut National d'Oncologie

IP: intra-péritonéal

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : insuffisance rénale chronique

N

N : lithiase rénale

NIA : Néphrite interstitielle aiguë

NTA: Nécrose tubulaire aiguë

O

OCDE/OECD : Organisation de Coopération et de Développement Economique/*Organisation of Economic Corporation and Development*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

PAS : Pression artérielle systolique

PAD : Pression artérielle diastolique

PSS: Poisoning severiy score

R

ROW: poids relatif des organes

S

SNC : Système nerveux central

T

THC: Δ9-tétrahydrocannabinol

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Coupe transversale du rein..... 6
Figure 2:Schéma du néphron..... 7
Figure 3: Complexe glomérulaire et juxta-glomérulaire..... 9
Figure 4: Néphrotoxiques médicamenteux courants: site et mécanisme de lésion 15
Figure 5: Source de toxicité des produits à base des plantes médicinales 23
Figure 6: Thèmes issus d'entretiens avec 16 participants sur les raisons de leur utilisation des plantes et supplément à base de plantes (HDS)..... 24
Figure 7:Tranche d'âge des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016) 39
Figure 8:Sexe des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015- Février 2016) 40
Figure 9:Niveau d'étude des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016) 40
Figure 10 : Situation familiale des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016) 41
Figure 11: Localité des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015- Février 2016)..... 41
Figure 12: Profession des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015- Février 2016)..... 42
Figure 13: Revenu mensuel des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016) 42
Figure 14: Couverture social des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès, (Août 2015-Février 2016) 43

Figure 15: Etiologie de la maladie rénale chez les patients inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès, (Août 2015-Février 2016) n=471 43
Figure 16 : Raisons d'usage des plantes à visée thérapeutique par les patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de néphrologie, CHU de Fès, (Août 2015- Février 2016) 48
Figure 17 : Répartition des différentes utilisations des plantes médicinales 49
Figure 18: Répartition des différentes parties utilisées des plantes médicinales par les patients du service de néphrologie du CHU de Fès, (Août 2015-Février 2016), n=58 53
Figure 19: Répartition des différents modes de préparation des plantes médicinales par les patients du service de néphrologie du CHU de Fès, (Août 2015-Février 2016) 54
Figure 20 : Période d'utilisation des plantes en relation avec le traitement médical 55
Figure 21 : Effets de la recette des plantes sur le poids du rat pendant 15 jours. 91
Figure 22 : Effets de la recette des plantes sur le poids des rats pendant 28 jours de traitement 93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : critères de diagnostic de la néphrotoxicité associée à l'usage des pantes 37
Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique: comparaisons des utilisateurs des plantes et non utilisateurs, Service de Néphrologie, CHU Fès, (Août 2015-Février 2016) 45
Tableau 3 : Etiologies des maladies rénales chez les patients inclus utilisateurs et non utilisateurs des plantes médicinales..... 46
Tableau 4 : analyses multi-variées des facteurs liés à l'utilisation des plantes, (n=239)..... 47
Tableau 5 : Les plantes médicinales les plus utilisées par les patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016), (n=239) 51
Tableau 6 répartition des plantes utilisées n=58 52
Tableau 7 : Score d'imputabilité des plantes dans la néphrotoxicité..... 56
Tableau 8 : Gravité des cas..... 57
Tableau 9 : Modalités d'usage des plantes néphrotoxiques recensées et leurs effets néphrotoxique, (n=18)..... 60
Tableau 10: Caractéristiques sociodémographiques des patients ayant une néphrotoxicité associée à l'usage des plantes, Service de néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016). 63
Tableau 11: Paramètres biochimiques des patients ayant une néphrotoxicité, Service de néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016) 64
Tableau 12 Paramètres cliniques et étiologiques des patients ayant une néphrotoxicité, Service de néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016)..... 65
Tableau 13 : Criblage phytochimique et réactifs utilisés 83
Tableau 14 : Criblage phytochimique du macérât des quatre plantes étudiées..... 90
Tableau 15 : Poids relatif des organes des rats traités après 15 jours d'observation 92
Tableau 16 : Evaluation des paramètres biochimique chez les rats après une dose unique d'extrait aqueux de mélange de quatre plantes 92
Tableau 17 : Poids relatif des organes des rats après 28 jours de traitement, toxicité subaiguë 93
Tableau 18 : Evaluation des paramètres biochimique chez les rats après 28 jours de traitement avec un extrait aqueux de la recette de la plante 94

LISTE DES PHOTOS

Photo 1 : représentant l'introduction du questionnaire sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de néphrologie, CHU Fès (Août2015- Février 2016)..... 34
Photo 2 les feuilles de Moringa oleifera..... 58
Photo 3: Emballage de la mixture commercialisée 59
Photo 4 : *Herniaria glabra (hrasst lhjar)*..... 75
Photo 5 Fleur d'*Opuntia ficus indica* prise dans la région de Taza, 25 mai 2018 77
Photo 6 Zea mays 79
Photo 7 : l'arbuste fruitier de *Zizyphus lotus* prise le 4 septembre 2017 dans la région de Taza 80
Photo 8 : Z *lotusL.*avec ses différentes parties 82

GLOSSAIRE

L'OMS définit une herbe comme étant fraîche ou séchée, fragmentée ou en poudre matériel végétal, qui peut être utilisé dans son état brut ou transformé et traité pour devenir le produit final à base de plantes [1].

Certaines définitions dans le domaine des plantes médicinales ont été présentées dans la directive de l'OMS [2].

- Plantes

Les plantes comprennent des matières végétales brutes telles que des feuilles, des fleurs, des fruits, des graines, des tiges, du bois, de l'écorce, des racines, des rhizomes ou d'autres parties de la plante, qu'elles soient entières, fragmentées ou en poudre.

- Matériaux à base de plantes

Les matières végétales comprennent, outre les herbes, les jus de fruits frais, les gommes, les huiles fixes, les huiles essentielles, les résines et les poudres sèches d'herbes. Dans certains pays, ces matériaux peuvent être traités selon diverses procédures locales, telles que la cuisson à la vapeur, la torréfaction ou la cuisson avec du miel, des boissons alcoolisées ou d'autres matériaux.

- Préparations à base de plantes

Les préparations à base de plantes sont à la base des produits finis à base de plantes et peuvent inclure des substances à base de plantes broyées ou en poudre, des extraits, des teintures et des huiles grasses de substances à base de plantes. Ils sont produits par extraction, fractionnement, purification, concentration ou tout autre processus physique ou biologique. Elles comprennent également les préparations faites en trempant ou en chauffant des matières végétales dans des boissons alcoolisées et / ou du miel, ou dans d'autres matières.

- Produits finis à base de plantes

Les produits finis à base de plantes sont des préparations à base de plantes à base d'une ou de plusieurs herbes. Si plus d'une herbe est utilisée, le terme produit de mélange à base de plantes peut également être utilisé. Les produits finis à base de plantes et les mélanges à base de plantes peuvent contenir des excipients en plus des ingrédients actifs. Toutefois, les produits finis ou les mélanges de produits auxquels des substances actives chimiquement définies ont été ajoutées, y compris des composés synthétiques et / ou des constituants isolés à partir de matières végétales, ne sont pas considérés comme des plantes.

▪ Usage traditionnel de plantes médicinales

Les plantes médicinales comprennent les herbes, les substances à base de plantes, les préparations à base de plantes et les produits finis à base de plantes, qui contiennent commeingrédients actifs des parties de plantes, d'autres substances végétales ou des combinaisons. L'utilisation traditionnelle de médicaments à base de plantes fait référence à l'utilisation de longue date de ces médicaments. Leur utilisation est bien établie et largement reconnue comme sûre et efficace, et peut être acceptée par les autorités nationales.

▪ Activité thérapeutique

L'activité thérapeutique fait référence à la prévention, au diagnostic et au traitement efficaces des maladies physiques et mentales; amélioration des symptômes de maladies; ainsi que l'altération bénéfique ou la régulation de l'état physique et mental du corps.

▪ Ingrédients actifs

Les ingrédients actifs font référence aux ingrédients des plantes ayant une activité thérapeutique. Dans les médicaments à base de plantes où les principes actifs ont été identifiés, la préparation de ces médicaments doit être standardisée pour contenir une quantité définie de principes actifs, si des méthodes analytiques adéquates sont disponibles. Dans les cas où il n'est pas possible d'identifier les principes actifs, l'ensemble de la phytothérapie peut être considéré comme un principe actif.

▪ Décoction

Est une méthode d'extraction des principes actifs d'une préparation généralement végétale par dissolution dans l'eau bouillante, ce qui suppose que ces substances ne soient pas thermolabiles. Elle s'applique généralement aux parties les plus dures des plantes : racines, graines, écorce, bois. La décoction consiste à chauffer l'élément avec de l'eau, jusqu'à ce que cette dernière soit bouillante (frémissante), pour en extraire les principes actifs.

▪ Infusion

Est une méthode d'extraction des principes actifs d'une préparation végétale par dissolution dans un liquide initialement bouillant que l'on laisse refroidir. Le terme désigne aussi les boissons préparées par cette méthode, comme les tisanes, le thé par exemple.

▪ Macération

Consiste à laisser sécher un végétal dans l'eau froide (et généralement du sel) pendant plusieurs heures, jours, voire semaines (ex : haricots en saumure, olives). L'intérêt de la macération est généralement la conservation du végétal, Certains constituants sont tellement fragiles que même l'infusion risque de les altérer. Il faut alors laisser macérer la plante dans de l'eau froide ou tiède durant environ 10 heures.

▪ Prévalence

En épidémiologie, la prévalence désigne l'état de santé d'une population à un moment donné. La prévalence d'une maladie particulière représente ainsi le nombre de personnes atteintes par cette maladie à un instant donné. Elle s'exprime généralement en pourcentage. Nombre de cas déclarés d'une maladie ou d'un trouble (cas nouveaux et cas déjà déclarés) divisé par la population totale, sur une période donnée ou à un moment défini.

▪ Incidence

Nombre de nouveaux cas d’une maladie, pendant une période donnée et pour une population déterminée.

Introduction générale

La médecine traditionnelle, qui comprend des plantes, est de plus en plus utilisée dans le monde, en particulier chez les personnes souffrant de maladies chroniques [1,2,3,4].La prévalence de phytothérapie était de 33,9% en Malaisie en 2008 [7], 18,9% de la population adulte des États-Unis en 2002 [4], 10% en Australie [8]. Les patients atteints de maladie rénale ont montré une prévalence plus élevée de l'utilisation des plantes. Les maladies rénales sont devenues un problème de santé publique. Elles engendrent des symptômes qui sont fréquents dans les populations africaines. Celles-ci ont recours à la médecine traditionnelle pour leurs soins de base dans 80 % des cas selon l'Organisation mondiale de la santé [9],[10].Ainsi, selon une étude récente en Egypte, les produits à base de plantes étaient le type de médecine complémentaire et alternative le plus couramment utilisé (78%) chez les patients atteints de maladie rénale chronique [11]. La prévalence de l'utilisation de phytothérapie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) était de 70,3% dans le nord de la Tanzanie[12]. Cette utilisation peut être un facteur de risque de cette pathologie, sachant qu'environ 35% des cas de lésions rénales aiguës sont causés par des remèdes traditionnels dans le monde en développement, avec des taux de mortalité allant de 24% à 75% [8,7,9].De plus, il a été documenté dans de nombreuses études récentes que plusieurs plantes induisent des effets rénaux indésirables allant de l'aggravation de la fonction rénale à l'insuffisance rénale [8,11]. Le potentiel néphrotoxique des plantes médicinales est de plus en plus reconnu [17]. La survenue pour la première fois en Belgique de plus de 80 cas de néphropathie interstitielle rapidement progressive chez des femmes jeunes ayant suivi un régime amaigrissant à bases d'herbes chinoises, dont plus de la moitié ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale, a attiré l'attention de façon dramatique sur le danger associé à la consommation de certaines plantes qui échappent à toute législation. Les auteurs belges qui ont révélés ces cas les attribuent à la présence d'une substance néphrotoxique, l'acide aristolochique, dans une des plantes, *Aristolochia Fangji*, introduite par erreur dans la formule amaigrissante [18],[19].L'usage des plantes chez les patients atteints de maladie rénale semble avoir plus de risque. Il est principalement dû à leur perte de la fonction rénale [20]. Le rein est un organe vulnérable aux agressions toxiques en raison de son anatomie et de sa fonction [21]. Cette fonction physiologique importante l'expose à une grande quantité de substances toxiques et la prédispose à la néphrotoxicité, conduisant à une lésion rénale aiguë ou chronique. Cependant, le rein joue un rôle vital dans le maintien de l'homéostasie en éliminant les déchets, en préservant l'équilibre hydro-électrolytique, en maintenant l'équilibre acido-basique, en sécrétant des hormones et des peptides régulateurs, en métabolisant et en excrétant des composés endogènes et des xénobiotiques. Bien que le rein représente environ

0,5% de la masse corporelle, il reçoit jusqu'à 20% à 25% du débit cardiaque, ce qui peut exposer les tissus rénaux à des taux relativement élevés de substances toxiques transmises par le sang. Le rein peut également être exposé à des substances toxiques par l'activation métabolique de xénobiotiques par des systèmes enzymatiques situés dans l'épithélium tubulaire rénal et en raison du processus de concentration dans l'urine, le rein peut être exposé à des concentrations plus élevées de substances toxiques que d'autres tissus. Une lésion rénale peut entraîner des troubles systémiques généralisés et en raison d'une capacité de régénération limitée, une insuffisance rénale à long terme peut résulter d'une exposition à des agents néphrotoxiques [22].Les rapports de néphrotoxicité associés à l'utilisation de plantes médicinales englobent toutes les formes de dysfonctionnement rénal, allant des anomalies électrolytiques et de la protéinurie à l'insuffisance rénale chronique et à la mort. Dans les pays où les soins intensifs et le soutien en dialyse ne sont pas disponibles, la mortalité est élevée.

Les mécanismes des lésions rénales associées à la médecine alternative comprennent la néphrotoxicité directe, qui peut être augmentée par des conditions pré-disposantes sous-jacentes telles que la déshydratation; contamination ou erreur d'identification; utilisation ou préparation inappropriée d'un remède; ou interactions avec d'autres médicaments[21]. Diverses études continuent également à démontrer la contribution et le rôle étiologique majeur des plantes médicinales dans la pathogenèse des lésions rénales [23]. De plus, il a été documenté dans de nombreuses cas cliniques que plusieurs plantes induisent des effets rénaux indésirables allant de l'aggravation de la fonction rénale à l'insuffisance rénale[8,11].

Les plantes peuvent induire une néphrotoxicité par induction de l'apoptose. L'acide aristolochique *d'Aristolochia fangchi* provoque la néphropathie et la cancérogenèse de l'acide aristolochique bien connues par la formation d'adduits d'ADN. Une néphrite interstitielle aiguë a été diagnostiquée après la prise de la griffe du chat péruvien (*Uncariatomentosa*) [24]. Bien que toute la dimension des réactions néphrotoxiques n'ait pas encore été explorée en profondeur, certains exemples peuvent illustrer la pertinence et la nécessité de mener davantage de recherches sur ce sujet. Parmi les plantes néphrotoxique largement connu dans la littérature, on trouvait les espèces d'Aristolochia [25] et *capes aloe* [16]. Une étude récente a signalé le premier cas de néphrite interstitielle aiguë prouvée par biopsie suite à l'ingestion de *D*ioscoria *quinqueloba*, une plante médicinale utilisée comme traitement alternatif pour les maladies cardiovasculaires et diverses conditions médicales [26]. Plusieurs cas indiquent une augmentation de l'incidence de la néphrotoxicité induite par la phytothérapie [27]. Cependant, l'incidence réelle de la maladie rénale chez les utilisateurs de médecine traditionnelle n'est pas connue [8,9,14].

Au Maroc, la maladie rénale est un véritable problème de santé publique dans un pays aux ressources limitées [28], il a prévalu 5,1% de la population adulte [29]. La phytothérapie est très utilisée par la population marocaine en raison de leur vertu curative de plusieurs types de maladies, considérée comme moins cher, sans effets indésirables. Par ailleurs, le danger réel de cette thérapie réside dans le traitement des maladies chroniques [30]. En effet, des études ont montré que 55 à 90% des patients utilisent des plantes pour traiter des maladies chroniques telles que le diabète, l'hypertension et les maladies urinaires[31]. La prévalence de l'usage des plantes était de 52% chez les patients diabétiques [32], de 35% chez les patients cancéreux [33], et 28,6% chez les patients atteints de maladie rhumatismale entre février 2010 et mars 2010[34].Cet usage fréquent des plantes n'est pas dénué de risque et il peut être responsable des cas graves d'intoxication. En effet, des études menées par le Centre anti poison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM) ont montré que les plantes étaient impliquées dans 3 à 5% de tous les empoisonnements, mais causaient une mortalité plutôt élevée (17%) [35]. Une autre étude a démontré que la néphrite tubulo-interstitielle représente l'effet secondaire le plus fréquent lié à l'utilisation des plantes chez des patients de l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat (15,7%) [33].

Malgré les progrès substantiels dans l'étude des manifestations biologiques et physiques des calculs rénaux, il n'existe pas de médicament satisfaisant à utiliser en thérapie clinique. Les données des essais *in vitro*, *in vivo* et cliniques ont révélé que les agents phytothérapeutiques pourraient être utiles comme traitement alternatif ou complémentaire dans la prise en charge de la lithiase rénale[36]. Au Maroc, la phytothérapie remonte à plusieurs siècles et certaines plantes médicinales sont utilisées de manière traditionnelle pour le traitement de la lithiase rénale[37],[31]. Parmi les plantes anti-lithiasiques les plus connues, on peut citer: *Herniaria glabra* (caryophyllaceae), *Opuntia ficus-indica* (cactaceae), *Zea mays* (fabaceae) et *Zizyphus lotus*. Les résultats d'une étude ethnobotanique réalisée dans la région de Fès –Meknès ont révélé l'usage fréquent d'une mixture de ces quatre plantes contre la lithiase rénale, ainsi vient la deuxième partie de cette thèse où nous avons étudié la toxicité de cette mixture de plantes. La composition chimique et la toxicité de chaque plante distincte ont été étudiées *in vivo*. Le genre Herniaria (Caryophyllaceae) comprend plusieurs espèces largement répandues en Europe, en Asie et en Afrique du Nord. En plus du fait qu'une infusion de *H. glabra L*., *H. hirsuta L*. (épileuse velue) ou *H. fontanesii* est bien connue dans la médecine traditionnelle marocaine pour le traitement de la dyskinésie biliaire, de la lithiase ou un diurétique [38]. Une infusion d'*Herniaria hirsuta* a une efficacité prouvée contre l'urolithiase et la cholélithiase [39]. Certaines recherches phytochimiques sur ces espèces ont

révélé la présence de plusieurs saponines et flavonoïdes [30,31,37]. Plusieurs études relatives à la toxicité de cette plante ont confirmé la sécurité et l'innocuité de son usage aux doses consommées empiriquement dans la médecine marocaine traditionnelle. Cependant, à des doses plus élevées, il peut être toxique pour le foie et les reins [42].Une autre étude sur l'effet toxique de l'extrait butanolique de *Herniaria cinerea* a été testé par voie orale chez le rata observé, dans le rein, une nécrose tubulaire avec hémorragie[43].Les stigmates séchés de *Zea mays L*. traditionnellement utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires n'ont présenté aucun signe de toxicité [44].Les petits fruits de *Zizyphus lotus L*. ont été étudiés. La pulpe a une consistance dure, un goût sucré et une saveur très spécifique[45]. Une étude toxicologique a démontré que l'extrait aqueux de l'écorce de *Ziziphus attopensis* ne produisait aucun signe ni symptôme toxique lors des tests de toxicité orale aiguë et chronique. aucune létalité ni effets indésirables hématologiques ou biochimiques remarquables [46].L'analyse qualitative et quantitative des flavonoïdes de l'extrait méthanolique de fleurs *d'Opuntia ficus-indica*de la région méditerranéenne a été décrite. Sept composés ont été identifiés comme étant le kaempférol, la quercétine et les dérivés glycosylés de l'isorhamnetine [47]. L'extrait aqueux d'*Opuntia ficus indica* n'a montré aucune toxicité biologique sur les paramètres sériques et lipidiques chez le lapin blanc [48].

Selon la littérature, plusieurs études ont étudié l'usage des plantes à visée thérapeutique par la population marocaine. Cependant, cet usage chez les patients atteints de maladie rénale n'a jamais été documenté dans un service de néphrologie au Maroc. Ainsi que l'étude de néphrotoxicité associée à cet usage.

Notre travail de thèse vient combler ce manque scientifique et s'est intéressé à la caractérisation de la phytothérapie chez les patients atteints de maladie rénale dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès, d'autre part nous avons complété notre travail par une étude phytochimique et toxicologique d'une mixture faite de quatre plantes (*Herniaria glabra L., Opuntia ficus-indica, Zea mays et Zizyphus lotus L.*). Le choix de cette dernière s'est basé sur étude ethnopharmacologique réalisée dans la région de Fès – Meknès qui a concerné une enquête chez 289 herboristes et qui a documenté un usage fréquent de cette mixture contre la lithiase rénale [49].

OBJECTIFS DU TRAVAIL :

Nous souhaitons à travers ce travail atteindre les objectifs suivants :

- **Objectif principal :**
  - Caractériser les pathologies rénales liées à l'utilisation des plantes dans un cadre thérapeutique.
- **Objectifs secondaires :**
  - Evaluer la prévalence d'utilisation des plantes à titre thérapeutique par les patients atteints de maladies rénales.
  - Déterminer les facteurs associés à l'usage des plantes chez cette population.
  - Evaluer l'incidence de la néphrotoxicité liée à l'usage des plantes.
  - Etudier la relation de cause à effet entre la prise des plantes et la néphrotoxicité.
  - Etudier la toxicité aiguë et subaiguë d'une recette des plantes utilisée traditionnellement contre la lithiase rénale.

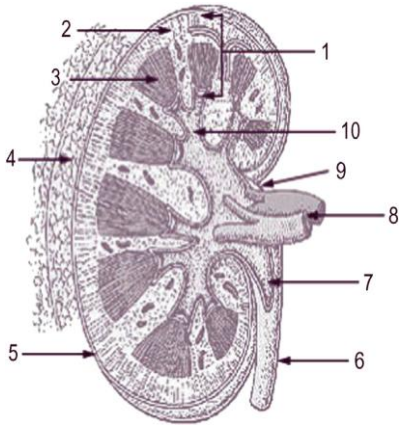
Synthèse bibliographique

I. Le rein et les xénobiotiques

Le rein est un organe apparié en forme de haricot qui se trouve le long de la paroi musculaire postérieure de la cavité abdominale avec le rein gauche situé un peu plus supérieur à cause de la plus grande taille du foie sur le côté droit du corps. Les reins, contrairement à d'autres organes abdominaux, sont considérés comme des organes rétro-péritonéaux parce qu'ils se trouvent derrière le péritoine qui traverse la cavité abdominale. Les côtes et les muscles du dos les protègent des dommages externes et ils sont également entourés par la graisse péri-rénale qui agit comme rembourrage protecteur.

II. Structure et fonction du rein

Structure macroscopique: chaque rein possède une surface concave et convexe. Le côté convexe de chaque organe est situé latéralement et le côté concave médian. L'échancrure sur le côté concave (l'hil rénal) fournit un espace pour l'artère rénal, la veine rénale et l'urètre pour entrer dans le rein. Une fine couche de connectivité fibreuse Le tissu forme la capsule rénale qui entoure chaque rein, et cela fournit une coquille externe rigide pour maintenir la forme des tissus intérieurs doux. Morphologiquement, le rein peut être divisé en la zone superficielle plus légère du cortex rénal et la plus foncé et profondément médullaire. Les deux structures forment ensemble les lobes rénaux. La figure 1 extraite de la source [50], montre une coupe transversale du rein.



1:parenchyme; 2: cortex; 3: médulle; 4:péri-rénal fat; 5: capsule; 6: uretère; 7: pelvis rénal; 8: artère rénale et veine; 9: hile;10: calice.

Figure 1: Coupe transversale du rein

Profondément à la capsule rénale est le cortex rénal vasculaire doux, dense et la médullaire rénale formée de sept pyramides rénales en forme de cône est profonde dans le cortex rénal. Les pyramides rénales sont alignées avec leurs bases faisant face au cortex rénal et leurs apex dirigés vers le centre du rein. Chaque apex se connecte à un calice mineur, un petit tube creux qui collecte l'urine. Les calices mineurs fusionnent pour former trois calices

majeurs plus grands, qui se fondent ensuite pour former le pelvis rénal creux au centre du rein. Le pelvis rénal sort du rein au niveau du hile rénal, où l'urine s'écoule dans l'uretère. Le néphron: Il s'agit de l'unité fonctionnelle du rein et consiste en un tube continu de cellules hétérogènes hautement spécialisées, présentant une sur-spécialisation le long des néphrons et entre eux,(Figure 2). Le nombre total de néphrons varie d'une espèce à l'autre en fonction de l'âge. Le rein humain contient environ un million de néphrons et environ 30000 sont retrouvés dans le rein du rat. Il existe des différences structurelles et fonctionnelles marquées entre les néphrons du cortex et ceux des régions juxta-médullaires[51].

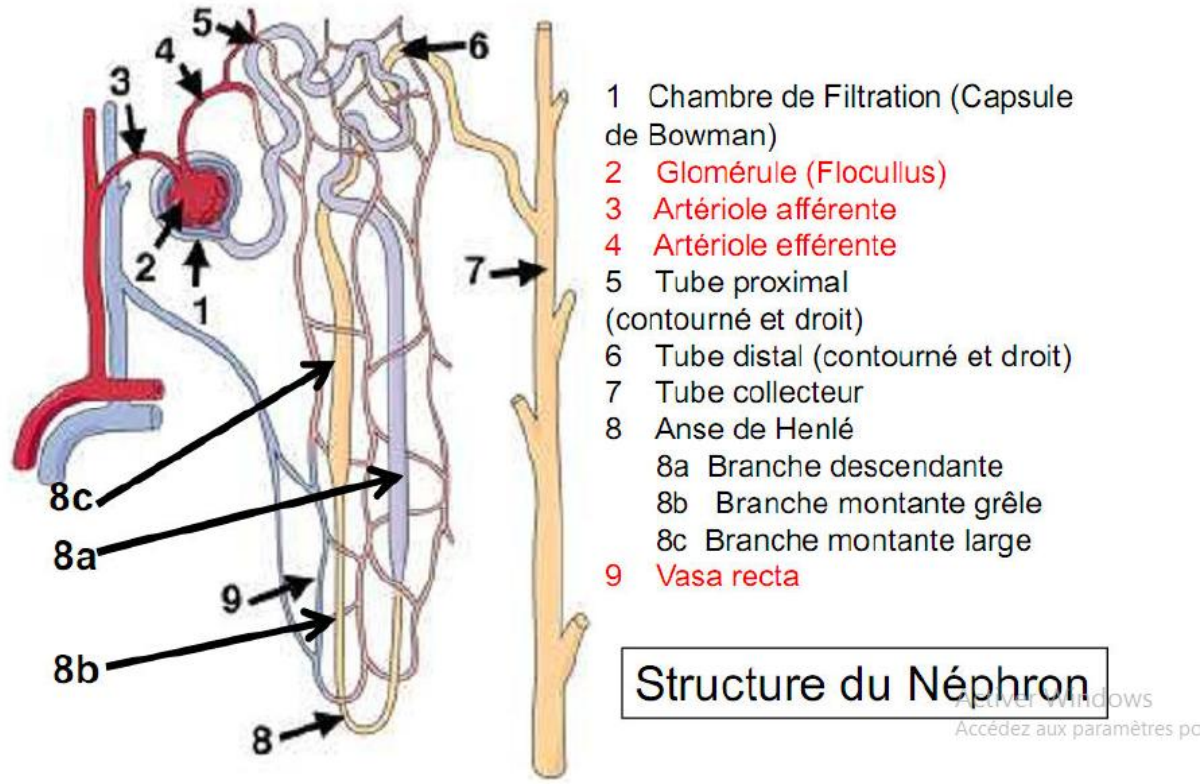


Figure 2: Schéma du néphron

Le néphron est la principale zone de formation de l'urine et de la réabsorption de composants sanguins essentiels tels que le glucose, les acides aminés et les sels. Ils peuvent être subdivisés en quatre sections principales qui diffèrent par leur fonction, leur emplacement et leur type de cellule [5].

Le glomérule: le corpuscule rénal, souvent simplement appelé glomérule, est constitué de deux structures: la capsule de Bowman et le glomérule lui-même. Dans le sens approprié, le glomérule décrit un lit capillaire ou des branches provenant de l'artériole afférente, de l'anastomose et se drainant vers l'artériole efférente. Il existe également des vaisseaux communicants entre les capillaires des branches. Le glomérule est enfermé dans la capsule de Bowman, un sac en forme de coupe, qui forme la partie initiale du néphron. Il fonctionne

comme un filtre d'exclusion macromoléculaire relativement peu sélectif vis-à-vis de la pression hydrostatique du sang. En règle générale, le nombre de glomérules est lié à la masse de l'espèce et la taille de chacun dépend, entre autres facteurs, du bilan hydrique de l'environnement (Figure 3) [52]. La capsule de Bowman a une couche pariétale externe et une couche viscérale interne, toutes deux composées d'épithélium squameux tandis que la couche viscérale est tapissée de podocytes qui entrent en contact avec le lit capillaire, formant ainsi des fentes de filtration par le pied [37]. Trois barrières de filtration peuvent donc être différenciées, à savoir: les capillaires fenêtrés (barrière pour composants cellulaires), la membrane basale des glomérules (taille des pores: 240_340 nm) et la couche viscérale (fentes de filtration: B25 nm). Toutes les couches ensemble fournissent les propriétés de barrière du glomérule pour les molécules 70 kDa [43]. Par conséquent, les molécules dépassant cette taille ne peuvent pas pénétrer dans l'urine primaire dans des reins en bonne santé. Outre cette exclusion de taille moléculaire, la charge électrique joue également un rôle essentiel. Les molécules non chargées ou chargées positivement sont filtrées plus facilement. La raison en est la surface chargée négativement des cellules endothéliales [44].La figure 3 publiée par *Schrier* and *Gottschalk* [53] montre un complexe glomérulaire et juxta-glomérulaire, constitué d'artérioles afférentes (AA) avec les cellules granulaires (JGC) de l'appareil juxta-glomérulaire, les cellules mésangiales extra-glomérulaires (EMC), le segment macula densa (MDC) de l'anse ascendante de Henle et l'effluent (EA). Les tubules proximaux (PT), l'espace de Bowman (BS), les capillaires glomérulaires (GC), les capillaires péri-tubulaires, les cellules mésangiales (MC) et les fibres nerveuses (NF).

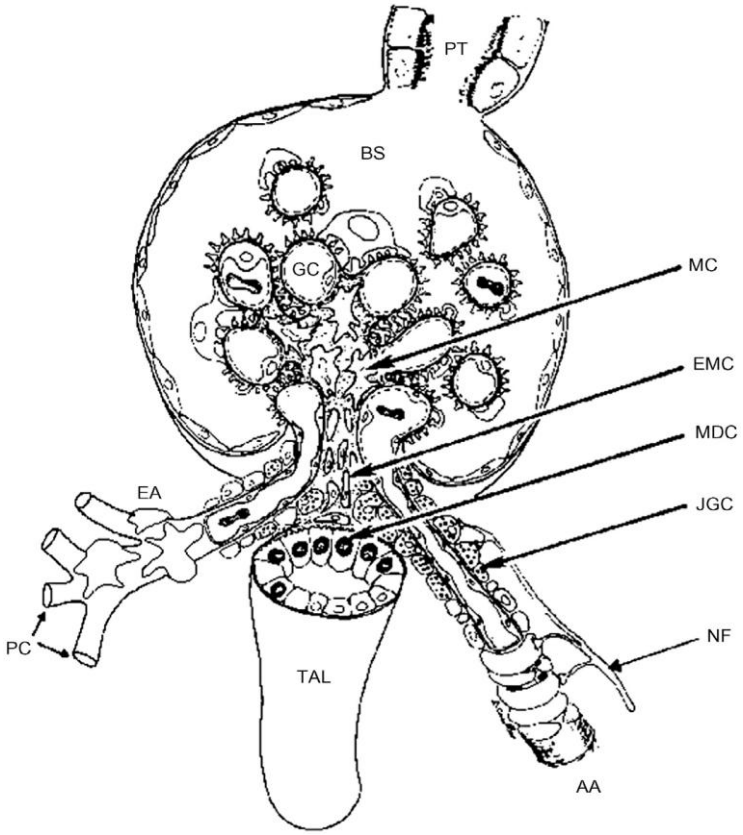


Figure 3: Complexe glomérulaire et juxta-glomérulaire

Le système tubulaire: Juste derrière le glomérule se trouve le tubule proximal qui ne se trouve que dans le cortex ou les zones sous-corticales du rein. Sur le plan anatomique, chaque tubule proximal est divisé en une partie contournée (pars convoluta) et une partie droite inférieure décroissante (le pars recta). Le pars convoluta est entièrement confiné au cortex rénal tandis que le pars recta descend dans la moelle externe et continue de devenir la branche descendante de l'anse de Henle. Il peut être subdivisé, en fonction de ses caractéristiques morphologiques et fonctionnelles, en trois segments, S1, S2 et S3. Les segments S1 et S2 appartiennent aux pars convoluta, tandis que le segment S3 appartient aux pars recta. Bien que la complexité cellulaire augmente de segments S1 à S3, la structure cellulaire est similaire sur les segments individuels. Les cellules tubulaires proximales (CTP) sont caractérisées par une surface liminale recouverte de microvillosités denses. Cette bordure en brosse augmente la surface de la lumière en fonction de leur fonctionnalité de résorption et de la détection d'un écoulement putatif dans la lumière. En outre, les CTP sont très riches en mitochondries pour la production d'énergie et l'alimentation pour divers processus de transport dépendant de l'ATP. À côté du tube proximal se trouve l'anse de Henle qui agit principalement pour créer un gradient de concentration dans le bulbe médullaire en atteignant une concentration élevée de sodium près des canaux collecteurs et en facilitant la réabsorption

de l'eau. L'anse de Henle est divisée en deux parties; la branche descendante, qui est la première partie après le tubule proximal, et la branche ascendante. Leur subdivision en cinq parties est également importante, en fonction de leur structure morphologique et de leur localisation dans le rein, à savoir:

- Branche descendante épaisse
- Branche descendante mince
- Branche ascendante mince
- Branche ascendante épaisse
- Branche ascendante épaisse et corticale

Les branches épaisses et minces qui descendent sont hautement et librement perméables à l'eau, mais leur perméabilité à l'urée et aux ions est assez faible. La branche ascendante mince est caractérisée par son imperméabilité à l'eau mais pas aux ions. Le canal collecteur suit le tube distal et effectue un réglage précis de la concentration via l'absorption d'eau. Tous les processus dans le canal collecteur sont sous le contrôle de l'aldostérone et de l'hormone antidiurétique. Le rein est un organe essentiel qui remplit plusieurs fonctions physiologiques importantes, notamment l'élimination des déchets endogènes, le contrôle du statut volumique, le maintien de l'équilibre électrolytique et acido-basique et la fonction endocrinienne[43,44].Le métabolisme et l'excrétion d'agents thérapeutiques et diagnostiques administrés de manière exogène, ainsi que les expositions environnementales, sont d'autres fonctions importantes. De plus, le rein est responsable de la synthèse de l'érythropoïétine, ce qui souligne son implication directe dans la formation des érythrocytes. Une autre position centrale du rein repose sur la synthèse de l'endopeptidase rénine, un stimulus majeur du système rénine angiotensine aldostérone et un régulateur important du volume de liquide extracellulaire et de la pression artérielle.

II.1 Le rein et le métabolisme des xénobiotiques

Les xénobiotiques comprennent les toxines dans les aliments, les peroxydes, les médicaments, les polluants environnementaux, etc. La facilité avec laquelle les xénobiotiques pénètrent dans le corps des mammifères et sont éliminés dépend en grande partie de leur solubilités dans l'eau. Les composés lipophiles sont généralement réabsorbés et se concentrent souvent dans le corps. Cependant, ils subissent une série de processus biochimiques (biotransformation) qui les convertissent en métabolites plus solubles dans l'eau. Les métabolites formés sont généralement chimiquement distincts et plus hydrophiles que le composé d'origine et sont facilement excrétés dans l'urine. En règle générale, deux

types de réactions enzymatiques sont impliqués dans la biotransformation: le premier est constitué des réactions de phase I, également appelées réactions de fonctionnalisation, impliquant l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse. Les autres réactions, appelées réactions de phase II, sont principalement des réactions de conjugaison dans lesquelles le composé parent ou le métabolite de phase I est lié de manière covalente à une molécule endogène telle que l'acide glucuronique, le glutathion (GSH), les acides aminés et le sulfate. L'ajout de cette fraction facilite l'excrétion de ces molécules du corps [56]. L'implication du rein dans le métabolisme des composés tant endogènes qu'exogènes n'a pas fait l'objet de beaucoup d'attention il y a environ trois décennies. Pendant longtemps, la plupart des connaissances sur le métabolisme des médicaments reposaient sur des informations provenant des études expérimentales sur le foie, qui est quantitativement le site de biotransformation le plus important de la plupart des médicaments et des xénobiotiques [57]. Depuis lors, des preuves ont démontré que le rein joue un rôle actif dans le métabolisme du médicament et est capable de conduire de nombreuses réactions métaboliques de phases I et II [58].

II.2 Métabolisme rénal et risque de néphrotoxicité

Les humains rencontrent fréquemment une grande variété de néphrotoxines potentielles, dont beaucoup sont soit prescrites, soit disponibles pour la population générale, en tant que médicaments en vente libre. Parmi les agents thérapeutiques ayant un potentiel néphrotoxique connu, on peut citer les agents antimicrobiens, les agents chimio-thérapeutiques, les analgésiques et les agents immunosuppresseurs [44,48]. Plusieurs de ces agents sont des néphrotoxines très puissantes et sont capables de provoquer des lésions rénales même avec une exposition brève ou de faible intensité. La première étape dans le développement de la néphrotoxicité nécessite une exposition adéquate à l'agent incriminé. Ces toxines peuvent endommager les tubules directement, sur le site du transport ou de la concentration du toxine ou en induisant une ischémie rénale, une hémoglobinurie ou une myoglobinurie [18]. La gravité de l'atteinte rénale augmente généralement avec l'exposition continue et l'exposition à des doses élevées. La nécrose tubulaire ou corticale aiguë et la néphrite interstitielle aiguë sont les lésions les plus courantes parmi les nombreuses lésions décrites. En raison de la grande capacité de métabolisme des reins, le concept de biotransformation en tant que moyen de produire des espèces réactives et toxiques devient essentiel pour comprendre le mécanisme de néphrotoxicité associé à la plupart des types de xénobiotiques. Le rein de mammifère possède de nombreuses réactions enzymatiques pouvant bio-activer des produits chimiques. La voie de conjugaison du GSH est l’une des principales

voies métaboliques rénales qui contribuent à la toxicité des xénobiotiques et on pense qu'elle est un facteur important dans l'évaluation des risques [56,50,46].

II.3 Motifs des lésions rénales toxiques

L'identification du site d'action ciblé des néphrotoxiques peut aider à déterminer l'impact fonctionnel et le mécanisme potentiel de toxicité. Les substances toxiques directement toxiques pour les cellules peuvent endommager le glomérule ou le segment S1 du tubule proximal lors de leur première entrée dans le néphron. À l'inverse, les substances toxiques à action directe peuvent être diluées dans l'ultra-filtrat initial et ne pas causer de blessures avant d'atteindre le néphron plus éloigné, où elles peuvent atteindre des concentrations toxiques au fur et à mesure de la réabsorption d'eau et / ou du changement de pH. Certains produits toxiques nécessitent une bio-activation pour exercer leurs effets toxiques; ils peuvent donc causer des lésions spécifiques au site du segment S3 du tubule proximal, où les processus de bioactivation sont les plus actifs [22].

III.Néphrotoxicité

III.1 Généralités sur la néphrotoxicité

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), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration. Les lésions rénales induites peuvent être réversibles ou définitives et intéresser le glomérule, le tubule et l'interstitium, ces deux dernières structures étant les plus fréquemment impliquées. Une atteinte vasculaire directe peut être parfois en cause et l'ischémie rénale qui en résulte générer des lésions tubulo-interstitielles secondaires. Il est classique de distinguer les mécanismes de toxicité directe dose-dépendants des mécanismes indirects de type immunologique le plus souvent non dose-dépendants. Cette classification a toutefois l'inconvénient de privilégier un concept monofactoriel de l'atteinte rénale d'origine toxique aux dépens d'un concept plurifactoriel prenant en compte la possible synergie de plusieurs substances néphrotoxiques ou de facteurs de susceptibilité individuelle[18].Dans le premier cas (concept mono-factoriel) une substance néphrotoxique est clairement identifiée comme l'agent causal d'une atteinte rénale spécifique, comme dans les insuffisances rénales aiguës d'origine médicamenteuse ou dans les néphrites interstitielles chroniques liées à l'exposition massive et prolongée au plomb. Dans le second (concept plurifactoriel), l'exposition à de faibles doses d'une substance néphrotoxique ne provoque pas à elle seule des lésions rénales, mais la coexistence chez un même sujet de plusieurs facteurs de risque,

d'origine exogène ou constitutionnelle, peut conduire à une insuffisance rénale [61]. La néphrotoxicité est souvent sous-estimée car mal connu. En revanche, elle doit toujours être évoquée devant toute situation rénale inhabituelle [62].

III.2 Néphrotoxicité des plantes

Plusieurs études épidémiologiques ont montré un lien entre plusieurs facteurs et l'initiation ainsi que la progression de la maladie rénale, parmi ces facteurs on trouve la néphrotoxicité [63]. Le rein est potentiellement exposé à de nombreuses agressions. Bien que le parenchyme possède des capacités d'adaptation et de régénération extraordinaires, la maladie rénale est capable de détruire progressivement les structures fonctionnelles du rein : les glomérules, les tubes, l'interstitium et les vaisseaux. Dans de nombreux cas, le métabolisme rénal donne un produit plus toxique que le composé d'origine. En raison de cette bio-activation et de plusieurs autres facteurs contribuant à la néphrotoxicité (1. Débit sanguin rénal élevé. Les reins représentent 1% du poids total du corps mais reçoivent 25% du débit cardiaque; 2. Concentration de produits chimiques dans le liquide intraluminal; 3. Réabsorption, sécrétion, ou les deux, de produits chimiques à travers des cellules tubulaires; 4. Biotransformation de protoxicants en intermédiaires réactifs; 5. Tubules proximaux en tant que cibles spécifiques: systèmes de transport membranaire (bordures en brosse, baso-latérales), teneur élevée en enzymes de bioactivation; 6. Branche ascendant épais médullaire: mauvaise oxygénation de la moelle, susceptibilité aux lésions hypoxiques [57]. Par ailleurs, quelle que soit la cause ou les divers et multiples mécanismes physiopathologiques sous-jacents, elle a une conséquence fonctionnelle commune : l'insuffisance rénale chronique (IRC). Celle-ci risque d'évoluer inexorablement vers le stade terminal correspondant à la ‘’mort rénale‘’. Cette dernière se traduit par de graves conséquences pour l'ensemble de l'organisme ayant perdu la constance du milieu intérieur, liées à l'intoxication urémique, d'une part et aux défaillances des fonctions endocrines rénales d'autre part les données disponibles ont démontré la toxicité en particulier rénale de certaines plantes et qui conduit à la nécrose tubulaire aiguë en général [64]. Au Burkina Faso, les remèdes traditionnels sont aussi incriminées dans l'insuffisance rénale aiguë [9]. La néphrotoxicité peut être causée par les substances chimiques de la plante, les produits pharmaceutiques incorporés aux remèdes traditionnels et non déclarés ou à leur interaction avec les produits végétaux actifs. Les remèdes traditionnels peuvent aussi aggraver une insuffisance rénale préexistante ou être à l'origine de complications chez ces patients [64]. Les effets des substances toxiques sur les reins sont protéiformes, impliquant une multitude de composés différents et divers

mécanismes de lésion. La lésion peut survenir à la suite d'une altération de l'hémodynamique rénale, d'une lésion cellulaire directe de l'épithélium tubulaire, d'une obstruction tubulaire du flux urinaire due à la précipitation de toxines ou de leurs métabolites, d'une inflammation interstitielle et / ou d'une micro-angiopathie thrombotique,(voir figure 4). Au début, les lésions se manifestent souvent par de subtils changements dans la fonction tubulaire, notamment une altération de la capacité de concentration de l'urine et / ou de la manipulation des électrolytes. En l'absence d'une surveillance judicieuse, les lésions peuvent échapper à la détection jusqu'à ce que la capacité fonctionnelle rénale diminue de manière significative [54]. Les néphrotoxines se rencontrent dans le monde entier dans les plantes comestibles courantes et les herbes médicinales. La prévalence de la néphropathie causée par les remèdes à base de plantes est directement liée au manque d'installations médicales, à la pauvreté, à l'ignorance, à la législation lâche et à la croyance en systèmes de médecine indigènes [65]. Certaines plantes peuvent être néphrotoxique, tant à travers l'utilisation de médecine douce dans les pays développés qu'a travers la médecine traditionnelle dans les pays en développement. C'est ainsi le cas des herbes chinoises contenant de l'acide aristolochique, qui a été à l'origine de nombreuses IRC, notamment en Belgique [66]. Mais de nombreuse autres atteintes rénales ont été décrite chez les adultes consomment des plantes médicinales: nécrose tubulaire, néphrite interstitielle.

Les données épidémiologiques concernant les risques rénaux liés à l'utilisation des plantes médicinales sont inexistantes. Toutefois, un certain nombre de substances ont été clairement identifiées comme pouvant occasionner des néphropathies interstitielles chroniques, des lithiases, des tumeurs urothéliales, quatre mécanismes de toxicité ont été évoqués [64] :

1. plantes médicinales bien identifiées mais dont l'effet est incertain ou sous-estimé ;
2. plantes médicinales contaminées par un médicament, des hormones ou des métaux lourds ;
3. plantes médicinales mal identifiées ;
4. plantes médicinales responsables d'une interaction avec des médicaments

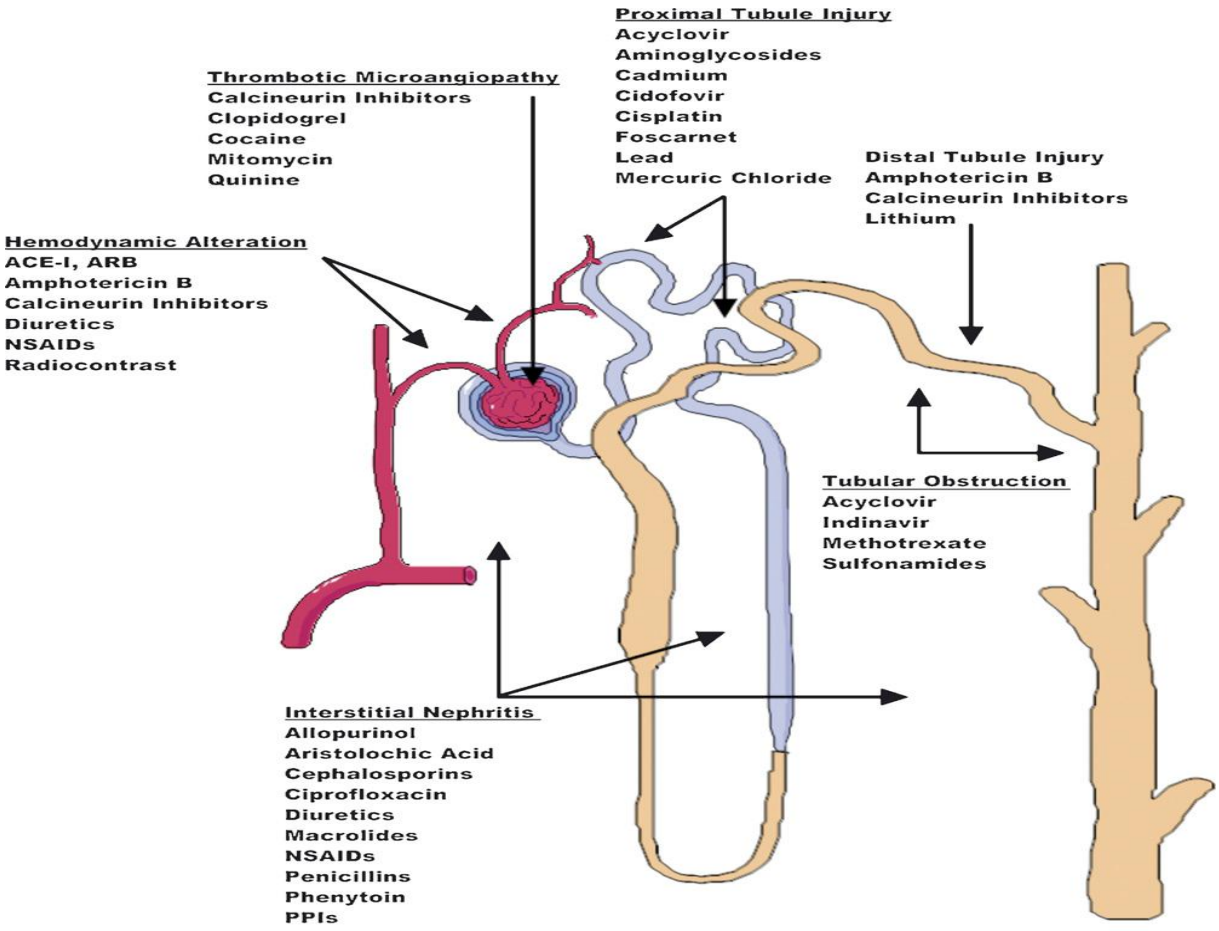


Figure 4: Néphrotoxiques médicamenteux courants: site et mécanisme de lésion

III.3 Mécanisme de néphrotoxicité associé aux plantes

La popularité de l'usage des plantes à visée thérapeutique auprès du grand public nécessite de prêter attention à leur utilisation sans danger. Contrairement aux médicaments classiques, les préparations à base de plantes sont souvent vendues comme des produits en vente libre et des suppléments nutritionnels non enregistrés. En conséquence, des toxicités n'ayant pas fait l'objet d'une enquête approfondie peuvent se produire. En effet, de nombreux rapports de toxicités à base de plantes ont été documentés dans la littérature. La néphrotoxicité est une toxicité majeure associée à la consommation de produits à base de plantes. Bien que toute la dimension des réactions néphrotoxiques n'ait pas encore été explorée en profondeur, certains exemples peuvent illustrer la pertinence et la nécessité de mener davantage de recherches sur ce sujet. L'oxalate d'étoile (*Averrhoea carambola*) et d'autres plantes, ainsi que la guaifénésine de Guaiacum officinale, induisent une néphropathie induite par l'apoptose qui conduit à une néphrolithiase. Les acides aristolochiques d'*Aristolochia fangchi* forment des adduits à l'ADN conduisant à la néphrite interstitielle et à

la carcinogenèse. *Callilepsis laureola* inhibe la synthèse de l'ATP mitochondrial. La griffe de chat (*Uncariatomentosa*) peut provoquer une néphrite interstitielle aiguë. L'utilisation d'écorce de saule (*Salixalba*) a été associée à la néphropathie analgésique. L'éphédrine d'*Ephedra sinica* augmente la pression artérielle, ce qui peut aggraver les conditions de l'hypertonie. La réglisse de *Glycyrrhiza glabra* induirait un pseudo-aldostéronisme, une insuffisance cardiaque, une hypertension. Les glycosides de *Tripterygium, Harpagophytum* et *Glycyrrhiza* peuvent inhiber les principaux processus de transport rénal nécessaires à la filtration, à la sécrétion et à l'absorption. Bien que les médicaments aient toujours le potentiel d'exercer des effets secondaires toxiques en plus de leur principal effet prévu, l'apparition de la toxicité nécessite des investigations approfondies afin de minimiser ces effets secondaires autant que possible. Trois stratégies principales peuvent aider à éviter les effets secondaires toxiques, en particulier la néphrotoxicité:

1. Contrôle de la qualité des produits à base de plantes. Des conditions standardisées pour la culture et la récolte des herbes médicinales (bonnes pratiques agricoles par exemple) aident à minimiser les variations de contenu en constituants actifs de la plante et les contaminations par les métaux lourds, les pesticides, les solvants organiques, les microbes, etc.
2. La recherche sur le mode d'action moléculaire des produits à base de plantes améliore la compréhension des mécanismes physiopathologiques. Cela peut faciliter la mise au point de médicaments néphroprotecteurs, d'antidotes et d'autres traitements possibles contre la toxicité rénale.
3. Les essais cliniques devraient fournir des preuves non seulement de l'efficacité des préparations à base de plantes, mais également de leur innocuité. Des essais de phase I plus contrôlés sont nécessaires pour démontrer une faible toxicité.

Il est souvent suggéré que la phytothérapie soit une «médecine douce», ce qui implique qu'elle est sans effets secondaires par rapport aux médicaments chimiques synthétiques. Bien que cela puisse être vrai dans de nombreux cas, les rapports de cas de réactions néphrotoxiques à des produits à base de plantes doivent être pris au sérieux. La médecine factuelle peut aider à justifier davantage l'utilisation sans danger de la phytothérapie [24].

Le rein est le principal organe d'excrétion des xénobiotiques et de leurs métabolites. L'activité métabolique élevée et la capacité du transporteur de cet organe lui permettent d'effectuer également l'inactivation métabolique des composés et augmenter leur solubilité dans l'eau, pour faciliter ou améliorer l'élimination par l'urine [43 ,44]. Ce rôle du rein comme

principal éliminateur des drogues exogènes et des toxines, en plus du fait qu'elle se caractérise par un grand volume d'approvisionnement en sang (20 à 25% du débit cardiaque) qui assure un haut niveau de livraison toxique sur une période de temps, prédispose cet organe important à la néphrotoxicité et améliore sa vulnérabilité au développement de diverses formes de blessures [55]. La susceptibilité des reins à une lésion due aux effets néfastes d'une large gamme de produits chimiques est de plus en plus évidente, surtout au cours des trois dernières décennies et demie. Le Niveau d'Exposition de toxicité varie d'une quantité minime à une dose très élevée, peut être Chronique ou limitée à un seul événement, et des blessures peuvent résulter de l'exposition à une seule substance ou à de multiples produits chimiques. Les circonstances de l'exposition peuvent être inadmissibles, Overdose accidentelle ou intentionnelle ou de nécessité thérapeutique. Alors que certains produits chimiques cause une lésion rénale aiguë (IRA), d'autres produisent des modifications rénales chroniques qui peuvent conduire à une insuffisance rénale en phase terminale et une malignité rénale [60].

Des preuves épidémiologiques antérieures indiquaient que la néphrotoxicité conduisant à une insuffisance rénale aiguë (IRA) et / ou à une insuffisance rénale chronique (IRC) représentait un fardeau financier considérable pour la société [67]. Différentes études expérimentales et efforts visant à la sélection des plantes ont révélé le potentiel de certaines plantes pour induire un dysfonctionnement rénal, seules des données expérimentales ou précliniques sont disponibles pour testé des plantes ou des composés. Les études précliniques et cliniques étendues sont, par conséquent, nécessaires pour établir leurs effets chez les humains.

IV. Plantes Médicinales

On appelle plante médicinale toute plante renfermant un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies [68]. Le Maroc est parmi les cinq premiers pays floristiquement les plus riches à l'échelle du bassin méditerranéen. Le climat varié et les conditions écologiques hétérogènes ont favorisé la prolifération de plus de 4200 espèces et sous espèces. Les familles les plus importantes, comptant plus de 100 espèces chacune, sont au nombre de neuf seulement et regroupent plus de la moitié de la richesse spécifique totale du pays. Les plantes utilisées en médecine traditionnelle au Maroc sont estimées aux près de 800 espèces spontanées, cultivées ou importées, réparties dans 107 familles et 352 genres**.** Ces espèces sont impliquées dans plus de 600 recettes et utilisées pour traiter 27 maladies dont les plus importantes sont les affections concernant le système digestif, le système respiratoire, le système cardiovasculaire et les affections dermatologiques [61,62]. Selon les résultats d'une enquête socio-économique réalisée sur la médecine traditionnelle au Maroc, 71 % des personnes interrogées utilisent les plantes médicinales et aromatiques pour se soigner [70]**.** Cependant, plusieurs problèmes en relation avec l'utilisation des plantes médicinales d'une façon traditionnelle risquent d'exposer la santé à des malades et à des accidents graves. Parmi ces problèmes, la diversité et la complexité des noms vernaculaires qui rend difficile l'identification des plantes à utiliser, les posologies et la durée d'utilisation ne sont pas précises et varient d'un herboriste à l'autre, l'utilisation de la même plante pour plusieurs affections désignées comme une seule maladie, les produits utilisés sont généralement mal conservés et de mauvaise qualité ce qui risque de les rendre toxiques. Pour cela, une étude scientifique de toutes les plantes médicinales et une réglementation de leur prescription et leur détention sont impératives pour une utilisation sans danger.

1527 patients (1095 patients diabétiques, 274 atteints de troubles rénaux et 158 atteints de troubles cardiaques) et 25 guérisseurs traditionnels à base de plantes ont été interrogés dans quatre régions différentes de la région de Fès – Boulemane. Plus de 1153 des patients interrogés (76%) ont utilisé régulièrement des plantes médicinales pour traiter le diabète, les maladies cardiaques et rénales. Ces données ont montré que la phytothérapie a toujours été pratiquée dans cette région. Toutes les personnes interrogées ont indiqué que la phytothérapie était motivée par le fait que les plantes étaient les moins chers (54%) et plus efficaces (38%) que la médecine moderne. Ils ont également signalé que le résultat de la phytothérapie est meilleur (72%). L'enquête a révélé qu'environ 90 plantes ont été citées (54 plantes pour le diabète, 11 pour les maladies cardiaques, 19 pour l'hypertension et 33 pour les maladies

rénales). Seulement 12% du total des patients ont une connaissance relative des plantes toxiques. Le résultat indique que neuf plantes sont extrêmement toxiques à fortes doses et lors d'un traitement chronique. Cinquante-neuf pour cent des enquêteurs ont indiqué qu'ils utilisaient des plantes médicinales à partir de l'expérience des autres [37].

A Tan-Tan, la phytothérapie occupe une place importante dans le patrimoine culturel de la société par leurs vertus curatives de plusieurs types de maladies, considérée comme moins cher, sans effets indésirables. Par ailleurs, le danger réel de cette thérapie réside dans le traitement des maladies chroniques telles que les infections urinaires (pyélonéphrite et cystite). Au Maroc, les intoxications par les plantes ne sont pas négligeables. Elles sont souvent à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importante. Cette menace est très difficile à l'écarter à cause de l'imbrication de plusieurs facteurs y contribue :

- Les plantes, parce qu'elles sont naturelles, sont considérées à tort comme non dangereuses et la population y a recours dans des contextes très variés et nombreux.
- Le niveau socio-économique et la difficulté d'accès aux soins médicaux favorisent le recours par la population aux plantes pour des usages thérapeutiques.
- La médecine moderne, pour des raisons de coût ou d'incapacité de traitement d'une maladie grave ou chronique, cède alors la place aux herboristes et aux "tradipraticiens" malheureusement mal ou simplement pas formés au diagnostic des maladies et au maniement de la phytothérapie.
- Les produits utilisés sont souvent "un panaché" de plantes, dont la connaissance et les impératifs de préparation et de consommation ne sont pas maitrisés. Ainsi, les plantes peuvent contenir des composés chimiques puissants, responsables d'effets indésirables et de toxicité [30].

L'usage des plantes médicinales dans le traitement des maladies reste un art très compliqué, il ne diffère pas fondamentalement de l'usage des médicaments. Il ne doit pas être considéré comme d'autres domaines des médecines alternatives qui sont simplement basées sur l'expérience et des « idées novatrices ». La phytothérapie utilise des produits biologiques ayant des propriétés pharmacodynamiques bien précises et pouvant induire des incidents toxiques très importants [71]. Le choix des plantes à utiliser dans les remèdes à base de plantes peut dépendre de nombreux facteurs. Leur qualité dépend principalement de l'expertise taxonomique des individus qui les collectent et des compétences de ceux qui les préparent. Une mauvaise identification ou même la sélection d'une partie de la plante incorrecte est souvent la source d'e-excès et de réactions indésirables [72].

IV.1 Normalisation des plantes médicinales

Dans les systèmes de médecine traditionnels, les médicaments sont principalement distribués sous forme de décoction d'eau ou d'extrait éthanolique. Les parties de plantes fraîches, le jus ou la poudre brute sont une rareté plutôt qu'une règle. Ainsi, les parties de plantes médicinales doivent être authentiques et exemptes de matériaux nocifs tels que pesticides, métaux lourds, contamination microbienne ou radioactive, etc. Les plantes médicinales sont soumises à une seule extraction au solvant, une ou plusieurs fois, ou à une décoction d'eau ou comme décrit dans les textes anciens. L'extrait doit ensuite être vérifié pour l'activité biologique indiquée dans un ou plusieurs modèles animaux expérimentaux. L'extrait bioactif doit être normalisé sur la base du principe actif ou du composé principal ainsi que des empreintes digitales. La prochaine étape importante est la stabilisation de l'extrait bioactif avec une durée de conservation minimale de plus d'un an.L'extrait bioactif stabilisé doit être soumis à des études réglementaires ou à des études d'innocuité limitées chez les animaux. La détermination du mode d'action probable expliquera le profil thérapeutique. L'extrait de plantes sans danger et stable peut être commercialisé si son utilisation thérapeutique est bien documentée dans les systèmes de médecine locaux, comme l'a également vu l'OMS [73].

IV.2 Source de toxicité des plantes médicinales

De nombreux patients utilisent des suppléments à base d'herbes / herbes médicinales comme alternative et / ou complément au médicament prescrit. Les produits à base de plantes sont préférés par la population, car ils sont naturels. De plus, ils sont considérés comme «sûrs» et «ont moins d'effets secondaires» que les «drogues synthétiques». D'autre part, les plantes contiennent un certain nombre d'ingrédients actifs qui produisent un effet physiologique dans le corps. Si une plante ou un produit à base de plantes est réputée avoir un effet bénéfique sur un certain état de santé, il doit être en mesure de modifier le système physiologique; c'est-à-dire exercer une réponse pharmacologique. Par conséquent, il peut également avoir des effets secondaires. La figure 7 résume les problèmes rencontrés avec l'usage des plantes réalisée par Hale Zerrin Toklu [74].

Cause de toxicité des plantes :

La toxicité des plantes médicinales peut être expliquée par:

- La toxicité intrinsèque des constituants

Les plantes médicinales sont des mélanges complexes de molécules diverses. Leur composition, souvent mal définie, est formée de molécules pourvues d'une activité biologique

notoire, entre autres des hétérosides, des alcaloïdes, des anthocyanes, des tannins et des stéroïdes. Comme toutes les molécules bioactives, ces constituants peuvent, à un certain degré de concentration, présenter une toxicité intrinsèque. Telle la composition des produits végétaux, qui varie de multiples façons, la teneur de ces constituants peut « naturellement » varier d'une préparation à une autre [4].

- L'identification imprécise des composants

Une préparation à base de plantes peut devenir toxique lorsqu'un de ses constituants, qui est susceptible d'avoir des effets toxiques graves, n'est pas identifié ou est mal identifié : En 1991 et 1992, la substitution de *Stephania tetrandra* par *Aristolocha fangchi* dans une préparation amaigrissante a été la cause de néphropathies graves chez des consommatrices [57].Bien qu'elles soient reconnues comme des herbes toxiques, les espèces d'Aristolochia sont encore largement utilisées dans le monde entier. Les acides aristolochiques (AA) qu'ils contiennent peuvent induire la soi-disant «néphropathie acide aristolochique», conduisant à une fibrose rénale et à un cancer des voies urinaires supérieures. La médecine traditionnelle marocaine utilise encore souvent des espèces d'Aristolochia sous le nom vernaculaire de Bereztem pour le traitement de nombreux maux, notamment le cancer, le diabète ou les troubles du tube digestif. L'identité botanique et la toxicité rénale des espèces utilisées demeurant inexplorées, la sécurité des patients peut être menacée. Les données ethnopharmacologiques ont été collectées auprès d'herboristes des provinces d'Oujda et de Berkane, situées dans le nord-est du Maroc. Des échantillons de Bereztem ont été collectés dans des magasins d'herboristerie et contrôlés pour vérifier leur teneur en AA. La toxicité d'extraits méthanoliques bruts de chaque plante a été évaluée sur un modèle *in vitro*, l'enquête a révélé que, parmi les 42 herboristes visités, 33 étaient des détaillants de Bereztem, généralement vendu comme traitement du cancer. Des recherches botaniques ont révélé qu'*Aristolochia longa* était fréquemment remplacée par *Bryonia dioica*, associée à une cytotoxicité plus élevée[75].

- Altérations

La toxicité peut être aussi liée à la présence de composants qui altèrent chimiquement les préparations à base de plantes, qu'il s'agit de végétaux ou de substances chimiques médicamenteuses[71].

- Contaminations

Les produits à base des plantes médicinales peuvent contenir des contaminants toxiques, tels que les pesticides et les métaux lourds tels que le plomb, le mercure ou l'arsenic,

ainsi que des pollens, des champignons microscopiques et des moisissures susceptibles de causer des réactions allergiques et/ou toxiques.

- Interactions plantes-médicaments

L'un des dangers de toute association plantes-médicaments est l'interaction potentielle entre les deux agents. Les parties de plantes utilisées en phytothérapie contiennent diverses substances actives et annexes. Dans notre organisme existent plusieurs systèmes de protection contre les toxiques que nous absorbons avec la nourriture. Parmi eux, les systèmes enzymatiques dégradant les toxiques et les médicaments dans le foie et l'intestin, comme les isoenzymes du cytochrome P450, que nous connaissons surtout du métabolisme des médicaments. Les constituants des spécialités phytomédicinales peuvent modifier la fonction et/ou l'expression de tels systèmes de détoxication. Ce qui peut par conséquent provoquer des interactions avec des médicaments pris en parallèle. Il est également possible que les phytothérapies et les médicaments conventionnels s'influencent mutuellement dans leur pharmacodynamique, comme dans le cas d'une sédation accrue lors de la prise d'un phyto-médicament tranquillisant et d'un somnifère conventionnel [68,73].

- Normalisation

Les composants des plantes varient avec la saison, le lieu et l'altitude à laquelle l'herbe a été cultivée, de sorte que le même produit peut varier d'un lot à l'autre. Le processus d'extraction du produit donne des concentrations variables de produits chimiques, notamment des acides gras, des stérols, des alcaloïdes, des flavonoïdes, des glycosides, des saponines et autres. Le constituant effectif étant rarement connu, certains fabricants basent la normalisation sur l'ingrédient actif présumé. L'étiquetage des composants ne sont pas toujours suivis fidèlement. Vingt-cinq produits à base de ginseng disponibles dans un magasin d'aliments naturels et analysés pour déterminer la présence de constituants spécifiques ont des concentrations de ginseng différentes de celles indiquées sur l'étiquette et présentent des variations significatives d'un produit à l'autre [77].



Figure 5: Source de toxicité des produits à base des plantes médicinales

IV.3 Raisons d'usage des produits à base de plantes

Certaines personnes considèrent que les médicaments pharmaceutiques sont trop coûteux, causent des effets indésirables, et en contradiction avec leurs croyances personnelles en la guérison naturelle. La plupart, cependant, croient que, comme les plantes médicinales ont été utilisées pendant des siècles, elles doivent être efficace et sûr un point de vue renforcé par les retours positifs d'Internet et par témoignages. Malheureusement, de nombreux utilisateurs de plantes médicinales hésitent à informer leurs médecins de leur utilisation, par peur de réprimande. Les plantes médicinales sont utilisées en complément des médicaments conventionnels ou comme alternative aux médicaments. Utilisation d'herbes non éprouvées seules pour traiter des maladies graves telles que le cancer, ou le sida, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies du foie, entre autres, comportent évidemment un risque élevé (18-20 ans). Les utilisateurs à base de plantes aussi avoir d'autres objectifs; dans une récente enquête par questionnaire, leurs objectifs, par ordre de prévalence, devaient influencer l'histoire naturelle de la maladie, promouvoir le bien-être, réduire les effets secondaires, maîtrisent leur vie, soulagent leurs symptômes, fournissent un soutien émotionnel, améliorer la qualité de vie, mieux faire face à la maladie et favoriser la guérison naturelle... [77]. Selon une étude sur les raisons pour lesquelles les patients thaïlandais atteints d'insuffisance rénale chronique utilisent ou ne prennent pas de suppléments à base de plantes ou diététiques (HDS), les raisons les plus fréquemment invoquées dans l'utilisation du HDS dans l'enquête étaient dues aux recommandations de la famille ou de leurs amis (35%), suivie de l'espoir de tirer profit de l'utilisation des HDS (24%). Dans le même temps, seuls 3% des utilisateurs ont indiqué que la sécurité des HDS était une des raisons de leur utilisation. En ce qui concerne

les résultats qualitatifs, cinq thèmes ont été dégagés sur les perceptions du HDS: besoins des patients en matière de santé; perceptions des avantages et de la sécurité des HDS; volonté d'essayer HDS; et les effets secondaires de la médecine conventionnelle (MC). En outre, deux autres thèmes influençant l'utilisation des HDS étaient les recommandations du réseau social des patients et des médias (voir la figure 6) [78].

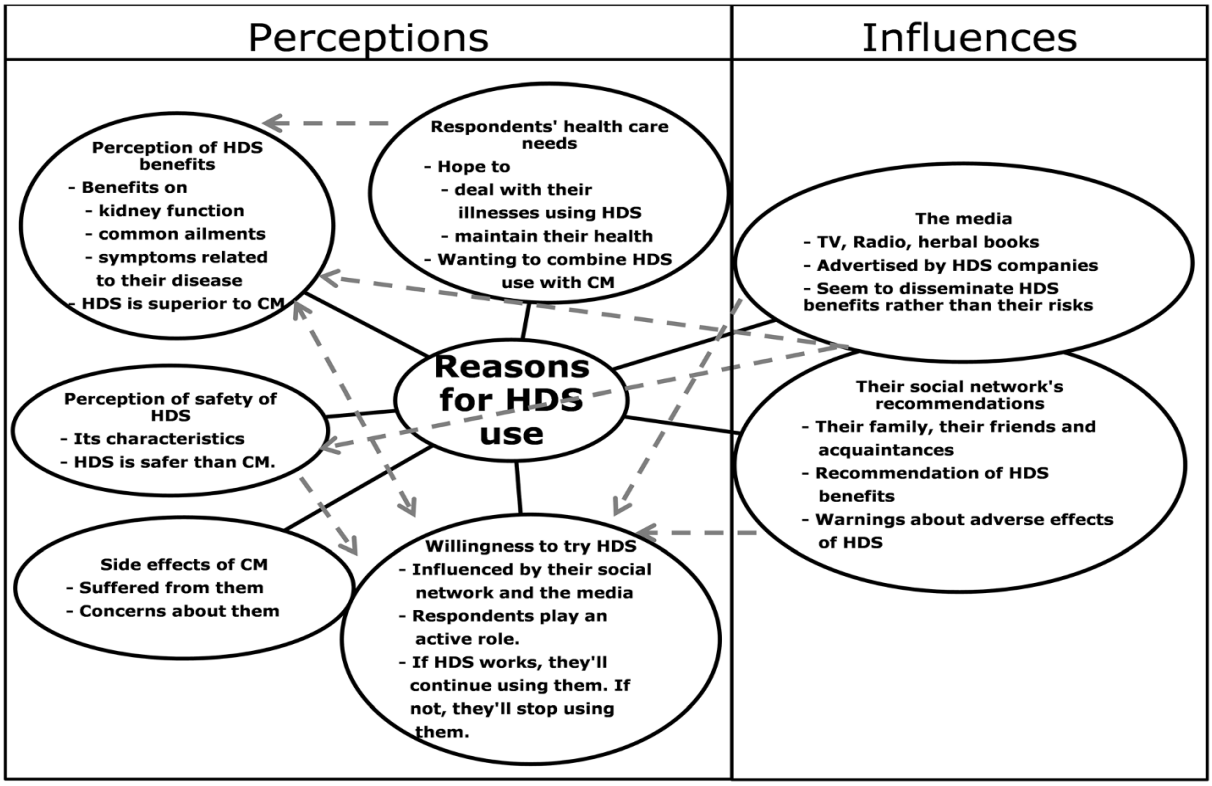


Figure 6: Thèmes issus d'entretiens avec 16 participants sur les raisons de leur utilisation des plantes et supplément à base de plantes (HDS)

IV.4 Plantes médicinales et patients atteints de maladie rénale

L'innocuité des remèdes à base de plantes et des suppléments est particulièrement préoccupante chez les patients atteints d'une maladie rénale. L'utilisation supplémentaire peut être particulièrement dangereuse dans les cas d'insuffisance rénale en raison d'une pharmacocinétique imprévisible, d'interactions médicamenteuses, d'effets néfastes sur la fonction rénale, de néphrotoxicité et d'altérations hémodynamiques, d'effets imprévisibles sur la pression artérielle ou la glycémie ou de la potentialisation d'anomalies électrolytiques [79]. Selon une étude d'herbes ayant des effets néphrotoxiques potentiels, selon la médecine traditionnelle perse, un total de 64 plantes présentant un potentiel dans l'insuffisance rénale et leurs médicaments de reformage ont été enregistrés dans 7 sources incluses dans cette analyse. *Allium schoenoprasum* et *Marrubium vulgare* étaient les plantes néphrotoxiques les plus fréquentes et les plus soulignées dans les ouvrages sur les particules, mais il n'existait

aucune preuve scientifique pertinente. Malgré le manque d'études cliniques, des preuves ont été apportées pour 38% des plantes en liaison à des lésions rénales [80].

V. Modèles expérimentaux pour les études toxicologiques

Il existe plusieurs méthodes établies pour évaluer la néphrotoxicité induite par les plantes. Les modèles animaux sont considérés comme le «gold standard» pour évaluer la toxicité et restent les modèles recommandés par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour étudier la toxicité de nouveaux médicaments [81]. Classiquement, les études de toxicité aiguë et subaiguë de plantes médicinales sont le moyen le plus rapide d'évaluer les profils toxicologiques des plantes médicinales. Il est utile d'avoir une idée rapide sur la nocivité ou la sécurité des médicaments. Les chercheurs peuvent effectuer le test de toxicité aiguë ou subaiguë avec n'importe quelle espèce animale, mais ils utilisent le plus souvent des rats ou des souris. Les autres espèces comprennent les chiens, hamsters, chats, cobayes, lapins et singes. Dans chaque cas, le choix de l'animal approprié pour un test particulier est influencé par la méthode du test, qui est également liée à la voie d'administration du produit. Certaines méthodes de toxicité aiguë incluent les méthodes orales (procédures à doses fixes, ascendantes et descendantes), les méthodes par voie cutanée, par inhalation, par voie intra-péritonéale et par irritation des yeux [60].

V.1 Animaux utilisés dans les études de toxicité aiguë et subaiguë

Les études sur les animaux ont constitué la pierre angulaire des évaluations de la toxicologie et de la sécurité malgré les difficultés d'interprétation et d'extrapolation des animaux comparés à l'être humain. C'est complexe, compte tenu des différences biologiques entre les espèces et de l'utilisation de doses expérimentales élevées. Les études chez l'animal sont utilisées pour évaluer divers résultats toxicologiques: effets non cancérogènes potentiels, génotoxicité, cancérogénicité, ainsi que des effets indésirables sur la reproduction et le développement. Les rongeurs (mâles et femelles) sont les modèles animaux les plus largement utilisés, mais d'autres types d'animaux avec des sensibilités particulières peuvent être utilisés pour des effets spécifiques [60].

V.1.1 Animaux utilisés en toxicité aiguë

Les différents types d'animaux utilisés en toxicité aiguë peuvent varier en fonction de la voie d'administration du produit. Exemple, en Afrique et ailleurs, l'espèce de rongeur la plus expérimentée est le rat albinos (Wistar) et la substance d'essai est administrée en une seule dose par voie orale (si ce n'est pas possible, la dose peut être administrée en petites fractions sur une période ne dépassant pas 24 heures) [82]. Cependant, il y a beaucoup de recherches impliquant la souris (souris suiss) au lieu du rat. D'ailleurs, la souris est connue comme étant, plus sensible et exprimerait facilement des symptômes toxiques, et de sa petite taille rend le test plus économique. Quelques années auparavant, pour la plupart des classes de substances chimiques, les organismes de réglementation gouvernementaux exigeaient une toxicité à dose unique pour au moins deux rongeurs et une espèce autre que de rongeur. Des chiens et parfois même des singes ont été utilisés [82].

V.1.2 Animaux utilisés en toxicité subaiguë

Les animaux utilisés en toxicité subaiguë sont principalement les rats, et sont manipulés tous les jours (selon le protocole établi) et devront résister à la durée du test. Par exemple, l'administration orale quotidienne de la substance d'essai avec une aiguille d'intubation ou même par voie intra-péritonéale (voies d'exposition courantes) pendant environ 28 jours pourrait induire un stress chez les souris [83]. Par conséquent, ils ne sont pas très appropriés, même en cas de mélange du produit à tester à des aliments pour animaux ou à de l'eau pour être consommé librement par les animaux ou qu'un produit soit destiné à être inhalé, l'utilisation de souris doit être fortement justifiée [84].

V.2 Méthodes d'étude de la toxicité aiguë et subaiguë

Dans les essais sur les animaux, la voie d'exposition doit refléter celle de l'homme. S'il n'y a pas de voie d'exposition appropriée, l'interprétation de l'étude reste difficile. En effet, la toxicité (ou la détoxication) d'un composé peut être fortement dépendante de son absorption dans le tractus gastro-intestinal et de son métabolisme ultérieur. De plus, les expositions orales ne reflètent généralement pas la toxicité cutanée, respiratoire ou autre. Dans cette optique, les différentes méthodes de toxicité aiguë et subaiguë reposent sur la voie d'exposition. Les animaux sont souvent observés pendant 2 ou 4 semaines après la fin du traitement pour la réversibilité, la persistance ou l'apparition tardive d'effets indésirables [60].

V.2.1 Toxicité orale

Les différentes méthodes de toxicité aiguë par voie orale reposent sur les résultats finaux attendus. Habituellement, les animaux sont à jeun 24 heures avant le test dans ce type de toxicité. En effet, la procédure à dose fixe consiste à minimiser le nombre d'animaux requis pour estimer la toxicité aiguë par voie orale d'un produit chimique. La méthode permet d'estimer la dose létale 50(DL50) avec un intervalle de confiance de deux et les résultats permettront à la substance d'être classée conformément au système général harmonisé (SGH), qui permet de classer les substances dangereuses [85]. L'essai consiste à administrer à des groupes d'animaux (sexe unique, normalement des femelles) une procédure progressive utilisant les doses fixes de 5, 50, 300 et 2000 mg / kg (exceptionnellement une dose supplémentaire de 5000 mg / kg peut être envisagée). La dose initiale est choisie comme la dose susceptible de produire des signes de toxicité sans causer d'effets toxiques graves ni de mortalité, sur la base de données *in vivo* / *in vitro* (en l'absence de toute information, la dose initiale sera de 300 mg / kg). D'autres groupes d'animaux peuvent être exposés à des doses supérieures ou inférieures, en fonction de la présence ou de l'absence de signes de toxicité. Cette procédure se poursuit jusqu'à l'identification de la dose provoquant une toxicité évidente. La substance d'essai peut être administrée en fractions plus petites sur une période ne dépassant pas 24 heures si le volume est élevé pour une administration unique. Cette méthode est commune à certains chercheurs en Afrique. La méthode de la classe de toxicité aiguë avec un objectif similaire à celui de la dose fixe, consiste à expérimenter par étapes avec l'utilisation de trois animaux du même sexe (des femelles) par étape. L'absence ou la présence de mortalité liée au composé chez les animaux traités à une étape déterminera l'étape suivante, notamment; la dose de trois animaux supplémentaires avec la même dose; la dose de trois animaux supplémentaires à la dose immédiatement supérieure ou inférieure). La dose de départ est choisie parmi l'une des quatre doses fixes (5, 50, 300 et 2000) et devrait correspondre à celle qui est la plus susceptible de provoquer la mortalité chez certains des animaux traités. Quant à la procédure de bas en haut, elle consiste en une progression de la posologie unique et ordonnée dans laquelle les animaux du même sexe (des femelles) sont traités, un à la fois. Le premier animal reçoit un échelon de dose inférieure au niveau de la meilleure estimation de la DL50 (lorsque aucune information n'est disponible pour établir une estimation préliminaire de la DL50, la dose initiale suggérée est de 175 mg / kg). Si l'animal survit, la dose pour l'animal suivant est multipliée par 3,2 par rapport à la dose initiale. S'il meurt, la dose pour l'animal suivant est diminuée d'une progression de la dose similaire [85].

V.2.2 Importance de la DL50 dans les examens préalables de toxicité aiguë

En toxicologie, la dose létale médiane, la DL50 (abréviation de «dose létale, 50%»), la CL50 (concentration létale, 50%) ou la CLt50 (concentration létale et la durée) d'une toxine, d'un rayonnement ou d'un agent pathogène est la dose requise pour tuer la moitié des membres d'une population après une durée d'essai spécifiée. La valeur de la DL50 est exprimée en poids de produit chimique administré par kilogramme de poids corporel de l'animal. Elle indique l'animal d'essai utilisé et la voie d'exposition ou d'administration; par exemple, DL50 (orale, rat) - 5 mg / kg, DL50 (peau, lapin) - 5 g / kg. Si les effets mortels de la respiration d'un composé doivent être testés, le produit chimique (généralement un gaz ou une vapeur) est d'abord mélangé à une concentration connue dans une chambre à air spéciale où les animaux testés seront placés. Cette concentration est généralement exprimée en parties par million (ppm) ou en milligrammes par mètre cube (mg / m3). Dans ces expériences, la concentration qui tue 50% des animaux est appelée CL50 (concentration létale 50) plutôt que DL50.

La DL50 est importante pour la prévision de la dose létale chez l'homme et pour la prévision de la symptomatologie de l'intoxication après une surdose aiguë chez l'homme. La DL50 est une base à partir de laquelle d'autres doses pourraient être conçues dans des expériences de toxicité subaiguë et chronique. Sur la base de la valeur de DL50, le degré de toxicité des substances peut être classé: DL50 de 1 mg / kg ou moins (extrêmement toxique); 1-50 mg / kg (hautement toxique); 50-500 mg / kg (modérément toxique); 500-5000 mg / kg (légèrement toxique); 5000-15 000 mg / kg (pratiquement non toxique); plus de 15 000 mg / kg (relativement inoffensif) [86].

V.2.3 Histoire de la détermination de la Dose Létale 50%

Le test de la dose Létale 50% (DL50) a été mis au point en 1927 pour la standardisation biologique des drogues dangereuses. Il a été intégré au protocole toxicologique de routine d'autres classes de composés chimiques et fait désormais partie de pratiquement toutes les directives gouvernementales régissant les essais toxicologiques des produits chimiques. Pour des raisons scientifiques, économiques et éthiques, il est nécessaire de réévaluer périodiquement toutes les procédures de test toxicologique, y compris le test DL50. Bien que la valeur numérique de la DL50 soit influencée par de nombreux facteurs, tels que l'espèce et la souche animales, l'âge et le sexe, le régime alimentaire, la privation de nourriture avant le dosage, la température, la mise en cage, la saison, les procédures expérimentales, etc., sa variabilité peut être réduite, mais jamais complètement éliminé. La

DL50 est importante pour la prévision de la dose létale chez l'humain et pour la prévision de la symptomatologie de l'intoxication après une surdose aiguë chez l'homme [87]. La DL50 est une base à partir de laquelle d'autres doses pourraient être conçues dans des expériences de toxicité subaiguë et chronique. L'utilisation des études de toxicité sur les paramètres de la LD50 est généralisée en Afrique, où de nombreuses recherches sont en cours sur les extraits de plantes. Que l'échantillon d'essai soit un produit pur ou un extrait, la classification / catégorie et les seuils sont basés sur la plage correspondante où la DL50 de la substance se situe. Bien que la DL50 soit un outil utile pour classer les substances en fonction de leur degré de toxicité, elle présente certaines limites. Il ne peut pas être considéré comme une constante biologique en raison de sa variabilité. Il fournit moins d'informations à l'exception des fonctions physiologiques; les examens biochimiques et histopathologiques sont incorporés au test. La DL50 est mal adaptée pour prouver des informations sur les risques particuliers pour le nouveau-né et le nourrisson. Pour l'évaluation du comportement pharmacocinétique et de la biodisponibilité, le test DL50 ne fournit que des résultats semi-quantitatifs et souvent ambigus [87].

V.2.4 Symptômes toxiques dans les études de toxicité aiguë et subaiguë

En général, les animaux soumis à une étude de toxicité aiguë sont observés quotidiennement pendant 14 jours. Les observations (quel que soit le mode d'administration du médicament) incluent des modifications de la peau et du pelage, des yeux et des muqueuses, les systèmes respiratoire, circulatoire, autonome et nerveux central, ainsi que l'activité somato-motrice et le comportement. Il faut porter une attention particulière aux tremblements, convulsions, salivation, diarrhée, léthargie, convulsions, œdèmes, opisthotonos, exophtalmie, opacité cornéenne (acuité visuelle), gonflement ou rougeur des yeux, sommeil et coma. Le poids de chaque animal doit être enregistré avant et après l'administration de la substance à tester. Tous les animaux doivent être soumis à une autopsie et les modifications pathologiques doivent être consignées [78,83,84,85]. Malgré les multiples symptômes disponibles pour les études de toxicité aiguë, la plupart des chercheurs ne communiquent que quelques-uns à la fin du test. Certains de ces symptômes sont corrélés, l'apparition d'un symptôme qui nécessiterait la vérification d'autres symptômes pouvant découler de l'effet direct ou indirect de celui-ci. Variation du poids corporel de l'animal directement liée à l'appétit et à la quantité de nourriture ingérée provoquerait probablement une modification du niveau de protéines structurelles / de stockage, de lipides et de glucides. La présence d'œdème est une cause indirecte de la diminution des protéines plasmatiques [60].

V.3 Évaluation toxicologique: paramètres et interprétations

Divers paramètres sont importants pour évaluer la toxicité des plantes médicinales. Ceux-ci incluent le poids corporel, celui des organes vitaux avec leurs biomarqueurs respectifs, et leurs profils hématologiques.

V.3.1 Poids corporel et poids relatifs des organes

Les poids corporels et ceux relatifs aux organes vitaux sont des paramètres importants pour évaluer la toxicité des substances, y compris des plantes. Il est également essentiel d'évaluer le rapport poids corporel-organisme lors de l'évaluation de la toxicité des plantes car le poids de l'organe est lié au poids corporel de l'animal. Cela révèle le poids des organes par rapport au poids du corps. Des études ont montré que la toxicité peut être révélée par réductiondans le poids du corps et des organes à la suite d'une exposition à une substance particulière [91]. La réduction de poids a été associée à une dépression du métabolisme cellulaire et de la croissance [92]. Il a également été lié à la peroxydation des lipides. Le cholestérol acyltransférase joue un rôle essentiel dans l'absorption du cholestérol dans les entérocytes intestinaux et dans l'accumulation de cellules spumeuses chargées de lipides [60].

V.3.2 Activités enzymatiques plasmatiques

Les enzymes plasmatiques sont vitales pour les enquêtes toxicologiques. Du fait que ces enzymes se trouvent dans un ou plusieurs tissus, les changements dans les activités plasmatiques peuvent refléter des dommages sur l’un des tissus où l’enzyme est présente. L'augmentation de ces enzymes est proportionnelle à l'étendue des lésions tissulaires. En outre, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces enzymes indique une perte d'intégrité fonctionnelle des membranes cellulaires des tissus et une fuite consécutive dans le sang[60].Les aminotransférases, qui comprennent l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST), interviennent dans le transfert d'un groupe amino d'un acide 2-aminé à un 2-oxoacide à l'aide de phosphate de pyridoxal en tant que cofacteur pour une activité optimale. Une augmentation de l'un d'entre eux est un indicateur de lésions des membranes cystoliques et / ou mitochondriales. L'AST est présent à des concentrations élevées dans les cellules des muscles hépatiques, rénaux, cardiaques et du muscle squelettique, ainsi que dans les érythrocytes. Par conséquent, une lésion de l'un de ces tissus peut augmenter les taux plasmatiques d'AST. De même, l'ALT est présent à des concentrations élevées dans les cellules hépatiques, rénales, du muscle squelettique et cardiaque, de sorte que des lésions de l'un de ces tissus peuvent augmenter les taux plasmatiques d'ALT. Bien que les cellules hépatiques contiennent plus d'AST que d'ALT,

l'ALT est confiné au cytoplasme dans lequel sa concentration est supérieure à celle de l'AST [93]. Les taux plasmatiques de l'ALT et de l'AST peuvent indiquer le type de lésions cellulaires. L'ALT est plus spécifique des lésions hépatiques. Tandis que l'AST se trouve essentiellement dans les muscles squelettiques et cardiaques [94].

V.3.3 Tests de la fonction hépatique et rénale

Le foie remplit une multitude de fonctions métaboliques, représentant ainsi le plus grand pourcentage du métabolisme des aliments, des médicaments et des substances étrangères [94].

Outre les enzymes plasmatiques suggérant une toxicité hépatique, le test de la fonction hépatique est très important dans les enquêtes toxicologiques sur les plantes médicinales. Les tests de la fonction hépatique impliquent des tests de la fonction synthétique et excrétrice. Les tests fonctionnels synthétiques incluent la mesure des protéines plasmatiques (protéine plasmatique totale, albumine plasmatique, fibrinogène et globuline) et du temps de prothrombine. Ce sont des facteurs sécrétés par le foie; par conséquent, lorsque les cellules du foie sont endommagées, ces fonctions sont altérées. Une baisse des taux de protéines plasmatiques et un temps de prothrombine prolongé sont des indications d'hépatotoxicité [95].

Quant aux tests de la fonction rénale évaluent les fonctions des reins. Pour évaluer la toxicité des plantes médicinales, il est essentiel d'évaluer les fonctions rénales parallèlement aux fonctions hépatiques. Bien que de nombreux tests soient réalisés pour évaluer les fonctions rénales, les principaux traitements régulièrement rapportés sont la clairance de la créatinine, la clairance de l'urée, le débit de la filtration glomérulaire (DFG) et électrolytes sériques et urinaires [96]. La clairance de la créatinine calculée à partir des concentrations de créatinine dans les échantillons d'urine et de plasma et du débit d'urine, ainsi que la clairance de l'urée, déterminée par les concentrations d'urée dans les échantillons d'urine et de plasma et le débit d'urine, sont utilisées pour mesurer le DFG . Bien que la clairance de la créatinine soit supérieure à la clairance de l'inuline, car une partie de la créatinine est sécrétée par le tubule, alors que la clairance de l'urée est inférieure à la clairance de l'inuline, car une partie de l'urée est réabsorbée dans les tubules [97], elles restent le moyen habituel de déterminer le DFG en Afrique, éventuellement parce que la créatinine et l'urée sont déjà présentes dans les fluides corporels et que leurs taux plasmatiques sont relativement constants. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de créatinine et l'urée pourrait être utilisée comme indicateur de néphrotoxicité [98]. Une faible clairance de la créatinine et / ou de l'urée suggère une altération de la capacité des reins à filtrer ces déchets du sang et à les excréter dans l'urine; cela entrave également l'excrétion d'autres électrolytes sériques. À mesure que les valeurs de

clairance diminuent, leurs concentrations dans le sang augmentent. Ainsi, des concentrations plasmatiques de créatinine et / ou d'urée supérieures à la normale, avec ou sans altération dans les électrolytes sériques indiquent une néphrotoxicité [98].

Partie expérimentale

Première partie: Etude de prévalence de l'usage des plantes et des mixtures et leur néphrotoxicité chez les patients atteints de maladies rénales

Patients et méthodes

I. Etude clinique sur l'usage des plantes par les patients atteints de maladies rénales

La partie clinique de notre travail s'est déroulé en deux parties. La première partie s'est intéressée à l'étude de prévalence et caractérisation de l'utilisation des plantes chez les patients atteints de maladie rénale. La deuxième partie concernait la comparaison des utilisateurs et non utilisateurs des plantes et la détermination des facteurs influençant cet usage, par la suite nous avons complété notre travail par une étude sur la néphrotoxicité en utilisant la méthode d'imputabilité permettant d'étudier la relation de cause à effet entre la prise des plantes et la survenue de maladie rénale.

I.1 Approbation du comité d'éthique Hospitalo-universitaire de Fès

Le comité d'éthique Hospitalo-universitaire de Fès a approuvé le protocole de notre étude clinique intitulée: «Etude évaluatrice du risque de la néphrotoxicité lié à l'utilisation des plantes et des mixtures: Observation clinique», effectuée au service de néphrologie du CHU de Fès, qui s'est basée sur l'administration d'un questionnaire et le recueil des données médicales à partir du dossier médical des patients (Voir annexe 1).

I.2 Type et période de l'étude

Il s'agissait d'une étude transversale sur l'utilisation de la phytothérapie chez les patients admis ou consultant au service de néphrologie du centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, sur une durée de 6 mois entre août 2015 et février 2016. Le recueil des données a été effectué par questionnaire portant sur des informations sociodémographiques des patients et sur les modalités de l'utilisation des plantes, et les données médicales ont été recueillies à partir du dossier médical du patient (Voir annexe 2).

I.3 Population d'étude et critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients consultant ou hospitalisé au service de néphrologie du centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, âgés de plus de 18 ans, présentant une insuffisance rénale, capable de comprendre et de répondre au questionnaire par eux-mêmes, durant la période de l'étude.

I.4 Recueil des données

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation composée de deux parties:

-1ère partie: recueil des données sociodémographiques (âge, sexe, profession, origine géographique, antécédents pathologiques (tabagisme, diabète, alcoolisme, insuffisance rénale), niveau d'étude, statut matrimonial, revenu mensuel du ménage), données cliniques (oligurie, polyurie, anurie, colique néphrétique, œdème des membres Inférieurs, et données biologiques (urée, créatinine, Na^+, k^+.Aussi bien l'étiologie de l'insuffisance rénale. Ainsi nous avons analysé uniquement ces données, et aucune analyse biologique supplémentaire n'a été effectuée spécifiquement pour l'étude.

-2ème partie: Concernait l'usage des plantes par les patients juste avant leur hospitalisation. Dans cette partie, nous avons recueilli des informations sur les modalités d'usage des plantes (mode d'usage, partie utilisée, durée d'utilisation, voie d'administration, période d'usage (avant traitement, après traitement ou concomitante au traitement).

Ainsi, nous avons recensé les cas de néphrotoxicité éventuellement associés à l'usage des plantes pour ensuite étudier l'imputabilité des plantes dans la néphrotoxicité.



Photo 1 : représentant l'introduction du questionnaire sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de néphrologie, CHU Fès (Août2015- Février 2016)

I.5 Etude de gravité de l'intoxication

Une échelle standardisée de classement de la gravité des intoxications permettait une évaluation qualitative de morbidité par empoisonnement, meilleure identification des risques réels et comparabilité des données. Pour évaluer la gravité chez nos patients ayant utilisé les plantes juste avant leur hospitalisation, nous avons utilisé le PSS publié dans [99].

Il repose sur l'évolution clinique globale et être appliquée en fonction de la symptomatologie la plus sévère (symptômes subjectifs et signes objectifs). Il s'agit normalement d'un processus rétrospectif, qui nécessite un suivi des cas. Si le classement est entrepris à un autre moment (par exemple lors de l'admission), il doit être clairement indiqué lors de la présentation des données. L'utilisation de la partition est simple. L'occurrence d'un symptôme particulier est vérifiée par rapport au tableau et la classification de gravité attribuée à un cas est déterminée par le (s) symptôme (s) ou signe (s) le (s) plus grave (s) observé (s).

L'évaluation de la gravité ne doit prendre en compte que les symptômes et signes cliniques observés et ne doit pas estimer les risques ni les dangers sur la base de paramètres tels que les quantités ingérées ou les quantités ingérées. Ainsi ont noté 4 niveaux de gravité selon la référence [99] :

AUCUN (0): aucun symptôme ou signe lié à une intoxication

MINEUR (1): Symptômes légers, transitoires et à résolution spontanée

MODERE (2): Symptômes prononcés ou prolongés

GRAVE (3): Symptômes graves ou mettant la vie en danger

FATAL (4): Mort

I.6 Etude de relation de cause à effet entre la prise de plante et la survenue de la maladie rénale

En pharmacovigilance, établir l'imputabilité consiste à estimer la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse spécifique pour un cas donné, à un moment donné. Ci-dessous la méthode d'imputabilité réactualisé en 2011[100], adaptée à notre cas il s'agit ici d'estimer la relation entre la prise d'une plante en phytothérapie et la survenue de la néphrotoxicité [101].

L'imputabilité en toxicovigilance est un indicateur probabiliste de la force du lien existant entre une exposition à un xénobiotique et l'apparition d'un symptôme, d'un syndrome ou d'une maladie. L'indicateur a 5 niveaux ; on distingue :

- Imputabilité très probable [**I4**]
- Imputabilité probable [**I3**]
- Imputabilité possible [**I2**]
- Imputabilité non exclue [**I1**]
- Imputabilité nulle [**I0**]
- Imputabilité non applicable [**Ii**]

Cette évaluation n'est réalisée qu'une fois l'évolution stabilisée et tous les éléments concourant à la qualification des différents facteurs connus.

Les déterminants (ou critères) qui concourent à l'imputabilité sont au nombre de 6

- **L'exposition** : Elle doit être

[**E1**] : possible

[**E2**] : très probable

[**E0**] : elle n'existe pas

- **La symptomatologie** : Elle doit être :

[**S1**] présente et spécifiée. Si ce n'est pas le cas

[**S0**] l'imputabilité est non applicable.

La chronologie : La chronologie de l'apparition des symptômes par rapport à l'exposition est déterminée sur une échelle à 3 niveaux. Elle peut être :

Évocatrice [**C2**]

Possible [**C1**]

Incompatible [**C0**]

NB1. : Le déterminant **C** est évalué indépendamment de l'exposition **E**. Notamment, [**C**2] est compatible avec [E1].

NB2 : C'est le délai exposition - apparition des symptômes qui est considéré et non le délai exposition – observation des symptômes.

La présence d'éléments objectifs de caractérisation causale : Le lien causal est renforcé par des éléments objectifs : tests fiables, dosages du xénobiotique concordant avec le tableau observé…. Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : Présence d'éléments probants [**L2**]

Absence d'éléments probants [**L1**]

Présence d'éléments contraires [**L0**]

L'existence d'autres hypothèses diagnostiques (diagnostics différentiels) : L'existence ou non d'une autre hypothèse diagnostique conduisant au tableau considéré doit être prise en compte et influe sur la force du lien causal… Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux :

Aucune autre hypothèse ne peut être retenue [**D2**]

Absence d'éléments probants d'une autre hypothèse diagnostique ou hypothèses autres non formulées [**D1**]

Autre hypothèse diagnostique est confirmée [**D0**].

Le lien extrinsèque : Il est estimé en fonction des données de la littérature (bibliographie). Ce lien est évalué sur une échelle à 3 niveaux :

Lien probable [**B2**]

Lien possible [**B1**]

Jamais décrit [**B0**]

Le tableau suivant publié dans [101], résume les critères d'imputabilité des plantes dans la néphrotoxicité.

Tableau 1 : critères de diagnostic de la néphrotoxicité associée à l'usage des pantes

critères chronologiques
- Moment de l'apparition de la maladie rénale / usage des plantes 1 - 3 mois avant
et
– Régression de la maladie rénale après l'arrêt de l'utilisation de plantes médicinales
ou
– Récidive lors d'une ré-administration involontaire
critères cliniques
Élimination d'autres causes
–Insuffisance rénale chronique
– Obstructive (échographie rénale, etc.), antécédent urologique (lithiase, prostate)
ou
- néphropathie glomérulaire (hypertension, diabète, médicaments néphrotoxiques)
ou
- néphropathie interstitielle (antécédents urologiques, prise de médicaments néphrotoxiques),
ou
néphropathie vasculaire (ancienneté de l'hypertension, facteurs de risque cardiovasculaires)
ou
Néphropathie héréditaire (maladie polykystique des reins, syndrome d'Alport)
Arguments positifs pour le rôle des plantes
- prise de plantes médicinale
et
- Quelques lésions histologiques (néphrite tubulo-interstitielle d'origine toxique, nécrose tubulaire d'origine toxique)
Critères bibliographiques
plantes connues néphrotoxiques dans la littérature, les bases de données et les livres

I.7 Analyse statistique des données

Une analyse descriptive de toutes les variables a été réalisée pour analyser la relation entre l'usage des plantes comme variable indépendante, les caractéristique sociodémographiques, étiologie, biochimiques et cliniques comme variables explicatives. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne, d'écart type et les variables qualitatives sous forme de nombres et de pourcentage. Les différences ont été évaluées par les tests Anova et Khi2. Le rapport de cotes (OR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) ont été signalés le cas échéant. Une analyse de régression logistique a été réalisée avec un modèle initial qui incluait comme variables indépendantes tous les facteurs jugés significatifs (P <0,25) de l'analyse uni-variée. Toutes les analyses ont été effectuées avec (SPSS Inc., Chicago, Il, USA). Des valeurs de *p* inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

La prévalence était le rapport du nombre des patients qui utilisaient les plantes à visée thérapeutique au moins une fois dans leur vie sur tous les patients consultant au service durant la période d'étude.

L'incidence est calculée en divisant le nombre des patients ayant une néphrotoxicité éventuellement liée aux plantes sur tous les patients consultant au service durant la période d'étude

.

Résultats

Chapitre I : Prévalence et caractérisation de l'usage des plantes et des mixtures chez les patients atteints de maladie rénale

I. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude

Au cours de la période d'étude, nous avons pu colliger 471 patients (78%) de 600 patients admis ou consultants au service de néphrologie.

I.1 Age moyen et tranche d'âge

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients était 54,84 ± 18,82 ans (allant de 18 à 96 ans). La tranche d'âge la plus fréquente chez les patients inclus dans l'étude était celle entre [20-74] (80%), vient par la suite celle des patients âgés (16,2%), et des adolescents (3,8%).

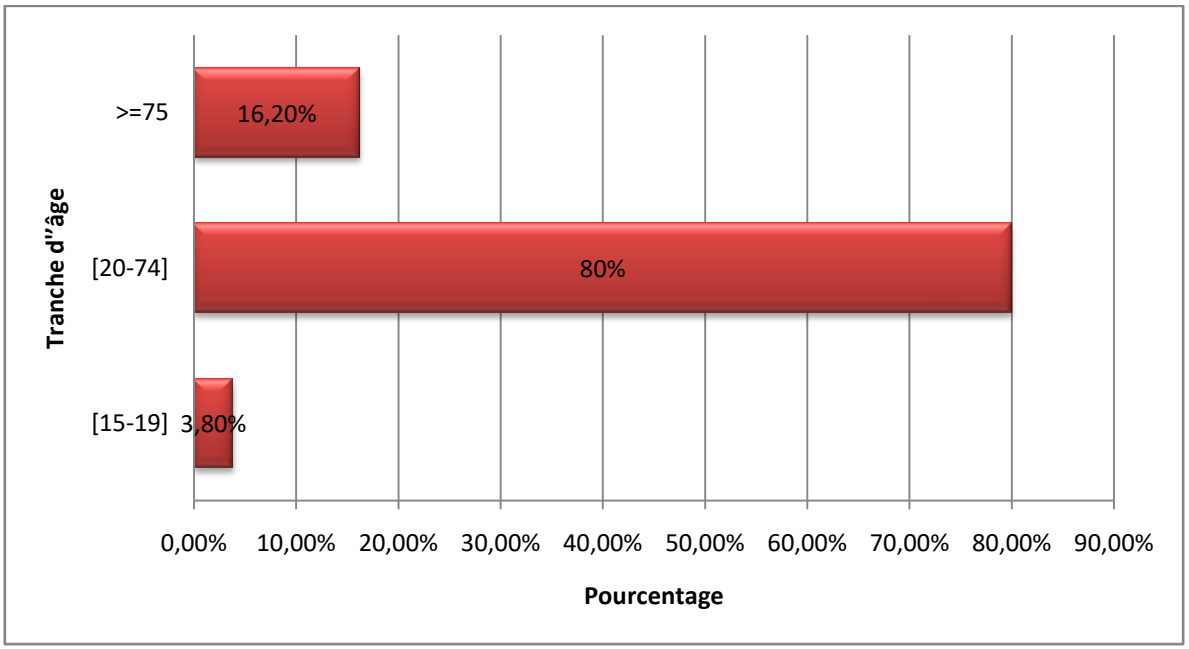


Figure 7: Tranche d'âge des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016)

I.2 Sexe

Notre population d'étude inclus 255 hommes (54,1%), et 216 femmes (45,9%). Avec un sexe ratio (M/F) de 1,18

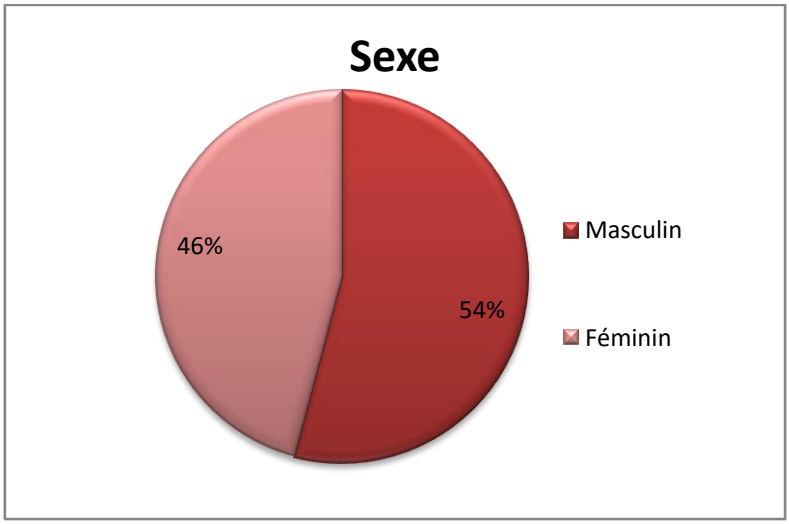


Figure 8: Sexe des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015- Février 2016)

I.3 Niveau d'étude

Concernant le niveau académique des patients inclus dans l'étude, les résultats obtenus montraient que 70% étaient analphabètes, alors que 17% avaient un niveau primaire et 9% avaient un niveau secondaire. Les universitaires par contre représentaient 4%.

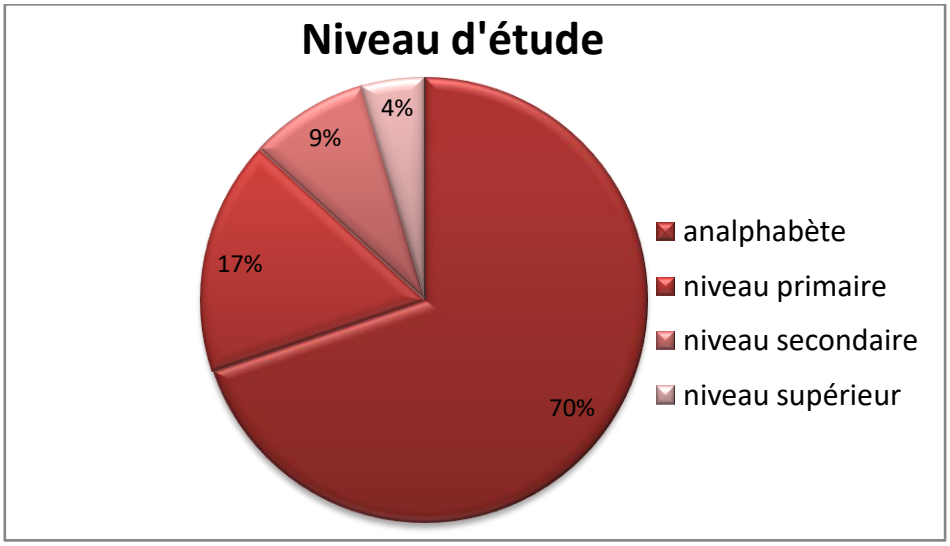


Figure 9: Niveau d'étude des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016)

I.4 Situation familiale

Les patients inclus dans l'étude étaient mariés dans 71,8% des cas et célibataire dans 16,3% des cas.

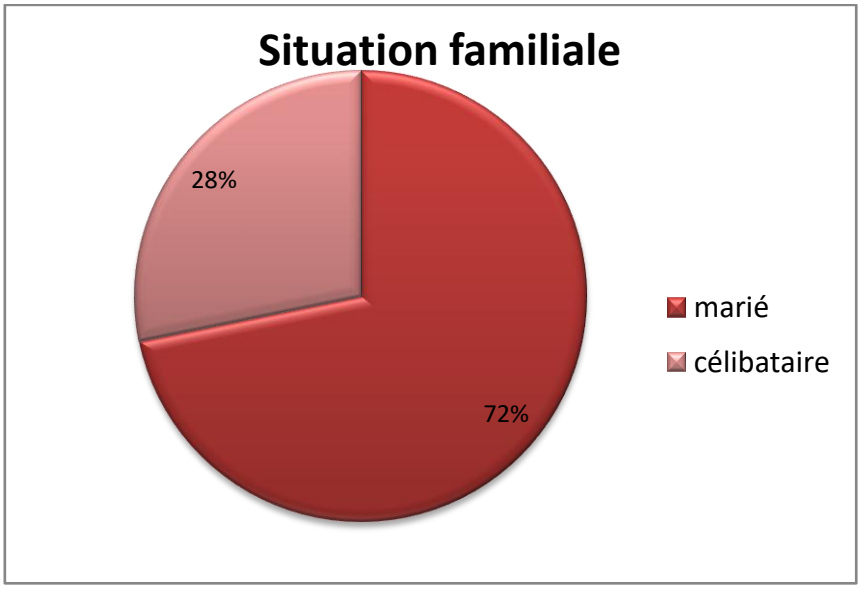


Figure 10 : Situation familiale des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016)

I.5 Localité

La plupart des participants provenaient des villes (59%), précisément de la région de Fès-Meknès 407 (86,4%), et des villages (41%).

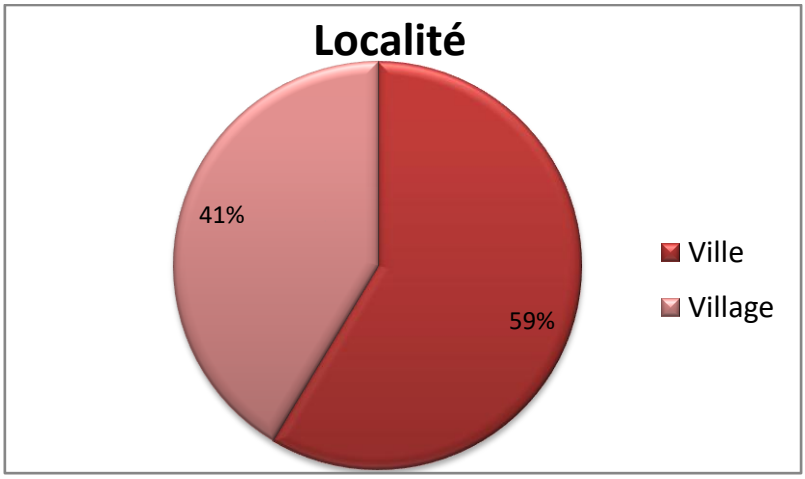


Figure 11: Localité des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015- Février 2016)

I.6 Profession

Dans notre étude les employés représentaient 47% de la population incluse ainsi que les patients sans emploi représentaient 53,3%.

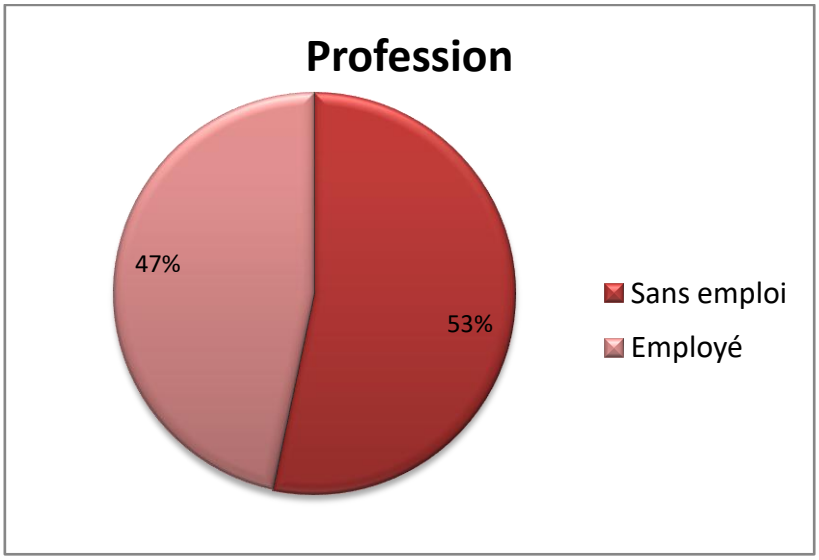


Figure 12: Profession des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015- Février 2016)

I.7 Revenu mensuel

Dans notre série, la majorité des patients avaient un revenu mensuel inférieur à 2000 (93%), vient par la suite ceux ayant un revenu entre 2000 et 5000 (6%), et >5000 (2%).

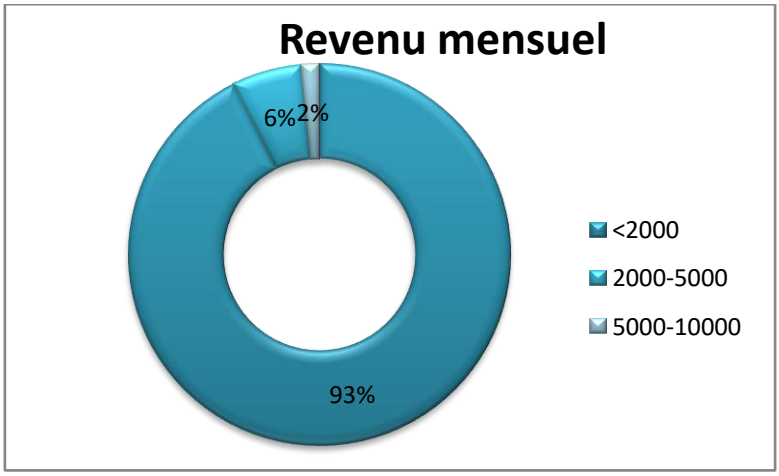


Figure 13: Revenu mensuel des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016)

I.8 Couverture sociale

Parmi les patients inclus dans l'étude 82,2% avaient une couverture sociale, le reste n'en avait aucune.

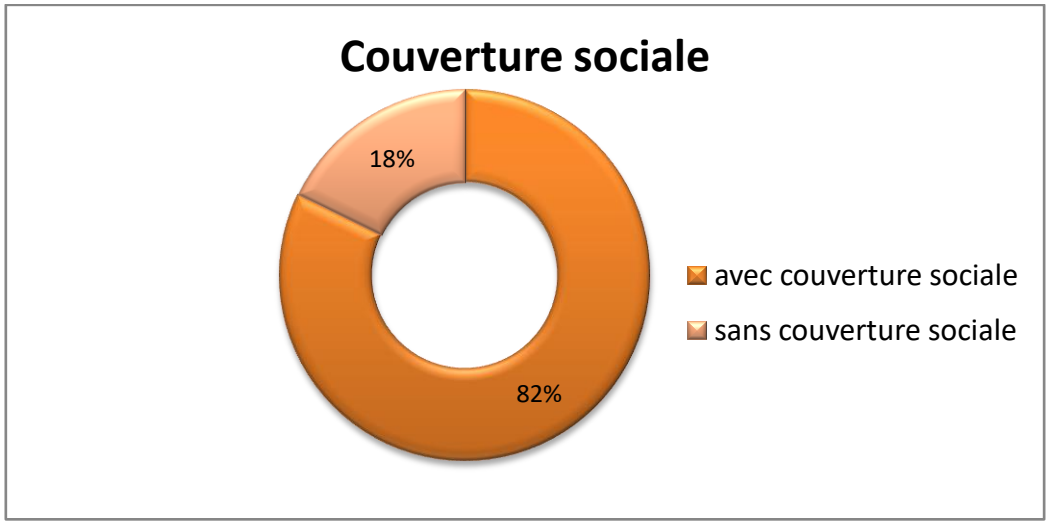


Figure 14: Couverture social des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès, (Août 2015-Février 2016)

I.9 Etiologies de la maladie rénale chez les patients inclus dans l'étude

En ce qui concerne l'étiologie de la maladie rénale, la néphropathie glomérulaire était la cause la plus fréquente de maladie rénale, représentant 25,3% des cas, les causes fonctionnelles représentaient 23,4%. La figure suivante indique l'étiologie de la maladie rénale pour la population incluse dans cette étude.

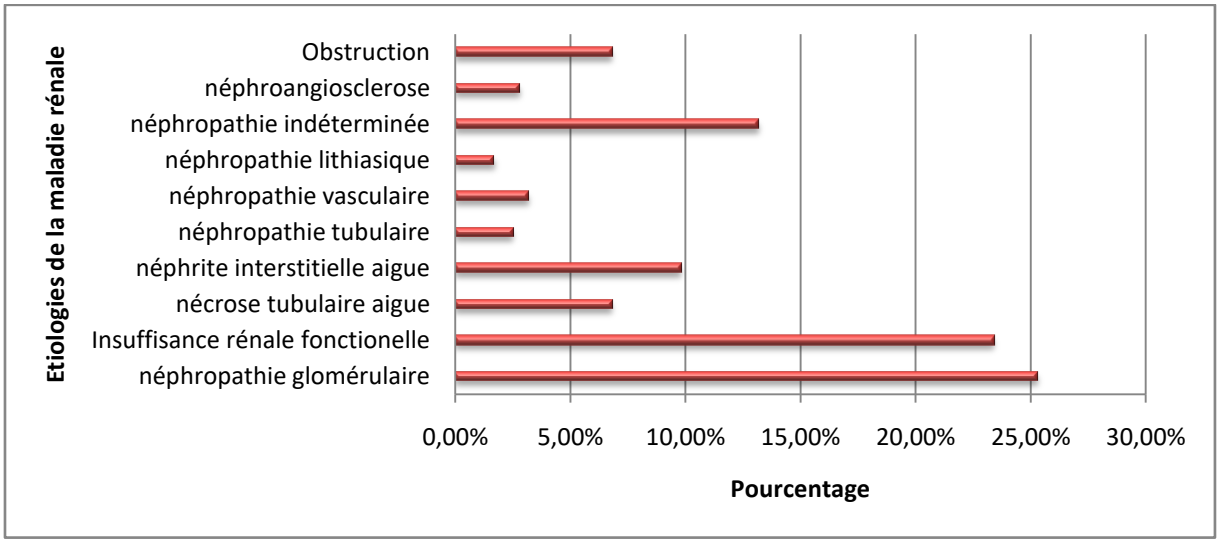


Figure 15: Etiologie de la maladie rénale chez les patients inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de Néphrologie, CHU Fès, (Août 2015-Février 2016) n=471

II. Prévalence d'utilisation des plantes, caractérisation des utilisateurs et des non utilisateurs des plantes et modalités d'usage

II.1 Prévalence d'utilisation des plantes

La prévalence de l'usage des plantes médicinales chez les 471 patients inclus dans cette étude était de 50,7% (n = 239, intervalle de confiance à 95%: 46,1%; 55,3%).

II.2 Caractérisation des utilisateurs et des non-utilisateurs des plantes médicinales

Parmi les patients inclus, 50,7% (n = 239/471) avaient utilisé les plantes médicinales au moins une fois dans leur vie. L'âge moyen des utilisateurs des plantes médicinales était 56,32±18.35 ans. Cet usage concernait toutes les tranches d'âge. Les adultes de 20 à 74 ans ont présenté une fréquence d'utilisation des plantes médicinales de 78,2 %. Les personnes âgées viennent par la suite avec une fréquence de 18,4%, les adolescents entre 15 et 19 ans ne représentaient que 3,3%. Concernant le niveau académique des personnes utilisatrices des plantes médicinales, les résultats obtenus montraient que 73,2% sont analphabètes, alors que 13,8% ont un niveau primaire et 8,4% ont un niveau secondaire. Les universitaires utilisaient très peu les plantes médicinales 4,6 %. Les plantes médicinales sont beaucoup plus utilisées par les personnes mariées (74,1%) par rapport aux célibataires (25,9%).Les caractéristiques sociodémographiques des utilisateurs et des non-utilisateurs de plantes médicinales sont présentées dans le tableau 2. La comparaison de ces 2 constituants n'a révélé aucune différence entre les 2 groupes, (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques des patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique:comparaisons des utilisateurs des plantes et non utilisateurs, Service de Néphrologie, CHU Fès, (Août 2015-Février 2016)

Variable	**répondants N = 471 (%)**	**Utilisateurs de plantes n=239 (%)**	**Non utilisateurs n=232 (%)**	***p***
Âge (ans) :	54,84±18,82	56,32±18,35	53,31±19,2	0,082
Tranche d'âge				0,361
adolescent [15-19]	(3,8)	8 (3,3)	10 (4,3)	
adulte [20-74]	(80)	187 (78,2)	190 (81,9)	
personne âgée >=75	(16,2)	44 (18,4)	32 (13,8)	
Sexe				0,072
homme	255 (54,1)	121 (50,6)	134 (57,8)	
femme	216 (45,9)	118 (49,4)	98 (42,2)	
Niveau d'étude **:**				0,288
analphabète	329 (69,9)	175 (73,2)	154 (66,4)	
primaire	80 (17)	33 (13,8)	47 (20,3)	
secondaire	41 (8,7)	20 (8,4)	21 (9,1)	
supérieur	21 (4,5)	11 (4,6)	10 (4,3)	
État civil**:**				0,153
marié	338 (71,8)	177 (74,1)	161 (69,4)	
célibataire	133 (28,2)	62 (25,9)	71 (30,6)	
localité **:**				0,534
rurale	195 (41,4)	99 (41,4)	96 (41,4)	
urbaine	276 (58,6)	140 (58,6)	136 (58,6)	
Profession **:**				0,365
sans emploi	251 (53,3)	125 (52,3)	126 (54,3)	
employé	220 (46,7)	114 (47,7)	106 (45,7)	
Revenu mensuel**:**				0,8142
<2000	436 (92,6)	223 (93,3)	213 (91,8)	
2000-5000	28 (5,9)	13 (5,4)	15 (6,5)	
5000-10000	7 (1,5)	3 (1,3)	4 (1,7)	
Couverture sociale**:**				0,244
oui	387 (82,2)	193 (80,8)	194 (83,6)	
Non	84 (17,8)	46 (19,2)	38 16,4)	

II.2.1 Etiologies de maladies rénales chez les utilisateurs et non utilisateurs des plantes médicinales

Dans notre série, la néphropathie glomérulaire était l'étiologie la plus marquante chez les usagers et non usagers des plantes avec respectivement 26,8% et 23,7%. Vient par la suite l'insuffisance rénale fonctionnelle (déshydratation et hypo-volémie), la néphrite interstitielle aiguë, l'obstruction et la nécrose tubulaire aiguë, (Tableau 3).

Tableau 3 : Etiologies des maladies rénales chez les patients inclus utilisateurs et non utilisateurs des plantes médicinales

Etiologie de maladie rénale	Nombre de patients N=471 (%)	Utilisateurs de plantes n=239 (%)	Non utilisateurs de plantes (n=232) (%)	*p*
néphropathie glomérulaire	119 (25,3)	64 (26,8)	55 (23,7)	0,138
insuffisance rénale fonctionnelle	110 (23,4)	48 (20,1)	62 (26,7)	
néphropathie indéterminée	62 (13,2)	23 (9,6)	39 (16,8)	
néphrite interstitielle aiguë	46 (9,8)	23 (11,7)	18 (7,8)	
nécrose tubulaire aiguë	32 (6,8)	16 (6,7)	16 (6,9)	
infection	22 (4,7)	12 (5)	10 (4,3)	
néphropathie tubulaire	12 (2,5)	6 (2,5)	6 (2,6)	
néphropathie vasculaire	15 (3,2)	7 (2,9)	8 (3,4)	
néphropathie lithiasique	8 (1,7)	6 (2,5)	2 (0,9)	
néphroangiosclerose	13 (2,8)	9 (3,8)	4 (1,7)	
obstruction	32 (6,8)	20 (8,4)	12 (5,2)	

II.2.2 Facteurs influençant l'usage des plantes médicinales

Une analyse plus poussée à l'aide de la régression logistique corrigée en fonction de l'âge, du sexe, de l'état matrimonial, du niveau d'éducation, du statut professionnel, de la localité, de la sécurité sociale et de l'étiologie de la maladie rénale a confirmé des associations significatives avec le sexe (p<0,002), la profession (p<0,018) et l'étiologie (p<0,01). Les hommes (OR 0,43; IC 95% 0,25–0,74), sans emploi (OR 0,51; IC 95% 0,29–0,89), atteints de néphropathie indéterminée (OR 0,43; IC 95% 0,22–0,84) étaient plus susceptibles d'utiliser les plantes médicinales (Tableau 4).

Tableau 4 : analyses multi-variées des facteurs liés à l'utilisation des plantes, (n=239)

Variables	Odds ratio	95% intervalle de confiance	*p*
Âge	1	0,99-1,01	0,29
sexe			
féminin	1		
masculin	0,43	0,25-0,75	0,0024*
État civil			
marié	1		
célibataire	0,81	0,51-1,28	0,38
Niveau d'études			
analphabète	1		
primaire	0,66	0,38-1,17	0,15
secondaire	0,94	0,44- 2	0,87
supérieur	0,82	0,3-2,23	0,7
Localité			
rurale	1		
urbaine	1,14	0,76-1,68	0,51
Profession			
employé	1		
sans emploi	0,51	0,29-0,89	0,018*
Sécurité sociale			
non / oui	1,19	0,71-1,98	0,49
Étiologie			
néphropathie glomérulaire	1		
néphropathie indéterminée	0,43	0,22 – 0,84	0,013 *

II.2.3 Raisons d'usage des plantes en phytothérapie

Dans notre population d'étude, les raisons de l'usage des plantes variaient entre 59,5% des raisons culturelles, 13% un coût élevé des médicaments, 10,3% l'inaccessibilité aux soins, 9,6% un échec du traitement médical, 4,2% un faible coût de la phytothérapie, 3,4% un supplément thérapeutique (Figure 16).

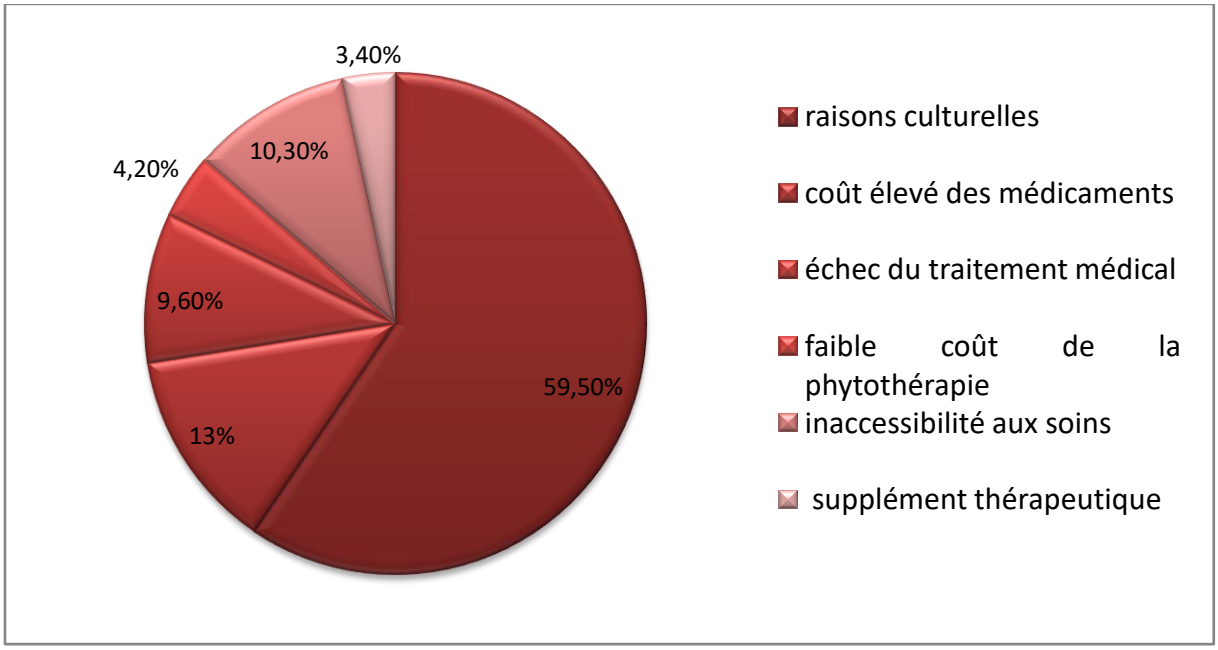


Figure 16 : Raisons d'usage des plantes à visée thérapeutique par les patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de néphrologie, CHU de Fès, (Août 2015- Février 2016)

II.2.4 Types des maladies traitées par les plantes médicinales

L'analyse des résultats de l'étude nous a permis de répertorier un certain nombre de maladies traitées par les plantes médicinales. Les résultats représentés sur la figure 16 montrent que la majorité des plantes médicinales interviennent principalement dans le traitement des maladies de l'appareil digestif avec un pourcentage de 47,8%, suivies par les maladies rénales (9,5%), les maladies génito-urinaires (8,6%), et les maladies générales (6,5%) (Figure 17).

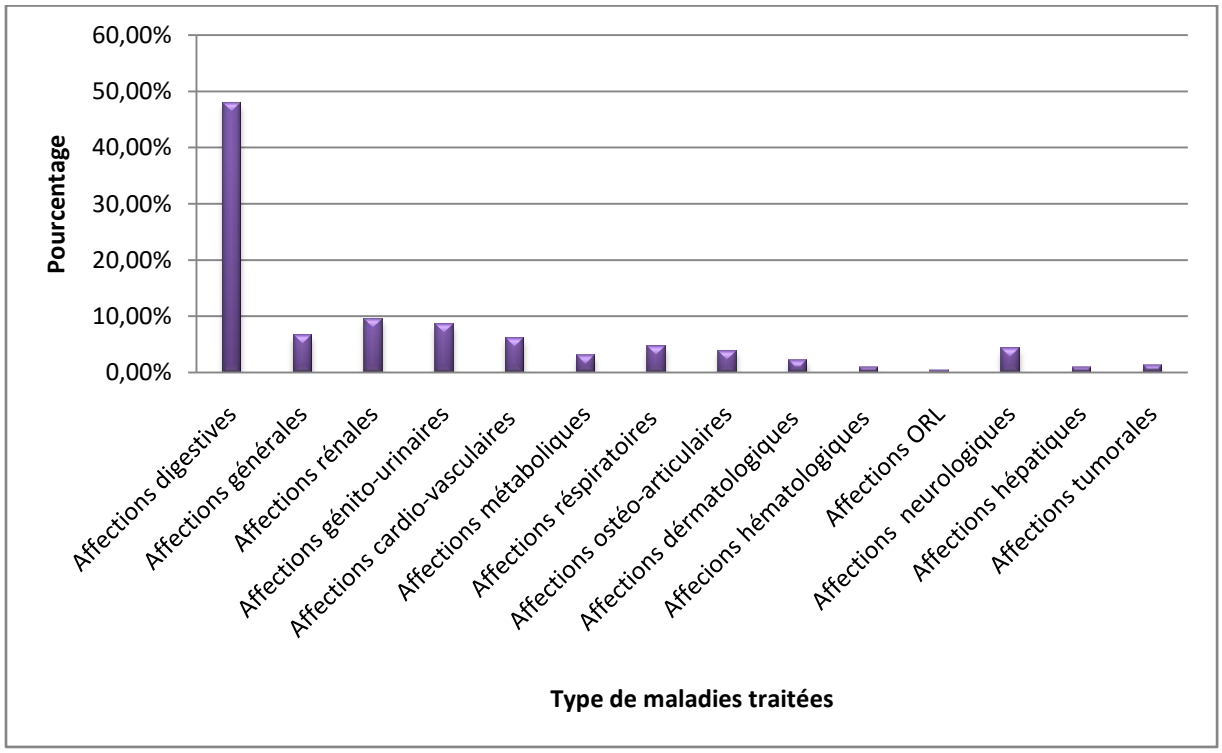


Figure 17 : Répartition des différentes utilisations des plantes médicinales

II.2.5 Les plantes fréquemment utilisées par les patients du service de néphrologie

Les résultats de l'étude nous ont permis de recenser les plantes médicinales fréquemment utilisées par les patients atteints de maladies rénales (Tableau 5). Ainsi nous avons noté l'usage fréquent de :

- *Rosmarinus officinalis (*azir*),* appartenant à la famille des *Lamiacées* est utilisée pour le traitement de douleurs lombaires et abdominales.
- *Origanum compactum Benth (*Zaâtar) appartenant à la famille des *Lamiacées* est utilisée pour le traitement de douleurs gastrique.
- *Artemisiaherba-albaAsso*(Chih) appartenant à la famille des *Astéracées* est utilisée pour le traitement de douleurs abdominales.
- *Chenopodium ambrosoides (*Mkhinza) de la famille des *Amaranthaceae* ou des *Chenopodiaceae*, utilisée commeantipyrétique.
- *Allium sativum (*tûma) appartenant à la famille des *Amaryllidacées*, utilisée contre l'ictère, l'hypertension artérielle et la perte de cheveux.
- *Herniaria glabra* (Hrasst lhjar) de la famille des *Caryophyllaceae*, largement utilisée par les patients atteints de maladies rénales pour le traitement des calculs rénaux
- *Aristolochia longa* (bereztem) de la famille des *Aristolochiacées* utilisée pour le traitement des cancers.

Tableau 5 : Les plantes médicinales les plus utilisées par les patients atteints de maladies rénales, inclus dans l'étude sur l'usage des plantes à visée thérapeutique, Service de néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016), (n=239)

Nom scientifique	Nom vernaculaire	%	Raisons d'usage
Rosmarinus officinalis	azir	43	Douleur lombaire, douleur abdominale
Origanum compactum Benth	Zaâtar	40	douleur gastrique
Artemisia herba-alba Asso	Chih	25	ballonnements, douleur gastrique
Chenopodium ambrosoides	Mkhinza	18	fièvre
Allium sativum	tûma	16	ictère, hypertension artérielle, perte de cheveux
Herniaria glabra	Hrasst lhjar	10	calculs rénaux
Petroselinum sativum	ma'adnûs	10	diurétique, calculs rénaux
Cinnamomum	karfa	8	dysménorrhée
Nigella sativa	Sanouj	7	calculs rénaux, insuffisance rénale
Aristolochia longa	bereztem	7	hypertrophie de la prostate, cancer
Trigonella Foenum graecum	El halba	6	douleur abdominale, hypertension
Salvia officinalis	salmiya	5	dysménorrhée
Cassia senna	Sana	4	constipation
Mixture de plantes		4	Douleur lombaire, hypertrophie de la prostate, douleur abdominale, déséquilibre glycémique

II.2.6 Connaissance des patients sur la toxicité des plantes

Concernant la connaissance des patients sur le pouvoir toxique de certaines plantes, 40% de la population étudiée ont déclaré que les plantes peuvent être toxiques, par opposition à 52% qui disent non-toxiques, et les autres n'ont aucune idée sur la toxicité des plantes. Les plantes médicinales dites toxiques étaient les suivantes:

- *Atractylis gummifera* (Addad) 33 (17%)
- *Peganum harmala* (El harmel) 15 (7, 9%)
- *Aristolochia longa* (Bereztem) 10 (5,3)
- *Cannabis sativa* (Kiff) 4 (2, 1%)

II.3 Modalités d'usage des plantes avant hospitalisation

Durant la période d'étude, 58 patients ont utilisé des plantes à visée thérapeutique juste avant leur hospitalisation de 600 patients admis ou consultant au service de néphrologie.

II.3.1 Plantes utilisées

Je vous rappelle que pour les 58 patients ayant utilisés des plantes juste avant leur hospitalisation, la répartition de ces plantes était comme suit:

Tableau 6 répartition des plantesutilisées n=58

Nom scientifique de la plante	Nom vernaculaire	effectif
Chenopodium ambrosoides L.	Mkhinza	5
Verbena officinalis L.	lwîza	5
Origanum compactum Benth	Zaâtar	4
Rosmarinus officinalis L.	âzîr	4
Herniaria glabra L.	Hrasst lhjar	3
Aristolochia longa L.	bereztem	2
Trigonella foenum graecum	El halba	2
Cassia angustifolia	Sana	2
Lavandula dentata	Khzama	2
Artemisia herba-alba Asso	Chih	1
Lawsonia inermis L.	henna	1
Salvia officinalis L.	Ssâlmiya	1
Linum usitatissimum L.	zriat al katane	1
Rubia tinctorum L.	El foua	1
Petroselinum sativum Hoffm.	ma'adnûs	1
Tetraclinis articulata	*EL arear*	1
Foeniculum vulgare L.	Nafaâ ou Besbes	1
Ammodaucus leucotrichus	kamoun soufi	1
Autres		20

II.3.2 Parties utilisées

L'étude a révélé que la tige feuillée constituait la partie de la plante la plus utilisée par les patients atteints de maladie rénale avec un pourcentage de 39,3%; viennent ensuite les feuilles (28,6%) et les graines (18%).

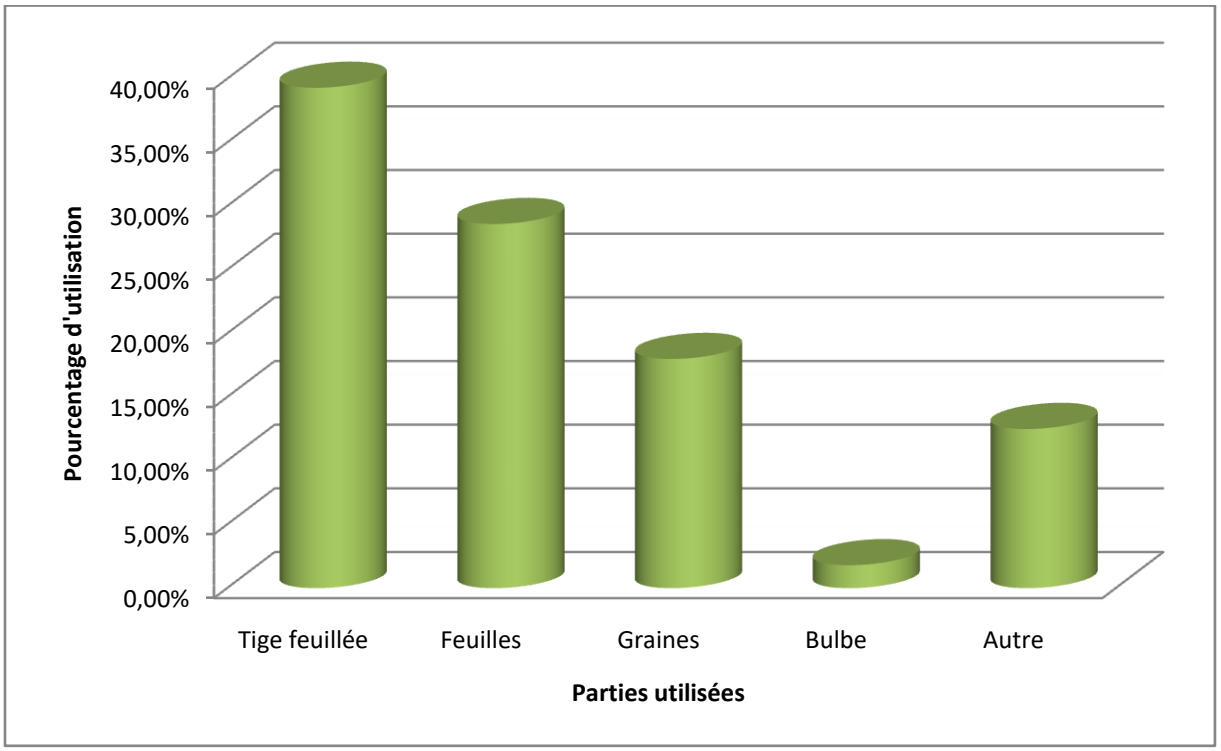


Figure 18: Répartition des différentes parties utilisées des plantes médicinales par les patients du service de néphrologie du CHU de Fès, (Août 2015-Février 2016), n=58

II.3.3 Modes de préparation

Différentes pratiques thérapeutiques étaient employées par les patients atteints de maladie rénale à savoir la décoction, l'infusion, la préparation en poudre, la macération et l'état naturel. La décoction était le mode de préparation le plus fréquent (36,4%), suivie de l'infusion et de la préparation en poudre (21,8%, et 21,8%). Les autres modes (macération, et état naturel) représentaient 9,1% (figure 19).

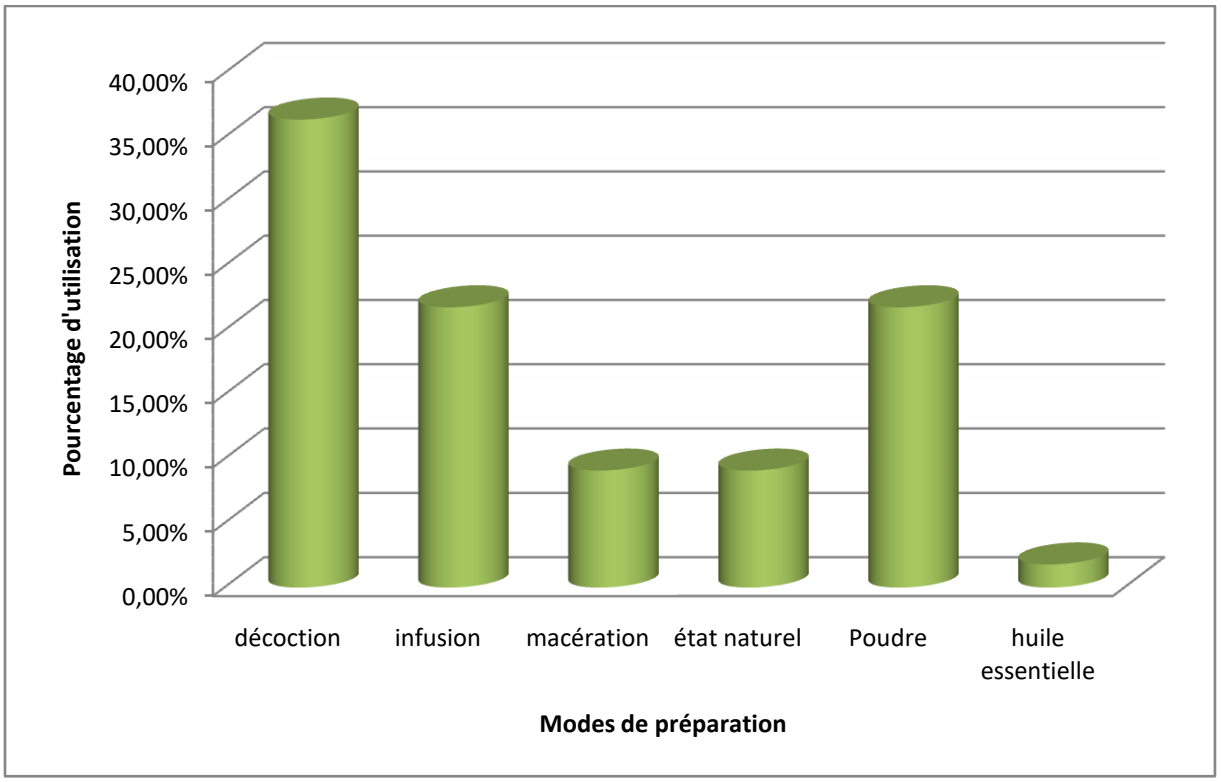


Figure 19: Répartition des différents modes de préparation des plantes médicinales par les patients du service de néphrologie du CHU de Fès, (Août 2015-Février 2016)

II.3.4 Doses utilisées

La majorité des doses étaient approximative, elle était estimée à 1verre dans 55,6%, dans 24,1% à une cuillère, dans 5,6% à 2 verres, dans 1,9% à une pincée, dans 3,7% à 2 cuillères, dans 1,9% à un poignet, dans 1,9% à quelques feuilles, dans 1,9% à 1/2 verre, dans 1,9% à une graine. La fréquence quotidienne était de 1 fois / jour (73,6%), occasionnellement (43,8%), 2 fois / jour (15,1%), 3 fois / jour (5,7%), 1 fois / 2 jours (1,9%). La voie d'administration était la voie orale dans 92,7% des cas et cutanée dans 7,3%.

II.3.5 Période d'utilisation des plantes en relation avec le traitement médical

La période d'utilisation des plantes était généralement avant le traitement médical (57, 7%), concomitamment au traitement médical (40, 4%) ou après le traitement médical (1, 9%), (Figure 20). La prescription des plantes était le plus souvent faite par un membre de la famille (40,34%), suivie de la personne elle même (28,1%), d'un herboriste (22,8%), des médias (5,26%) ou du guérisseur traditionnel 3,5%.

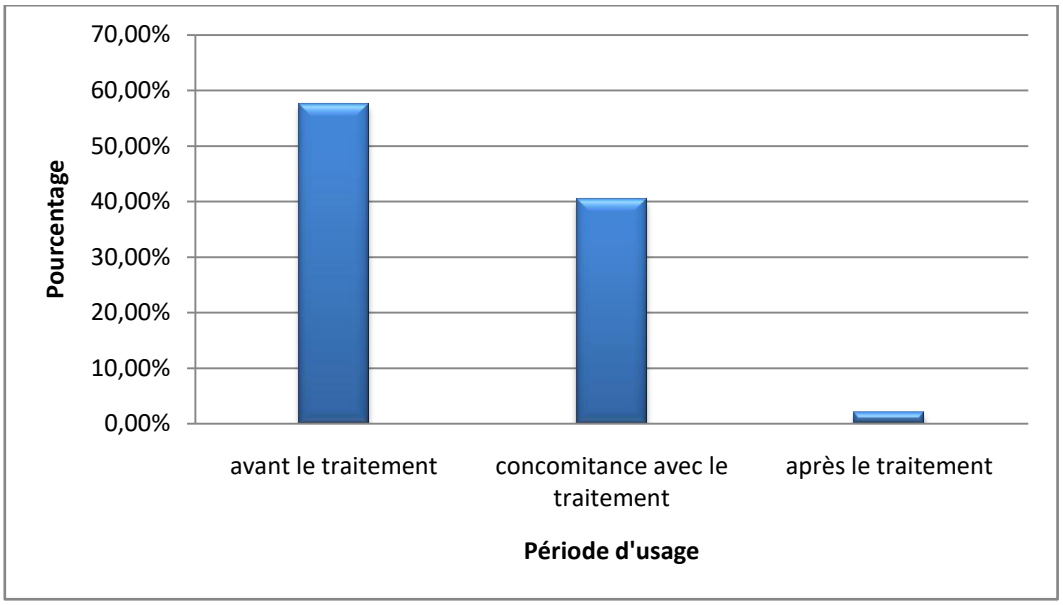


Figure 20 : Période d'utilisation des plantes en relation avec le traitement médical

Chapitre II : Incidence de la néphrotoxicité associée à l'usage des plantes et caractérisation sociodémographique biochimiques et cliniques des patients

I. Etude de la relation de cause à effet entre la prise de plante et la survenue de la néphrotoxicité

I.1 Score d'imputabilité des plantes dans la néphrotoxicité

Dans cette partie nous avons étudié la relation de cause à effet entre la prise de plante et la survenu de la néphrotoxicité. Pour atteindre cet objectif nous avons utilisé la méthode d'imputabilité française adaptée à l'usage des plantes. Elle repose sur 6 critères ; L'exposition, La symptomatologie, La chronologie, La présence d'éléments objectifs de caractérisation causale, L'existence d'autres hypothèses diagnostiques et Le lien extrinsèque. Selon cette méthode 18 patients avaient une néphrotoxicité associée à l'usage des plantes.

Ainsi dans notre travail, l'imputabilité était très probable dans les deux cas de prise *d'Aristolochia longa*, probable dans les cas de prise d'une mixture commercialisée, plante inconnu et *moringa oleifera*. Le tableau suivant représente l'imputabilité des plantes dans la survenu de la néphrotoxicité.

Tableau 7 : Score d'imputabilité des plantes dans la néphrotoxicité

Imputabilité	**Nombres des cas**	**Plantes utilisées**
Très probable	2	*Aristolochia longa (Bereztem)*
Probable	3	mixture commercialisée, plante inconnu et *Moringa oleifera*
Possible	6	*Herniaria glabra (hrasst lhjar), Artemisia herba alba asso(chih), Zingiber officinale*
Pas exclu	7	*Chenopodium ambrosoides (Mkhinza), Foeniculum vulgare Mill.*
Total	18	

I.2 Gravité des cas ayant une néphrotoxicité associée à l'usage des plantes

La gravité de la néphrotoxicité était mineure dans 7 cas, modérée dans 8 cas, sévère dans 2 cas, et fatale induisant la mort dans 1 cas.

Tableau 8 : Gravité des cas

Gravité	Nombres
Mineure	**7**
Modérée	**8**
Sévère	**2**
Fatale	**1**

I.3 Modalités d'usage des plantes néphrotoxiques recensées

L'étude d'imputabilité nous a permis de dresser la liste suivante des plantes néphrotoxiques (Tableau 9). Pour chaque plante recensée, nous donnons le sexe et l'âge de l'utilisateur, le nom scientifique, la partie utilisée, le mode de préparation adopté par le patient, la dose, ainsi que son usage traditionnel et l'effet secondaire observé sur le rein.

- *Herniaria glabra L.* (Hrasst lhjar)

Les tiges feuillées prise seules ou bien avec *petroselinum sativum* en décoction ou en infusion pour traiter les calculs rénaux ont provoqué des lithiases rénales.

- *Aristolochia longa L. (bereztem)*

La poudre des tiges feuillées prise avec du miel contre le cancer a provoqué une nécrose tubulaire aiguë

- *Chenopodium ambrosoides L. (Mkhinza)*

L'usage des feuilles ou tiges feuillées a provoqué une insuffisance rénale aiguë

- *Cassia senna L. (Sana)*

L'usage prolongé des feuilles de cette plante laxative a provoqué une insuffisance rénale aiguë

- *Artemisia herba alba asso (Chih)*

L'infusé des tiges feuillées a provoqué une insuffisance rénale aiguë

- *Foeniculum vulgare Mill. (bessbass)*

La prise pendant 4 jours de décocté de ses graines contre les vomissements avait un effet diurétique

- *Zingiber officinale L. (zanjabil)*

Le rhizome de cette plante pris avec *Ammodaucus leucotrichus* en poudre pendant 7 jours a provoqué une nécrose tubulaire aiguë

- *Moringa oleifera L. (voir photo 2)*

La prise des feuilles en poudre de cette plante de la famille des Moringacea laxative a provoqué une néphrite interstitielle aiguë.

- *Mixture* commercialisée *(voir photo 3)*

La prise prolongée d'une mixture de plantes contre le déséquilibre glycémique a provoqué une nécrose tubulaire aiguë d'origine toxique

- *Linum usitatissimum L. (zeriaat ktan)*

La poudre des graines de lin de la famille des Linaceae prise pendant 30 jours contre l'hypercholestérolémie a causé une insuffisance rénale aiguë

- *Plantes inconnues*

Nous avons noté l'usage de plante inconnu pour interruption volontaire de la grossesse qui a causé la mort de la femme. Aussi l'usage d'une huile essentielle de plante par un homme lui a provoqué une NIA



Photo 2 : les feuilles de Moringa oleifera



Photo 3: Emballage de la mixture commercialisée

Tableau 9 : Modalités d'usage des plantes néphrotoxiques recensées et leurs effets néphrotoxique, (n=18)

genre	Age	Plante utilisée	Non vernaculaire	Partie utilisée	Mode	Dose moyenne	Maladie traitée	Effet néphrotoxique	PSS	Imputabilité
F	70	*Herniaria glabra*	Hrasst lhjar	tige feuillée	I	1 verre/jour/ 30jours	Calculs rénaux	N	1	I2
F	39	Inconnu		tige feuillée	D	2 verre/jour/1jour	Abortion	NIA	4	I3
M	71	*Herniaria glabra*	Hrasst lhjar	tige feuillée	D	2 verre/jour/10ans	Calculs rénaux	AN	1	I2
F	43	*Aristolochia longa*		tige feuillée	P	1cuillère de miel/jour/30jours	Cancer	NTA	1	I4
M	36	*Herniaria glabra*+ *Petroselinum sativum*	Hrasst lhjar	tige feuillée	D	1verre/jour/ 3jours	Calculs rénaux	AN	2	I2
M	56	*Chenopodium ambrosoides*	Mkhinza	tige feuillée	I	1verre/jour/1jour	Antipyrétique	IRA	2	I1
F	75	*Chenopodium ambrosoides*	Mkhinza	feuille	D	1verre/jour/1jour	Douleur abdominale	NIA	2	I1
M	51	*Zingiber officinale* et *Ammodaucusleucotrichus*		rhizome	P	2verre/jour/7jour	Vomissement	NIA	1	I2
M	60	*Moringa oleifera*	Moringa	feuille	P	1cuillère/jour/2jours	Constipation	NIA	2	I3
M	64	*Aristolochia longa*	Breztem	tige feuillée	P	1 cuillère avec du miel/jour/30jours	Hypertrophie de la prostate	NIA	3	I4
M	65	Mixture commercialisée		mixture	pommade	3 cuillère/jour/4jours	Hypertrophie de la prostate	NIA	1	I1
M	78	*Foeniculum vulgare Mill.*	besbas	graine	D	1verre /jour/4jours	Vomissement	IRA	1	I1

M	75	mixture commercialisée*			I	3verre/jour/an	Déséquilibre glycémique	NTA	2	I3
M	43	Inconnu		H.E		3cuillère/jour/90jours	vomissement	NIA	2	I1
F	80	*Artemisia herba alba asso*	Chih	tige feuillée	I	1verre/2jour/7jour	Stimule la digestion	IRA	2	I2
M	18	Inconnu		Feuille	I	1verre/jour/1jour	Fièvre	NTA	2	I1
M	88	*Cassia senna*	Sana	Feuille	I	½verre/occasionnellement/an	Constipation	IRA	3	I2
F	70	*Linum usitatissimum*	Zriet el ktan	graine	P	1cuillère/jour/30jours	Hypercholestérolémie	IRA	1	I1

*sauge - Bruyère - petite centaurée -Feuille d'olivier globulaire - artemisia …

IRA= Insuffisance rénale aiguë, NIA= Néphrite interstitielle aiguë, NTA=Nécrose tubulaire aiguë, N= Aggravation de la lithiase rénale,

D=Décoction; I= Infusion; P=Poudre ; H.E : huile essentielle, F : féminin ; M : masculin

II. Incidence da la néphrotoxicité associée à l'usage des plantes

Selon la méthode d'imputabilité, 18 patients avaient une néphrotoxicité associée à l'usage des plantes. En effet, l'incidence de la néphrotoxicité associée à l'usage des plantes était 3% (18/600) de tous les patients atteints de maladies rénales hospitalisés ou consultant au service de néphrologie durant la période d'étude. Cette fréquence augmente chez les patients inclus dans l'étude à 4% (18/471), et chez les patients utilisant des plantes juste avant hospitalisation à 31% (18/58).

III. Caractéristiques sociodémographiques des patients ayant une néphrotoxicité associée aux plantes

L'âge moyen des patients utilisant des plantes à visée thérapeutique juste avant leur hospitalisation était 55,41±19,09, la tranche d'âge dominante était celle des adultes avec 74,2%. Nous n'avons pas noté de différence significative entre patients utilisant des plantes et ayant une néphrotoxicité et ceux utilisant des plantes mais n'ayant pas une néphrotoxicité. Cependant Les patients ayant eu une néphrotoxicité associés à l'usage des plantes étaient de sexe masculin dans 66,7% des cas, la tranche d'âge la plus touché était celle des adultes avec le même pourcentage, ils étaient marié dans 72,2% des cas et provenant du milieu rural dans 55,5% des cas. Les mariés représentaient 72,2% des cas, les analphabètes représentés 77,8 %. Ainsi nous avons noté que les patients sans antécédent pathologique notable présenté 66 ,7% des patients présentant une néphrotoxicité peu être associée au plantes (Tableau 10).

Tableau 10: Caractéristiques sociodémographiques des patients ayant une néphrotoxicité associée à l'usage des plantes, Service de néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016)

Variable	Patients utilisant des plantes (n=58) (%)	Patients ayant néphrotoxicité associée aux plantes(n=18)(%)	Patients ayant néphrotoxicité non associée aux plantes (n=40) (%)	*p*
âge (ans)	55,41±19,09	60,11±18,43	53,3±19,24	0,21
Sexe				0,1
femme	28 (48,3)	6 (33,3)	22 (55)	
homme	30 (51,7)	12 (66,7)	18 (45)	
Tranche d'âge				0,27
adolescent [15-19]	1 (1,7)	1(5,6)	0	
adulte [20-74]	43 (74,2)	12 (66,7)	31 (77,5)	
personne âgée>=75	14 (24,1)	5 (27,8)	9 (22,5)	
localité				0,55
rural	33 (56,9)	10 (55,6)	23(57,5)	
urbain	25 (43,1)	8 (44,4)	17 (42,5)	
Niveau d'étude				0,16
analphabète	45 (77,6)	14 (77,8)	31 (77,5)	
primaire	6 (10,3)	0	6 (15)	
secondaire	3 (5,2)	2 (11,1)	1 (2,5)	
supérieur	4 (6,9)	2 (11,1)	2 (5)	
État matrimoniale				0,56
marié	41 (70,7)	13 (72,2)	28 (70)	
célibataire	17 (29,3)	5 (27,8)	12 (30)	
Profession				0,54
sans emploi	30 (51,7)	9 (50)	21 (52,5)	
employé	28 (48,3)	9 (50)	19 (47,5)	
Antécédent pathologique				0,6
sans	35 (60,3)	12 (66,7)	23 (57,5)	
diabétique	7 (12,1)	2 (11,1)	5 (12,5)	
hypertendu connu	7 (12,1)	3 (16,7)	4 (10)	
usage du tabac	5 (8,6)	1 (5,6)	4 (10)	
antécédents personnels de maladies rénales	4 (6,9)	0	4 (10)	

IV. Caractéristiques biochimiques et cliniques des patients ayant une néphrotoxicité associée à l'usage des plantes

IV.1 Paramètres biochimiques

L'urée sérique après 15 jours a significativement augmenté chez les patients ayant une néphrotoxicité associée à une prise de plantes. Les autres paramètres biochimiques à l'entrée et après 15 jours de leur première hospitalisation sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 11: Paramètres biochimiques des patients ayant une néphrotoxicité, Service de néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016)

Caractéristiques	58 patients utilisant des plantes	18 patients ayant néphrotoxicité associée aux plantes	40 ayant néphrotoxicité pas associée aux plantes	*p*
urée sérique (g/l) à l'admission	1,85±1,05	1,98±0,82	1,79±1,15	0,24
urée sérique (mg/l) après 15 jours	1,54±0,88	2,1±1	1,3±0,72	0,006*
créatinine sérique (mg/l) à l'admission	68,43±53,88	68,06±46,75	68,6±57,5	0,97
créatinine sérique (mg/l) après 15 jours	53,54±43,92	64,75±49,97	49,06±41,31	0,3
sodium sérique (mg/l) à l'admission	133,51±6,41	134,31±5,74	133,12±6,75	0,54
sodium sérique (mg/l) après 15 jours	134,35±5,13	133,91±6,8	134,53±4,43	0,72
potassium sérique (mg/l) à l'admission	4,58±0,97	4,66±1,09	4,55±0,93	0,73
potassium sérique (mg/l) après 15 jours	4,17±0,74	4,13±0,64	4,19±0,79	0,8
acide urique sérique à l'admission	86,35±21,23	79,4±14,15	90,22±24,19	0,38
acide urique sérique après 15 jours	80,9±29,23	86,5±54,4	79,66±26,23	0,78

IV.2 Paramètres cliniques et étiologiques

Dans notre étude, parmi les signes cliniques présents chez les 58 patients ayant utilisés des plante juste avant leur hospitalisation, l'oligurie était présente chez 8 patients, la polyurie chez 5 patients et l'anurie chez 2 patients Les autres paramètres cliniques et étiologiques à l'entrée et après 15 jours après leurs premières hospitalisations sont présentés dans le tableau suivant. Nous avons noté une différence significative entre les 2 groupes dans l'étiologie, en effet la néphrite interstitielle aiguë représentait l'étiologie la plus marquante chez les patients ayant une néphrotoxicité due aux plantes.

Tableau 12 : Paramètres cliniques et étiologiques des patients ayant une néphrotoxicité, Service de néphrologie, CHU Fès (Août 2015-Février 2016)

Caractéristiques	58 utilisant des plantes	18 ayant néphrotoxicité associée aux plantes	40 ayant néphrotoxicité non associée aux plantes	*p*
Signes généraux				
moyenne PAS (mm/hg)	116,22±27,56	109,5±16,95	119,13±30,8	0,24
moyenne PAD (mm/hg)	70,92±16,24	65,37±16,37	73,32±15,8	0,1
moyenne Fréquence cardiaque (batt/min)	96,14±15,75	82,6±17	98,38±14,85	0,11
Signes cliniques				
présence d'oligurie (%)	8 (13,8)	3 (16,7)	5 (12,5)	0,79
présence de polyurie (%)	5 (8,6)	1 (5,6)	4 (10)	
présence d'anurie (%)	2 (3,4)	1 (5,6)	1 (2,5)	
présence de colique néphrétique (%)	2 (3,4)	0 (0)	2 (5)	
pas de signe clinique	41 (70,7)	13 (72,2)	28 (70)	
indication de dialyse(%)	23 (39,7)	6 (33,3)	17 (42,4)	0,35
Etiologies				
néphropathie glomérulaire (%)	12(20,7)	0 (0)	12 (30)	0,0002*
néphrite interstitielle aiguë (%)	16(27,6)	12(66,7)	4 (10)	
nécrose tubulaire aiguë (%)	8(13,8)	3 (16,7)	5 (12,5)	
indéterminée (%)	4(6,9)	0 (0)	4 (10)	
néphropathie tubulaire (%)	2(3,4)	0 (0)	2 (5)	
néphropathie lithiasique (%)	4(6,9)	3 (16.7)	1 (2,5)	
déshydration (%)	4(6,9)	0 (0)	4 (10)	
infection (%)	3(5,2)	0 (0)	3 (7,5)	
hypervolémie (%)	2(3,4)	0 (0)	2 (5)	
obstruction (%)	3(5,2)	0 (0)	3 (7,5)	

Discussion

L'usage des plantes médicinales est très fréquent chez la population marocaine [19,101]. Dans notre étude, la prévalence de l'usage des plantes médicinales était de 50, 7%. Ceci est cohérent avec les données de l'étude sur l'utilisation des plantes pour le traitement du diabète de type 2 dans le département d'endocrinologie et des maladies métaboliques de l'hôpital universitaire Mohammed VI, Marrakech, Maroc (52%) [32]. En revanche, ce chiffre est inférieur à 76%, prévalence rapportée par l'enquête sur les plantes médicinales utilisées pour le traitement du diabète, des maladies cardiaques et rénales dans la région centre-nord du Maroc (Fès – Boulemane) [37]. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres pays, comme en Égypte, les produits à base de plantes étaient le type de médecine complémentaire et alternative le plus utilisé chez les patients atteints de maladie rénale chronique et transplantés rénaux (41%) [11]. En Iran, la prévalence de la phytothérapie chez les patients hémodialysés était de 63% [20], en Palestine les phytothérapies étaient le plus souvent utilisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal qui subissaient une hémodialyse[103]. Collectivement, ces données ont clairement montré que l'utilisation des plantes est fréquente chez les patients atteints d'insuffisance rénale [8,23]. Nous avons identifié les caractéristiques des patients associées à l'utilisation des plantes. Les personnes qui ont utilisées les plantes semblent partager les mêmes caractéristiques. Le sexe, la profession et l'étiologie inconnue de la maladie rénale sont des facteurs influençant l'utilisation de la phytothérapie. Diverses études ont régulièrement montré que les hommes étaient plus susceptibles d'utiliser des plantes que les femmes chez les patients atteints de maladie rénale [11]. L'usage des plantes était dans la plupart des cas lié à des raisons culturelles (59,5%), suivie du coût des médicaments dans 11%, puis de l'échec du traitement médical dans 7,6% des cas, le même résultat a été rapporté dans une étude sur la phytothérapie des infections des voies urinaires (pyélonéphrite et cystite) dans la province de Tan –Tan [30]. Les résultats obtenus sur les types de maladies traitées ont montré que la plupart des patients utilisaient la phytothérapie dans le traitement des troubles digestifs (47,84%), les mêmes résultats ont été trouvés dans d'autres études ethnobotaniques [107,108]. Notre étude a montré que parmi les plantes largement utilisées par les patients atteints de maladies rénales on trouve:

***Rosmarinus officinalis* (azir)**: composée d'acide phénolique, de flavonoïdes, de diterpénoïde et de triterpènes [107]. Cette plante n'a pas été associé à des effets toxicologiques négatifs à dose unique [88]. En effet elle peu avoir un effet préventive conte la néphrotoxicité dur tétrachlorure du carboné chez le rat [108]

***Chenopodium ambrosoides* (Mkhinza)**: le carvacrol, l'oxyde de caryophyllène et

l'ascaridole, qui sont les principaux composés de cette plante, inhibent la chaîne de transport d'électrons mitochondriale. Il a été rapporté que le carvacrol et l'oxyde de caryophyllène affectent le transport d'électrons mitochondrial en inhibant directement le complexe de transfert d'électrons I, tandis que les effets de l'ascaridole dépendent fortement de la disponibilité de Fe^{2+} rédoxactif [109]. Les résultats d'une étude récente indiquent que l'extrait aqueux de feuilles de C. *ambrosioides* produit de légères lésions hépatotoxiques chez le rat [110].

***Herniaria glabra* (Harasst lhjar)**: une étude a montré l'effet diurétique exercé par l'extrait de plante sur le rat. Dans l'ensemble, ont indiqué que l'administration d'extrait d'Herniaria hirsuta à des rats néphrolithiasiques induits par le CaOx avait permis de réduire le dépôt de cristaux dans les reins, confirmant ainsi son effet anti-lithiasique. Des études complémentaires sont nécessaires pour clarifier le mécanisme sous-jacent à cet effet, qui n'est toujours pas clair jusqu'à présent [38]. Sa composition phytochimique a été étudiée. Deux saponines triterpéniques non décrites auparavant et trois flavonoïdes connus ont été isolés [40].

***Aristolochia longa* (bereztem)**: L'acide aristolochique (AA) est le principe actif extrait des plantes Aristolochia [111]. Les risques associés à ces préparations restent élevés [112]. Les espèces d'Aristolochia sont néphrotoxiques et cancérogènes. Des études récentes ont montré que l'acide aristolochique (AA) pouvait provoquer une insuffisance rénale aiguë et des lésions tubulaires chez plusieurs espèces. Les altérations de la fonction cellulaire rénale pourraient être grandement modifiées par la proportion d'A.A. I et ses analogues structurels. L'apoptose des cellules tubulaires médiée par l'activation de la caspase 3/7 pourrait être l'un des mécanismes impliqués dans cette agression. Les différences d'absorption, de distribution et de métabolisme des dérivés de l'AA peuvent toutefois influer sur la toxicité *in vivo* de ces composés [113].

Plantes avec des effets laxatifs tels que :

Senna (*Cassia senna*) très utilisée par les patients atteints de maladie rénale chronique [7,30]. La plante de séné contient une multitude de composants chimiques, notamment des dianthrones, des anthraquinones, des dérivés du naphtalène et des flavonoïdes. L'activité pharmacologique du séné est associée à la formation de rhéine-9-anthrone (rhéine anthrone) à partir de sennosides. Les sennosides ne sont pas facilement absorbés par les intestins des mammifères en raison de la présence d'un lien b-glycosidique, mais une fois qu'ils atteignent le gros intestin, ils sont déconjugués et réduits à la forme active (rhéus anthrone) par la microflore. L'effet laxatif découle de l'augmentation du péristaltisme et de la diminution de

l'absorption d'eau et d'électrolytes [116]. Utilisée traditionnellement contre la constipation, cette plante peut avoir des effets néfastes sur le cœur, car une consommation régulière épuiserait le corps et causerait des décès [117]. L'utilisation chronique du séné peut être associée à des manifestations graves, notamment une perte de liquide et d'électrolytes, une diarrhée chronique, une thrombose de la veine porte et plusieurs cas d'hépatotoxicité [118]. Les autres effets indésirables comprennent les convulsions de grand mal, l'échec de la circulation, l'hypertension et les réactions anaphylactiques. De plus, l'utilisation quotidienne et prolongée de laxatifs stimulants peut conduire à des troubles de dépendance importants, ou maladie laxative: réactions de colite avec diarrhée et douleurs abdominales, nausée, vomissements, puis mélanose rectocolique, altération de la paroi du côlon, trouble hydro-électrolytique avec hypokaliémie conduisant à une détérioration de l'état général [119].

Une plante calmante telle que *Verbena officinalis*, nous avons également rapporté l'utilisation de *Nigella sativa*, *Allium sativum*, Cinnamomum et un mélange d'herbes qui ont été cités dans une étude sur l'utilisation de médecines complémentaires et alternatives chez des patients jordaniens souffrant de maladies chroniques [120].

La néphrotoxicité est une toxicité majeure associée à la consommation de produits à base de plantes. Bien que toute la dimension des réactions néphrotoxiques n'ait pas encore été explorée en profondeur [24]. Plusieurs cas indiquent une augmentation de l'incidence de la néphrotoxicité induite par la phytothérapie [27]. De plus, diverses études continuent de démontrer l'apport et le rôle étiologique majeur des plantes médicinales africaines dans la pathogenèse des lésions rénales [23]. Les preuves permettant de savoir si ce médicament à base de plantes affecte les résultats chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) sont limités. Bien que les mécanismes de la néphrotoxicité ne soient pas complètement définis [121]. Une étude a démontré que les patients atteints de MRC qui utilisaient des plantes médicinales chinoises prescrites présentaient un risque réduit d'insuffisance rénale au stade terminal [122]. Dans la présente étude, 40% des patients ont des informations sur les plantes toxiques. Selon une étude sur les plantes médicinales dans la région du Gharb au Maroc, 27% seulement de la population connaît l'effet toxique des plantes médicinales [106]. Dans l'enquête sur les plantes médicinales utilisés par la population en général dans la région du centre-nord du Maroc (Fès – Boulemane), seuls 12% des utilisateurs totaux des plantes médicinales possèdent un peu d'informations sur les plantes toxiques [37]. Cela montre que les patients atteints de maladie rénale sont un peu sensibilisés à l'effet toxique des plantes. Les plantes toxiques rapportées dans l'étude étaient:

Atractylis gummifera (Addad): les composants responsables de la toxicité sont les deux glycosides: atractyloside et carboxyatractylatoside. C'est à ces derniers que nous attribuons la forte toxicité de la plante fraîche. Elle a une toxicité hépatique et rénale [123]. L'intoxication par le chardon à glue ou l'addad est courante au Maroc. C'est souvent accidentel et mortel [124].Les principes toxiques majeurs sont l'atractyloside (atractylate de potassium) et le carboxyatractyloside (gummiferrine). Ce sont les inhibiteurs de la phosphorylation oxydatifs qui s'opposent à la formation de l'ATP (adénosine- 5'-triphosphate) à partir de l'ADP (adénosine-5'-diphosphate) à travers la membrane mitochondriale [124].

Peganum harmala (El harmel): les composés pharmacologiques actifs de P. *harmala* sont plusieurs alcaloïdes, qui se trouvent notamment dans les graines et les racines. Ceux-ci comprennent les β-carbolines telles que: harmine, harmaline (identique à harmidine), harmalol et dérivés de harman et quinazoline: la vasicine et la vasicinone. La plante entière est toxique principalement la graine. Les symptômes de la toxicité de P. *harmala* consistent principalement en des symptômes neuro-sensoriels, une hallucination, une légère élévation de la température corporelle et des troubles cardio-vasculaires [125].

Cannabis sativa (kiff): le cannabis est obtenu à partir de la plante cannabis sativa et de certaines de ses sous-espèces. L'usine est unique dans la production des produits chimiques connus sous le nom de cannabinoïdes, parmi lesquels plus de 61 ont été identifiés. L'agent psychoactif le plus puissant est le Δ9-tétrahydrocannabinol (THC), qui revêt probablement une importance capitale dans l'utilisation du cannabis à des fins récréatives[126]. Les cannabinoïdes exercent bon nombre de leurs effets en se combinant à des récepteurs spécifiques dans le cerveau et à la périphérie. Les récepteurs CB1 sont présents dans le cerveau, en particulier dans les régions impliquées dans la cognition, la mémoire, la récompense, l'anxiété, la douleur, la perception sensorielle, la coordination motrice et la fonction endocrinienne. Les récepteurs CB2 se trouvent dans la rate et d'autres tissus périphériques et peuvent jouer un rôle dans les actions immunosuppressives des cannabinoïdes [126], [127]. Les néphrotoxines sont présents dans le monde entier tant chez les plantes comestibles que chez les plantes médicinales. La prévalence de la néphropathie causée par les remèdes à base de plantes était directement liée au manque d'installations médicales, à la pauvreté, à l'ignorance, à une législation laxiste et à la croyance dans les systèmes de médecine indigènes. La néphrotoxicité est une toxicité majeure associée à la consommation de produits à base de plantes [24]. L'incidence de néphrotoxicité associée à l'utilisation de plantes dans notre étude était de 3%. Il est assez similaire à celui rapporté par

le Centre Anti-Poison et Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) [35]. Les patients les plus touchés étaient les adultes [20,74] de sexe masculin et les patients analphabètes. La voie d'administration orale était prédominante. L'étude sur la phytothérapie et l'insuffisance rénale aiguë dans le sud-ouest du Nigéria a donné le même résultat [13]. Durant notre étude nous avons étudié l'imputabilité des plante dans la néphrotoxicité, même dans certains cas, l'identification des plantes étaient limitées car, en l'absence de détermination possible de la toxine chez les patients, la principale dépendance était l'existence de toxines néphrotoxiques dans la plante, la chronologie de l'exposition / des symptômes et des données bibliographiques. L'imputabilité était très probable dans 2 cas, probable dans 3 cas, possible dans 6 cas et non exclue dans 7 cas. La gravité de la néphrotoxicité était mineure dans 7 cas, modérée dans 8 cas, sévère dans 2 cas, et fatale induisant la mort dans 1 cas. Nous avions des preuves histologiques (biopsie rénale) compatibles avec l'origine toxique de l'insuffisance rénale dans les cas où l'imputabilité était très probable et probable. En cas de forte présomption de nécrose tubulaire aiguë considérée comme toxique à la suite de la prise des plantes, la biopsie rénale n'est pas recommandée médicalement dans le cadre de la prise en charge de ces patients. C'est l'évolution clinique et biologique qui permet de conserver définitivement le diagnostic.

Les plantes les plus imputées dans la néphrotoxicité selon notre étude étaient:

Herniaria glabra, largement utilisée en médecine traditionnelle comme diurétique et pour traiter les calculs rénaux. En effet, il a été constaté qu'il augmentait le nombre de calculs, mais diminuait leur taille via des substances inhibant l'agrégation des cristaux [19,20]. Ces petites pierres sont excrétées avec l'urine. Dans notre étude, *Herniaria glabra* (hrasst lhjar) était utilisée pour traiter les calculs en raison de leur maladie rénale préexistante, qui l'aggravait et causait une néphrolithiase. La formation de calculs dans les voies urinaires représente une complication de plusieurs états pathologiques. Les calculs rénaux sont généralement composés de calcium, d'oxalate ou de cystine. Cependant, la composition exacte des pierres dépend de la condition sous-jacente. Les calculs rénaux voyagent à travers le système de collecte, mais beaucoup sont trop gros pour négocier les conduits étroits, ce qui entraîne une obstruction entraînant un dysfonctionnement rénal [128].

Aristolochia longa (Bereztem) est encore souvent utilisée dans la médecine traditionnelle marocaine sous le nom vernaculaire de Bereztem pour le traitement de nombreux maux, notamment le cancer, le diabète ou les troubles du tube digestif [75].Cette plante contient de l'acide aristolochique. Il a été démontré que l'ingestion de produits contenant des acides aristolochiques entraînait une néphrite interstitielle à progression rapide.

Des adduits à l'ADN ont été détectés dans le tissu rénal des patients [129]. Conformément à la réglementation marocaine, l'utilisation des espèces dites Aristolochia doit être arrêtée. D'une part, les aristolochies correctement identifiées contiennent des acides néphrotoxiques aristolochiques; d'autre part, les aristolochies sont massivement substituées dans le nord-est du Maroc et adultérées par une herbe toxique bien connue, *Bryoniadioica*. Cela indique que la toxicité rénale de Bryony peut être délétère en moins de temps que l'aristoloche[75].Les effets néphrotoxiques peuvent être provoqués par l'induction de l'apoptose dans les cellules tubulaires, alors que les adduits à l'ADN conduisent à des mutations ponctuelles en tant qu'événements initiateurs de tumeurs[24,19]. Des études récentes ont montré que l'acide aristolochique (AA) pouvait provoquer une insuffisance rénale aiguë et des lésions tubulaires chez plusieurs espèces. Les altérations de la fonction cellulaire rénale pourraient être grandement modifiées par la proportion d'A.A. I et ses analogues structurels [113].

Chenopodium ambrosioides (Mkhinza), également connu sous le nom de Mkhinza au Maroc, est une plante appartenant à la famille des Chenopodiaceae. Les utilisations thérapeutiques de *C. ambrosioides* comprennent les applications anthelminthiques, abortives, emménagogue, sédatives, antipyrétiques et antirhumatismales. Le carvacrol, l'oxyde de caryophyllène et l'ascaridole, qui sont les principaux composés de cette plante, inhibent la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie. Il a été rapporté que le carvacrol et l'oxyde de caryophyllène influent sur le transport d'électrons mitochondrial en inhibant directement le complexe I de transfert d'électrons, alors que les effets de l'ascaridole dépendent fortement de la disponibilité de Fe^{2+} à activité redox [109]. L'administration aiguë et chronique d'un extrait aqueux de feuilles de *C. ambrosioides* s'est traduite par de légers effets toxiques sur le foie et les reins[110].Dans notre étude, l'utilisation de Mkhinza comme antipyrétique avait pour résultat une néphrite interstitielle aiguë[116]. Acik Dy et *al*. ont rapporté le cas d'un patient qui a développé une insuffisance rénale chronique suite à la consommation d'herbe naturelle *Chenopodium polyspermum* pour réguler sa glycémie[131].Trois nouvelles observations de toxicité hépatique après la consommation d'anserine (*Chenopodium ambrosioides*) ont également été compilées au cours de consultations au sein du département de médecine interne de l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat, Maroc [132].

Concernant *Cassia senna*, il y avait un risque d'hépatotoxicité du séné à des doses plus élevées que celles couramment utilisées chez l'homme [118]. Hypokaliémie, hyperaldostéronisme, albuminurie, hématurie, inhibition de la motilité intestinale et faiblesse musculaire[133]. L'activité pharmacologique du séné est associée à la formation de rhéine-9-anthrone (rhéine anthrone) à partir de sennosides. Les sennosides ne sont pas facilement

absorbés par les intestins des mammifères en raison de la présence d'un lien b-glycosidique, mais une fois qu'ils atteignent le gros intestin, ils sont déconjugués et réduits à la forme active (rhéus anthrone) par la microflore. L'effet laxatif est entraîné par l'augmentation du péristaltisme et l'absorption réduite de l'eau et des électrolytes[116]. Il existe peu de rapports sur la survenue effective de toxicité chez l'homme dans la littérature. Une étude a montré une association significative d'intoxication au *cassia occidentalis* avec l'hépato-myo-encéphalopathie chez les jeunes enfants de l'ouest de l'Uttar Pradesh [134]. La toxicité est attribuée à diverses anthraquinones et à leurs dérivés et alcaloïdes, mais les toxines spécifiques n'ont pas été identifiées [135].

Les symptômes d'intoxication causés par *Artemisia herba alba-asso* étaient similaires à ceux observés lors d'une intoxication par l'absinthe (vertiges, convulsions). À des doses élevées, l'absinthe était neurotoxique avortée, hémorragique [136]. En ce qui concerne le rapport de toxicité relatif à *Artemisia herba alba asso* dans la littérature, un homme diabétique de 59 ans a été admis pour insuffisance rénale aiguë sévère suivant la consommation d'*Artemisia herba-alba* [137]. *Foeniculum vulgare*, plus connu sous le nom de fenouil, est une plante médicinale populaire qui exerce diverses activités pharmacologiques, notamment antioxydant, diurétique, gastroprotecteur et hépatoprotecteur. Aucune toxicité grave et / ou événement indésirable n'a été enregistré après l'ingestion de F. *vulgare*, à l'exception de certains cas de réactions allergiques. L'œstragole en tant que constituant de *F. vulgare* a été signalé comme étant cancérogène chez l'animal[138]. Les cas rapportés de *Foeniculum vulgare* chez l'homme sont limités, le principe toxique serait l'anéthol [31]. *Moringa oleifera* est une plante exotique du Congo utilisée comme laxatif et causant une insuffisance rénale aiguë qui s'est avérée néphrotoxique [139].

Nous avons noté également l'usage de mixture de plantes. Nous avions deux mélanges commercialisés, le premier connu sous le nom de «prostate A CHAFIEIN KHALTAT», qui contenait *Nigella sativa* en poudre mélangée avec du miel, entraînant une hyperprotidémie et une hypercalcémie, le second contenait de l'artemisia, une plante néphrotoxique [31]. *Zingiber officinale* est potentiellement néphrotoxique en raison de son mécanisme inducteur d'inhibition de la cyclooxygénase (modification de l'hémodynamique rénale) [128]. *Linum usitatissimum*, rapport de cas de toxicité dans la littérature, Vivian E. von Gruenigen a rapporté le cas d'une patiente atteinte d'un cancer du col utérin, les antécédents du patient ont révélé un recours important aux thérapies alternatives, notamment la graine de lin [140]. Il a été démontré que les lignanes des graines de lin réduisaient la croissance des cellules mammaires [141], et des tumeurs du côlon [142]. Le mécanisme d'action peut être dû à

l'activité anti-œstrogène [140]. Il a été démontré que le *Feniculum vulgar* avait un effet diurétique dans des études expérimentales [143]. Ces herbes ont eu divers degrés d'activité diurétique et leur utilisation nécessite une prudence chez les individus en bonne santé ainsi que chez le patient atteint d'insuffisance rénale. Certaines de ces herbes agissent comme irritants pour la cellule tubulaire, tandis que d'autres peuvent altérer les électrolytes sériques [119]. Conformément à notre découverte de pathologie rénale associée à l'utilisation de plantes, d'autres études ont confirmé que les lésions rénales les plus courantes liées à l'utilisation de plantes comprenaient les lésions rénales aiguës, la nécrose tubulaire aiguë, la nécrose corticale et la néphrite interstitielle aiguë [39,40].

Deuxième partie: Screening phytochimique, évaluation de la toxicité aiguë et subaiguë d'une mixture de plantes utilisée traditionnellement contre la lithiase rénale

Matériel et méthodes

I. Présentation des plantes étudiées

Au Maroc, les plantes anti-lithiasiques sont utilisées depuis longtemps avec une excellente tolérance. En se basant sur les résultats une étude ethnopharamacologique par une enquête sur le terrain dans la région de Fès – Meknès chez 289 herboristes, nous nous sommes intéressés à la caractérisation chimique, l'étude de toxicité aiguë et subaigüe d'une mixture de quatre plantes largement utilisée en médecine traditionnelle contre la lithiase rénale selon Chebaibi mohamed [49]. Il s'agit notamment de la partie aérienne *d'Herniaria glabra*, les fleurs *d'Opuntia ficus indica*, les styles de *Zea mays* et la pulpe des fruits de *Zizyphus lotus*.

I.1 *Herniaria glabra* (hrasst lhjar)

Herniaria glabra appartient à la famille des **Caryophyllaceae**, c'est une plante bisannuelle, rampante, atteignant 5-20 cm de hauteur. Les rameaux sont étalés; les feuilles inférieures sont opposées, les suivantes alternes. Elles sont petites, elliptiques à lancéolées, sessiles, glabres ou velues. Les fleurs sont verdâtres groupées en grappe à l'aisselle des feuilles. C'est une espèce riche ensaponosides, triterpéniques, flavonoïdes et coumarines [30,31].

I.1.1 Etude Botanique

Nom scientifique: ***Herniaria glabra L.***

Synonymes:

- ***Herniaria hirsute*** [37];
- ***Herniaria cinerea DC*** [43];

Noms vernaculaires: Hrasst lhjar

Français: Herniaire

I.1.2 Systématique et caractères morphologiques

Règne: végétal

Embranchement:

Classe : Equisetopsida

Sous classe : Magnoliidae

Ordre : Caryophyllales

Famille : Caryophyllaceae

Genre: Herniaria

Caractères morphologiques :

Petite plante à fleurs verdâtres, qui croit dans les lieux arides et sablonneux, de 4 à 7

cm de long; à pétiole court, pointues à la base et mucron nées à la pointe, 4 à 8 nervures latérales, face inférieure légèrement poilue.

Fleurs vert jaune à blanc crème avec calice rouge à 5 sépales soudés et longues étamines réunies en boules insérées auxiliairement sur des pédoncules de 5 à 10 mm quelque fois à plusieurs. Fruits petits (environ 10 à 15 mm), en forme de cônes, se cassent facilement à plusieurs graines à deux ailes.



Photo 4 : *Herniaria glabra (hrasst lhjar)*

(Https ://www.wikipedia.org/)

I.1.3 Utilisations en médecine traditionnelle

Herniaria glabra L. (Caryophyllaceae), une plante largement distribuée en Europe, en Asie et en Afrique du Nord, réunis en fleurs, a été utilisé comme astringent, diurétique et expectorante [133].*Herniaria glabra* (hrasst lhjar) a également été utilisé dans le traitement de l'hydropisie, du catarrhe de la vessie, de la cystite, des calculs rénaux, de la goutte, des hernies, de la jaunisse, de l'inflammation nerveuse, des troubles respiratoires et de l'élimination de l'excès de mucus dans l'estomac Et pour augmenter le flux d'urine. Dans la médecine traditionnelle marocaine, Herniaire est utilisée aussi sous la forme d'une infusion de plantes à fleurs fraîches pour traiter les maladies rénales [26,143,144].

I.1.4 Données pharmacologiques et toxicologiques

Il a été démontré chez les animaux que *Herniaria glabra* (hrasst lhjar) avait des activités diurétiques et antihypertenseurs[144,143]. D'après des études toxicologiques sur des souris, les signes de toxicité rapportés étaient : asthénie, piloérection, ataxie, anorexie, urination, diarrhée, syncope et mortalité. Et une réduction du gain de poids corporel, congestion sinusoïdale centrolobulaire, perturbation de la veine centrale et nécrose hépatocellulaire dans le foie ainsi que congestion interstitielle et intraglomérulaire, atrophie tubulaire et inflammation dans le reina été montré chez le rat [42]. De plus l'extrait butanolique de *Herniaria cinerea DC*, connu sous le nom arabe de harrasst lahjer, provoquait des diarrhées sanglantes et des troubles respiratoires. L'étude des lésions histopathologiques dans l'estomac, l'intestin, le poumon et le rein a révélé un effet ulcéreux sur le tractus digestif et la destruction alvéolaire. Dans le rein, il y'avait une nécrose tubulaire totale avec hémorragie[43].

I.1.5 Constitution chimique

Certains constituants d'*H*erniaria *glabra L.* ont été identifiés et incluent les flavonoïdes, coumarines, tanins et saponines mono et bidesmosidiques [30,31].

I.2 *Opuntia ficus-indica* (Hendiya)

Opuntia ficus-indica appartient à la famille des **cactacées**, Plante bisannuelle, rampante, atteignant 5-20 cm de hauteur. Les rameaux sont étalés; les feuilles inférieures sont opposées, les suivantes alternes. Elles sont petites, elliptiques à lancéolées, sessiles, glabres ou velues. Les fleurs sont verdâtres groupées en grappe à l'aisselle des feuilles. C'est une espèce riche ensaponosides triterpéniques, flavonoïdes et coumarines [47], (Voir photo 5).



Photo 5 Fleur d'*Opuntia ficus indica* prise dans la région de Taza, 25 mai 2018

I.2.1 Etude Botanique

Nom scientifique: ***Opuntia ficus-indica***

Synonymes:

- ***fleurs du figuier de barbarie*** [148];

Noms vernaculaires: Nwaret elhendya

I.2.2 Utilisations en médecine traditionnelle

Opuntia ficus indica a été utilisé dans la médecine populaire traditionnelle pour le traitement des brûlures, des plaies, des œdèmes et l'indigestion. Il a été rapporté que son extrait alcoolique possède des activités anti-inflammatoires, hypoglycémiques et antiviraux. Elle est utilisée également pour traiter le diabète, les brûlures, les bronches, l'asthme et l'indigestion dans de nombreux pays à travers le monde. Il a également été signalé à l'utilisation médicale dans l'hyperlipidémie [149].

I.2.3 Données pharmacologiques et toxicologiques

L'extrait aqueux d'*opuntia ficus indica* aurait des activités hypo-lipidémique, hypoglycémique, anti-obésité et pourrait aussi diminuer le niveau de cholestérol, triglycéride et de glucose dans le sérum[48]. Une autre étude a regroupé les activités pharmacologiques de cette plante dont: anti-ulcères, anti-inflammatoire, neuroprotectifs, anticancéreux, antidiabétique, hépatoprotectif et des propriétés anti-oxydantes[149]. Une étude de toxicité aiguë de l'huile essentielle d'*Opuntia ficus indica L.* a montré sa faible toxicité , prouvé par les valeurs élevées des doses létales orales et intra péritonéales des deux huiles (LD50 value = 43 ml/kg (b. w.), ; LD50 value = 2.72 ml/kg (b. w., i.p.) [146,147].

I.2.4 Constitution chimique

Les mucilages de la plante contiennent D-glucose, D-galactose, L-larabinose, D-xylose, L-rhamnose, acides D-galacturoniques et glucuroniques. *Opuntia indica* contient une protéine de masse moléculaire de 6,5 kDa et a été isolée par une combinaison de chromatographie par filtration sur gel et de HPLC en phase inverse. Une autre détermination des sucres a montré que les hexoses sont présents à 8-85% en poids / poids et les pentoses à 0,98% en poids / poids. Bien que le flavonoïde isorhamnetin et son glucoside soient mentionné comme composants flavonoïdes des fleurs. Cependant, la pendulétine, la lutéoline, le kaempférol, la quercétine, la quercétine et la rutine ont été isolés et identifiés. D'autres rapports ont indiqué que les plantes de la famille des Cactaceae contiennent des flavonol 3-O-glycosides (quercétine, kaempférol et isorhamnetin), dihydroflavonols, les flavonones et les flavanonols. De plus, la poire de cactus contenant des pigments de bétalaïne est un bon potentiel pour une utilisation en tant que colorant alimentaire naturel. De plus, les fruits d'*Opuntia ficus indica* sont une source d'acide ascorbique; en plus de l'acide ascorbique, d'autres acides organiques ont été identifiés: maléique, malonique, succinique, tartrique et oxalique. Également contiennent des quantités appréciables de vitamines B1, B6, vitamine E et vitamine A. Le fruit d'*Opuntia ficus-indica* contient des minéraux aussi comme le calcium, le magnésium, le sodium, le potassium, phosphore, et le fer[149]. L'analyse qualitative et quantitative des flavonoïdes de l'extrait de méthanol de fleurs d'*Opuntia ficus-indica* de la région méditerranéenne est décrite. Sur la base des analyses HPLC – PDA-ESI-MS / MS, sept composés ont été identifiés comme étant des dérivés glycosylés du kaempférol, de la quercétine et de l'isorhamnetine. La quantité totale de flavonoïdes de fleurs d'*Opuntia ficus-indica* était de 81,75 mg / 1 g de matériel végétal frais, le composant principal étant l'isorhamnetine 3-O-robinobioside (52,22%). La composition de plantes volatiles de fleurs de plantes a également été caractérisée et un total de 18 composants a été identifié. Les principaux constituants se sont révélés être le germacène D (12,6%), le 1-hexanol (12,3%), le n-tétradécane (9,1%) et le décanal (8,2%) [47].

I.3 *Zea mays* (Drâ)

Nom scientifique: *Zea mays*

Noms vernaculaires: Drâ

Français: Maïs



Photo 6 Zea mays
(Https://www.wikipedia.org/)

I.3.1 Utilisations en médecine traditionnelle

Les stigmates séchés de *Zea mays L.* sont traditionnellement utilisées pour le traitement des infections des voies urinaires [44].

I.3.2 Données pharmacologiques et toxicologiques

Aucune toxicité n'a été rapportée dans la littérature par l'usage de *Zea mays (*Drâ)

I.3.3 Constitution chimique

Du point de vue phytochimique, il est connu que la soie de maïs contient des flavonoïdes, des tanins, des alcaloïdes, des phytostérols, de l'acide chlorogénique, de l'allantoïne, vitamines, minéraux, glucides, ainsi que les huiles grasses et volatiles [148,149].

I.4 *Zizyphus lotus* (Nbeg)

Caractères morphologiques :

Le *Zizyphus lotus* (nbeg) est un arbuste fruitier, épineux appartenant à la famille des Rhamnacées**.** Communément appelé en Afrique du Nord ″Sedra″**.** Il forme des touffes de quelques mètres de diamètres pouvant atteindre 2m de haut. Ses feuilles sont courtement pétiolées, glabres, caduques alternées et ovales à marges entières. Les fleurs sont jaunes, pentamètres et groupées en inflorescence cymeuses. Les fruits sont des drupes à noyaux soudés, l'endocarpe mucilagineux appelé ″Nbeg″.



Photo 7 : l'arbuste fruitier de *Zizyphus lotus* prise le 4 septembre 2017 dans la région de Taza

I.4.1 Utilisations en médecine traditionnelle

Les différentes espèces du *Zizyphus* sont largement utilisées dans le traitement de certaines maladies comme : les maladies inflammatoires, les troubles digestifs, la faiblesse, les affections du foie, l'obésité, les troubles urinaires, le diabète, les infections cutanées, la fièvre, la diarrhée et l'insomnie.

Dans la zone aride, les fruits de *Zizyphus lotus L.* (nbeg) constituent une ressource alimentaire considérable pour l'homme et les animaux en période de pénurie alimentaire. *Zizyphus lotus L.* est un (Rhamnaceae) qui pousse dans les zones arides et semi-arides du nord du Sahara. La plante appelée Sedra, produit de petits fruits, les jujubes, ils sont nommés localement N'Beg. Plusieurs parties des plantes de l'espèce *Zizyphus* sont largement utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs maladies telles que les troubles gastro-intestinaux, les troubles du foie, les infections urinaires, les infections cutanées, l'insomnie, la diarrhée et le diabète [45].

I.4.2 Données pharmacologiques et toxicologiques

Plusieurs effets des fruits du zizyphus ont été rapportés, on peut citer des effets anti-

âge, anti-tumoraux, anti-diarrhéiques, anti-ulcérogènes, et antibactériens [154]. Dans la région des Aurès, ce fruit est couramment utilisé dans les aliments, notamment les crudités, par les enfants [45].

I.4.3 Constitution chimique

Les petits fruits de *Zizyphus lotus L*. (nbeg) de la région d'Aures, du nord-est de l'Algérie, ont été étudiés. L'étude a été réalisée sur la pulpe (P) et l'amande (A) séparément. Les taux de certains nutriments dans ces parties ont été déterminés en utilisant des méthodes analytiques standards. Les protéines brutes, les matières grasses brutes, les fibres brutes, les cendres, les glucides, la pectine, les teneurs en humidité et les valeurs calorifiques étaient comprises entre (P) 3,80%, 1,32%, 8,41%, 3,28%, 65,90%, 3,78%, 12,27% et 16,341 Kj / g. Dans la partie (A), les taux sont respectivement de 24,22%, 31,73%, 16,57%, 3,12%, 11,10%, 2,35%, 9,57% et 17,271Kj / g. La partie (P) a une consistance dure, un goût sucré et un goût très spécifique. La CCM a montré la présence de glucose, de fructose et de saccharose, comme des sucres. Le profil des acides aminés a révélé la présence de cystéine, glycine, arginine, sérine, leucine, histidine et alanine. De plus, l'amande est plus riche en graisses. L'analyse des acides gras par GC-MS a révélé la présence de 15 acides gras; les insaturés étaient à 71% avec 49% d'acide oléique du mélange total, suivis de 22% d'acide linoléique. L'analyse élémentaire des deux parties du fruit en mg / 100g de matière sèche (DM) a indiqué que le (P) contenait des concentrations appréciables de zinc (0,44), de potassium (134,99), de sodium (11,45), de phosphore (10,62), de manganèse (2,17), le magnésium (397,91) et le fer (1,33). Le (A) semble être plus riche en ces éléments, principalement en phosphore (24 heures) et en magnésium (1349.06). Ces résultats ont révélé que ce fruit présente une haute valeur nutritionnelle. Par conséquent, il devrait être inclus dans les régimes pour satisfaire les besoins du corps[45]. La photo suivante publiée par Mohamed Abdeddaim représente les composants du fruit de Z. *lotus* [45].

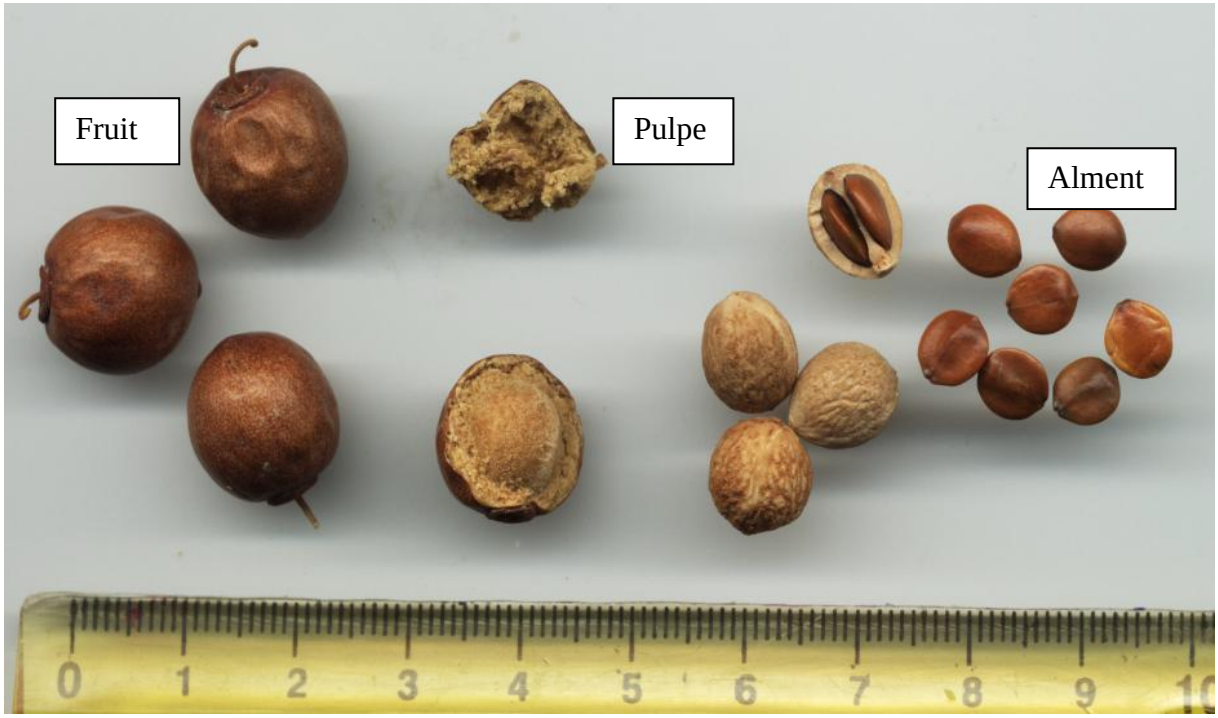


Photo 8 : Z *lotusL* .avec ses différentes parties

II. Screening phytochimique

II.1 Réactions de caractérisation en tubes

Il est indispensable de connaître la composition des plantes pour comprendre comment elles agissent sur l'organisme. Les méthodes de détection consistent en une précipitation ou une coloration par des réactifs spécifiques.

Cette investigation phytochimique comporte :

- L'extraction par l'eau de la matière sèche de la partie aérienne des espèces étudiées.
- Le criblage (screening) phytochimique, réalisé afin d'avoir une idée sur la nature des composés qui sont présents dans l'extrait aqueux testé.

II.1.1 Matériel végétal

D'après une enquête ethnopharmacologique réalisée dans la région de Fès-Meknès. Nous avons sélectionné une recette contenant quatre plantes utilisées traditionnellement contre les lithiases rénales: la partie aérienne (branches, fleurs et feuilles) de *Herniaria glabra L.*, les fleurs d'*Opuntia ficus-indica*, Les styles de *Zea mays* et de la pulpe de fruits du *Zizyphus lotus*. Les plantes ont été authentifiées par prof. Bari Amina du Laboratoire de préservation des ressources naturelles et des biotechnologies de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fès, au Maroc, où un spécimen de référence (numéros de voucher zizyphus lotus L. BPRN09, *Opuntia ficus-indica* BPRN24, *Herniaria glabra* L. BPRN67, *Zea mays* L.

BPRN68) a été déposé.

II.1.2 Préparation de l'extrait aqueux

La poudre du mélange de plantes à parts égales a été extraite par infusion aqueuse. Les plantes achetées chez un herboriste ont été écrasées. En effet, 10 g de poudre ont été ajoutés à 100 ml d'eau distillée bouillie. Ensuite, on l'a fait macérer pendant 4 heures avec une agitation continue. Le macérât a été filtré sur un filtre Whatman N ° 1, puis concentré dans un évaporateur rotatif à vide, jusqu'à obtention d'un résidu sec avec un rendement de 19,6%. Des solutions aqueuses ont été préparées quotidiennement pour l'administration à des rats.

II.1.3 Criblage phytochimique de l'extrait aqueux

L'extrait sec est soumis à un criblage de constituants phytochimiques (coumarines, leucoanthocyanes, flavonoïdes, mucilage, tanins, quinones et glucosides cardiaques) selon une méthode qualitative simple, décrite dans l'étude [155]. Le tableau13 indique les différents groupes chimiques recherchés et les réactifs spécifiques utilisés [156].

Tableau 13 : Criblage phytochimique et réactifs utilisés

Groupes chimiques		Réactifs spécifiques	Réactions caractéristiques
Alcaloïdes		Dragendorff. (tétraiodobismuthale de potassium**)**	Coloration orangée avecapparition de précipité
Composés polyphénoliques	Tanins	réaction de Stiasny (FeCl3)	Une coloration verdâtre ou bleunoirâtre.
	Flavonoïdes	réaction à la cyanidine	Coloration rose orangée; roseviolacée ou rouge
composés quinoniques	Coumarines	réaction de Bornträger-UV	Inflorescence intense
Saponines		Détermination de l'IndiceMousse (IM*)	Test positif si IM>100 mousseintense
Stérols et triterpènes		Libermann-Burchard (Anhydride Acétique-H2SO4)	L'apparition à l'interphase d'unanneau pourpre ou violet, virant au bleu puis au vert
Composés réducteurs		Test à la de liqueur de Fehling	Précipité rouge brique

II.1.3.1 Alcaloïdes

Les Alcaloïdes forment un groupe important de substances naturelles d'intérêt thérapeutique par leur diversité structurale et l'éventail de leurs activités pharmacologiques. Ce sont des substances organiques azotées, à propriétés basiques et présentant une forte activité pharmacologique.

Solution à analyser :

10 g de la poudre végétale a été introduite dans un erlenmeyer de 250 ml à laquelle nous avons ajouté 50 ml de H_2SO_4 dilué au 1/10 (50 ml). Ce mélange a été agité et macéré pendant 24 heures à la température ambiante du laboratoire. Nous avons filtré sur papier filtre Whatman n°1 de manière à obtenir environ 50 ml de filtrat.

Caractérisation :

Une caractérisation par précipitation a été effectuée, en utilisant un témoin qui est la strychnine (alcaloïde extrêmement toxique extraite du *Strychnos nux vomica*). Elle peut être administrée à petites doses comme stimulant du nerf et du muscle. Dans 4 tubes à essai, 1 ml de filtrat a été introduit dans chacun des deux premiers et 1 ml de strychnine dans chacun des deux autres. Les tubes 1 et 3 ; 5 gouttes de réactif de Mayer sont ajoutés, et dans les tubes 2 et 4 ; 5 gouttes de réactif de Dragendorff.

Les résultats ont été classés comme suit :

Précipité abondant : + + +

Précipité moyen : + +

Précipité louche : +

II.1.3.2 Substances polyphénoliques

Les substances polyphénoliques constituent un groupe très variable difficile à définir. La présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié un groupement hydroxyle est fondamentale pour la structure de ce groupe.

Solution à analyser : 5 g de poudre sèche ont été introduits dans de l'eau distillée bouillante (100 ml) contenue dans un erlenméyer de 250 ml. Nous avons arrêté l'ébullition et fermé avec un verre de montre; après infusion pendant 15 mn (infusé à 5%) ; une filtration a été réalisé en utilisant un papier filtre whatman et rincé avec un peu d'eau chaude de manière à obtenir 100 ml de filtrat. Ce filtrat est porté à l'étuve pour obtenir l'extrait sec. 5g d'extrait sec dans 100ml d'eau distillée pour obtenir l'infusé final.

Caractérisations :

- **Tanins :** Ce sont des esters du glucose ou de l'acide gallique. Les propriétés biologiques de ces tanins sont en relation avec leur pouvoir de former des complexes avec les macromolécules, en particulier les protéines. L'infusé à 5% a été introduit; puis ajouté à 1 ml d'une solution aqueuse diluée de $FeCl_3$ à 1%.

En présence de tanins, il se développe une coloration verdâtre ou bleu noirâtre. Pour caractériser la présence de tanins catéchiques, nous avons ajouté 1 ml d'acide chlorhydrique concentré à 5 ml d'infusé à 5%, puis porté à l'ébullition pendant 15 mn ensuite filtré sur papier. En présence de tanins catéchiques, il y a formation d'un précipité rouge soluble dans l'alcool amylique. La différenciation des tanins (catéchiques et galliques) est obtenue par la réaction de Stiasny : 30 ml d'infusé à 5% a été ajouté à 15 ml de réactif de Stiasny (10 ml de formol à 40% plus 5 ml HCl concentré) et chauffé au bain-marie à 90°C pendant 15 mn. L'obtention d'un précipité montre la présence de tanins catéchiques. Le Filtrat est saturé d'acétate de sodium pulvérisé. 1 ml d'une solution de $FeCl_3$ à 1% a été ajouté. Le développement d'une teinte bleu noire indique la présence de tanins non précipités par le réactif de Stiasny : ce sont les tanins galliques.

- **Flavonoïdes :** Ce sont des pigments universels des végétaux responsables de la coloration des fruits, des fleurs et parfois des feuilles. A 5 ml d'infusé présentant une coloration plus ou moins foncée ; ajouter 5 ml d'acide sulfurique puis 5 ml de NH_4OH. Si la coloration s'accentue par acidification puis vire au bleu violacé en milieu basique, on peut conclure la présence d'anthocyane.

La réaction à la cyanidine : on introduit dans un tube à essai 5 ml d'infusé, et on ajoute 5 ml d'alcool chlorhydrique (alcool à 95°, eau distillée, HCl concentré à parties égales en volume) ;

1 ml d'alcool iso amylique puis quelques copeaux de magnésium. Il se produit une réaction de crépitation pendant quelques minutes. L'apparition d'une coloration rose orangée (flavones) ou rose- violacée (flavanones) ou rouge (flavonones, flavanonols) rassemblée dans la couche surnageante d'alcool iso amylique indique la présence d'un flavonoïde libre (génine). Les colorations sont moins intenses avec les hétérosides flavoniques. La réaction est négative avec les chalcones, les dihydrochalcones, les aurones, les catéchines et les isoflavones. La réaction à la cyanidine a été réalisée en ajoutant des copeaux de magnésium et en chauffant pendant 15 mn au bain-marie. En présence de leucoanthocyanédine, il se développe une coloration rouge cerise ou violacée ; les catéchols présentent une teinte brun-rouge.

II.1.3.3 Glycosides cardiaques

Solution à analyser :

On introduit 1 g de poudre dans un tube à essai, et on ajoute 10 ml d'éthanol à 60° et 5 ml d'une solution d'acétate neutre de Pb à 10%. Ensuite on porte au bain-marie bouillant pendant 10 mn, et on filtre sur coton.

Caractérisation :

On agite le filtrat avec 10 ml de $CHCl_3$ (en évitant la formation d'émulsion). Après décantation, on soutire la phase chloroformique et la partager entre 3 tubes à essai. On évapore au bain-marie bouillant à sec, et les résidus sont repris dans 0.4 ml d'isopropanol. On joutepar la suite dans les 3 tubes :

- tube n°1 : 1 ml de réaction de Baljet
- tube n°2 : 1 ml de réactif de Kedde
- tube n°3 : 1 ml de réactif de Raymond-Marthoud

Puis on introduit dans chacun des 3 tubes 4 gouttes de KOH à 5% dans l'alcool. En cas de réaction positive il se développe les colorations suivantes :

- tube n°1 : orangée
- tube n°2 : rouge violacée
- tube n°3 : violet fugace

II.1.3.4 Saponosides

Solution à analyser : On introduit 2 g de poudre dans un erlenmeyer de 250 ml. Et on ajoute 100 ml d'eau distillée. À l'ébullition est maintenue pendant 30 mn. On filtre et après refroidissement on ajuste à100 ml.

Caractérisation :

Dans une série de 10 tubes à essai numérotés de 1 à 10, on introduit successivement 1,2,3,…,10ml de décocté. Le volume de chaque tube à 10 ml est ajusté avec de l'eau distillée. On agite chaque tube dans le sens de la longueur du tube pendant 15 secondes à raison de 2 agitations par seconde en maintenant le tube fermé à l'aide du pouce. On laisse reposer 15 mn et on mesure la hauteur de la mousse. Si celle ci est inférieure à 1 cm dans tous les tubes l'indice est moins de 100. La dilution dans le tube où la hauteur de la mousse est égale à 1 cm représente l'indice recherché. Si la hauteur de la mousse est supérieure à 1 cm dans les tubes, dans ce cas il est nécessaire de préparer une nouvelle série de dilution de la décoction et recommencer le processus de détermination.

Indice de mousse = n° du tube

II.1.3.5 Mucilages

1 ml de décocté aqueux à 10 % est introduit dans un tube à essai et 5 ml d'alcool absolu y est ajouté, après 10 mn, l'obtention d'un précipité floconneux par mélange, indique la présence de mucilages.

II.1.3.6 Coumarines

Test de détection :

2 g de matériel végétal en poudre sont mélangés à10 ml de $CHCl_3$. Après un chauffage de quelques minutes et une filtration, les extraits chloroformiques sont soumis à une CCM, le solvant étant le mélange toluène / AcEt (93:10). La visualisation du chromatogramme, après migration, se fait à 365 nm en absence et en présence de NH_3.
Test de confirmation :

1 g de poudre végétale est placé dans un tube, en présence de quelques gouttes d'eau. Les tubes sont recouverts avec du papier imbibé de NaOH dilué et sont portés à ébullition. Toute fluorescence jaune témoigne de la présence de coumarines après examen sous UV.

II.1.3.7 Détection des Quinones libres

Pour mettre en évidence les Quinones, un gramme de matériel végétal sec broyé est placé dans un tube avec 15 à 30 ml d'éther de pétrole. Après agitation et un repos de 24 h, les extraits sont filtrés et concentrés au rotavapor. La présence de quinones libres est confirmée par l'ajout de quelques gouttes de NaOH 1/10, lorsque la phase aqueuse vire au jaune, rouge ou violet.

III. Évaluation toxicologique de la recette des plantes

Notre étude consiste en l'évaluation de la toxicité aiguë et subaigüe de l'extrait aqueux de mixture de quatre plantes utilisé traditionnellement contre la lithiase rénale. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à tester la toxicité par voie orale, car c'est la voie usuelle impliquée dans les conditions normales chez l'Homme.

III.1 Dose équivalente à celle de l'Homme

Selon l'utilisation traditionnelle du mélange, on prend le mélange de 15 g de chaque plante à parts égales, et la préparation se faisait par infusion (300 mg / kg) deux fois par jour pour un adulte pesant environ 60 kg.

HED = 10 mg de poudre / kg de poids corporel chez un adulte

III.2 Conversion de la dose humaine en dose animale

La dose animale ne doit pas être extrapolée à une dose équivalente chez l'homme (HED) par simple conversion basée sur le poids corporel. Pour une conversion plus appropriée des doses de médicaments d'études animales en études humaines, nous suggérons d'utiliser la méthode de normalisation de la surface corporelle.

HED (mg/kg) = Animal dose (mg/kg) multiplié par $\frac{Animal\ \ Km}{Human\ \ Km}$ [157]

Donc : dose animale = HED (mg/kg) multiplié par $\frac{Human\ \ Km}{Animal\ \ Km}$; avec km Humain=37; km Rat =6

Dose animale =100mg/kg

III.3 Animaux de l'expérimentation

Pour l'étude de toxicité aiguë, des rats mâles et femelles, âgés en moyenne de 8 à 10 semaines (pesant environ 75 ± 11 g), ont été répartis en 5 groupes, chaque groupe contenant 5 animaux. Les animaux ont été placés dans un environnement bien ventilé, librement accès à l'eau et à la nourriture et ont été logés dans un endroit calme sous un cycle «lumière de 12 heures: obscurité 12 heures» pendant 2 semaines avant l'expérimentation.

Pour l'étude subaiguë, les rats Wister (70 à 95 g) ont été répartis au hasard en deux groupes de 5 animaux chacun (2 femelles et 3 mâles). Les animaux ont été séparés par sexe et logés cinq dans chaque cage dans les mêmes conditions que celles mentionnées ci-dessus pour la toxicité aiguë. Les soins et la manipulation des animaux étaient conformes aux directives standards en matière d'utilisation des animaux acceptées sur le plan international.

III.4 Etude de la toxicité aiguë et subaigüe de l'extrait aqueux de la mixture de quatre plantes

III.4.1 Toxicité aiguë

Nous avons investigué la toxicité aiguë de l'extrait aqueux conformément à la méthode de toxicité aiguë orale décrite dans la ligne directrice OCDE 425 (OCDE, 2008)[85].

III.4.2 Toxicité subaiguë

La toxicité subaigüe a été déterminée à partir de la ligne directrice 407 de l'OCDE [158].Les rats des groupes traités ont reçu l'extrait quotidiennement par gavage à la dose de 100 mg / kg (b.w) pendant 28 jours. Les manifestations toxiques et la mortalité ont été surveillées quotidiennement et les changements de poids corporel enregistrés chaque jour.

III.4.3 Paramètres biochimiques

Après la période d'étude de toxicité, les rats ont été anesthésiés par "ip" avec du pentobarbital de sodium à la dose de 30 mg / kg, et un échantillon de sang a été prélevé par ponction cardiaque. Les paramètres biochimiques ont été testés sur le sérum, toutes les analyses ont été recueillies dans des tubes à héparine. Les tubes héparinés sont centrifugés à 4000 tours/min pendant 10 min. Le sérum préparé à partir de ces échantillons pour déterminer les paramètres biochimiques suivants en relations avec la fonction hépatique et rénale : Créatinine, Urée, Alanine aminotransférase (ALT) et Aspartate aminotransférase (AST).

III.4.4 Analyse statistique

Les données ont été exprimées en tant que moyenne ± écart type. Des comparaisons de moyennes ont été effectuées en utilisant le test t-Student. Le niveau de signification statistique a été fixé à $p<0,05$.

Résultats

I. Extraction et criblage phytochimique

La mise en évidence de différentes classes des métabolites secondaires constituants la mixture des plantes, nous permet d'avoir une bonne idée sur ses activités toxicologiques. Nous avons réalisé des tests phytochimiques de l'extrait aqueux de la partie aérienne *d'Herniaria glabra*, les fleurs d'*Opuntia ficus indica*, les styles de *Zea mays* et la pulpe des fruits de *Zizyphus lotus*. Ces tests sont en relation avec l'intensité du précipité, et la coloration qui sont proportionnelle à la quantité de la substance recherchée. Les groupes chimiques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : Criblage phytochimique du macérât des quatre plantes étudiées

Constituants chimiques	Extraits des quatre plantes
Flavonoïdes (flavonols, flavanonols)	+
Saponosides	+
Tanins	
galliques	+
catéchiques	+
Leucoanthocyanédine	+
Glucosides cardiaque	+
Mucilages	+
Alcaloïdes	+
Oses et holosides	+
Coumarines	-
Quinones libres	-

NB: (+): présence, (-): absence.

L'étude complète du screening phytochimique a mis en évidence la présence des alcaloïdes, flavonoïdes, tanins, leucoanthocyanédine, glucosides cardiaque, et mucilages. Par contre nous avons noté l'absence des coumarines et quinones libres.

II. Evaluation de la toxicité aiguë

II.1 Effets sur le poids corporel et le poids des organes

La figure 21 montre l'évolution du poids corporel moyen dans les groupes de rats traités et contrôle.

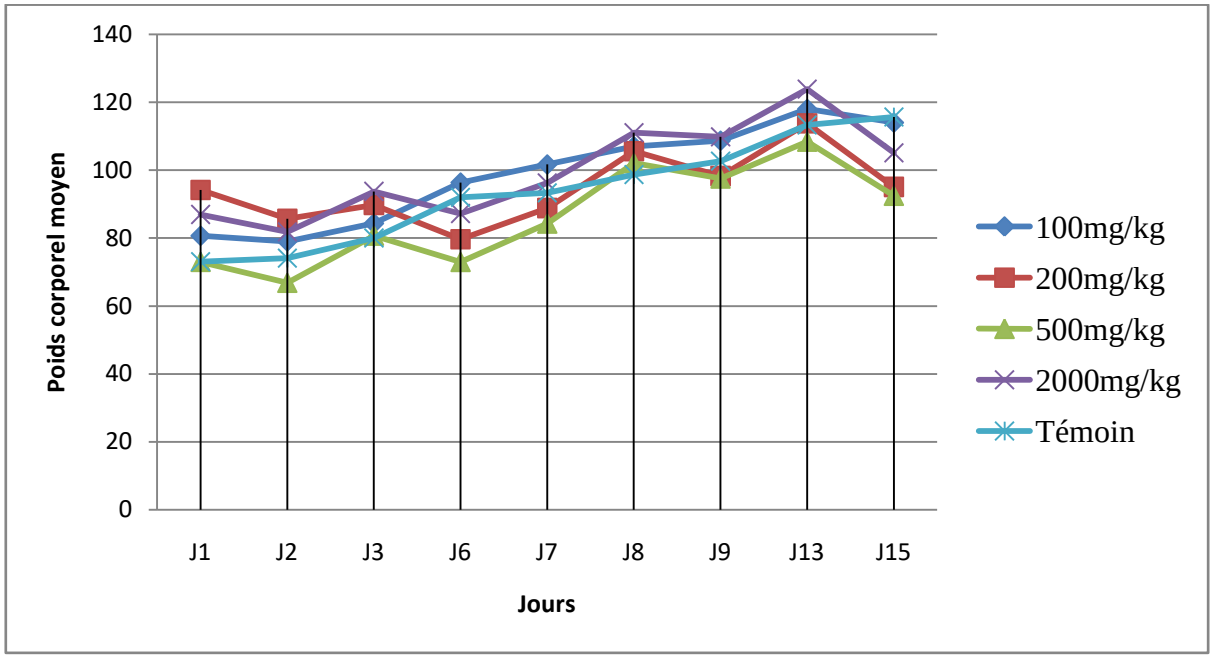


Figure 21 : Effets de la recette des plantes sur le poids du rat pendant 15 jours.

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type.Les différences significatives par rapport au groupe de rats témoins sont déterminées par le test de student, $p<0,01$, n = 5.

Au cours de l'expérience, les rats n'ont montré aucun signe observable de toxicité ou de morbidité. Aucune mortalité n'a été enregistrée. Il n'y avait pas de différence significative dans les poids relatifs du foie, des reins et de la rate des groupes de rats traités par rapport au groupe témoin (Tableau 15).

Tableau 15 : Poids relatif des organes des rats traités après 15 jours d'observation

Groupes	Dose (g/kg b. w.)	Poids relatifs des organes (g)		
		Rein	**Foie**	**Rate**
Contrôle	0	10,5±0,79	40,48±1,27	2,37±0,23
Traité	100	9,33±0,52	47,65±0,55	5,27±0,95*
	200	10,9±0,25	39,37±1,35	2,45±0,17
	500	10,43±0,71	39,53±0,54	2,06±0,36
	2000	10,76±0,56	37,78±1,52	2,69±0,03
Significativité		NS	NS	S

II.2 Effet de l'extrait aqueux de la mixture sur les Paramètres biochimiques

Lors de l'essai de toxicité aiguë, les rats de tous les groupes ne présentaient aucun signe clinique de toxicité. Les activités AST sériques étaient significativement augmentées et l'activité ALT était significativement réduite chez les rats traités avec une dose de 2 g / kg. Le traitement avec le mélange de plantes: une partie aérienne (branches, fleurs et feuilles) de *Herniaria glabra*, des fleurs d'*Opuntia ficus-indica*, des styles de *Zea mays* et de la pulpe de fruit de *Zizyphus lotus* n'entraînant aucune modification significative de l'urée (Tableau 16). Les taux sériques de créatinine étaient significativement réduits chez les rats auxquels la dose de 0,2 g / kg avait été administrée.

Tableau 16 : Evaluation des paramètres biochimique chez les rats après une dose unique d'extrait aqueux de mélange de quatre plantes

Paramètre	Contrôle	100mg /kg	200mg /kg	500mg /kg	2000mg /kg
Profil du foie					
ALT (U/L)	72,33±21,2	69±1,41	55,5±9,2	55±15,71*	58±11,31*
AST (U/L)	242±52,8	262±121,54	201±106,06	284,6±114,78	316,5±13,43*
Profil rénal					
Urée (g/l)	0,34±0,02	0,36±0,07	0,47±0,15	0,37±0,17	0,28±0,13
Créatinine (mg/l)	3,6±0,57	3,66±0,57	3,33±0,57*	3±0,0	3±1

*Statistiquement significatif par rapport au contrôle (p<0,05). ALT, alanine aminotransférase, AST, aspartate aminotransférase.

III. Evaluation de la toxicité subaiguë

III.1 Effets sur le poids corporel et le poids relatif des organes

Les résultats illustrés dans la figure 48 ont montré qu'il y avait une différence significative au niveau du poids corporel des rats traités à 100 mg / kg (b.w.) à partir d 7ème jour à la fin du traitement, en effet le poids corporel des rats traités a diminué (figure 22).

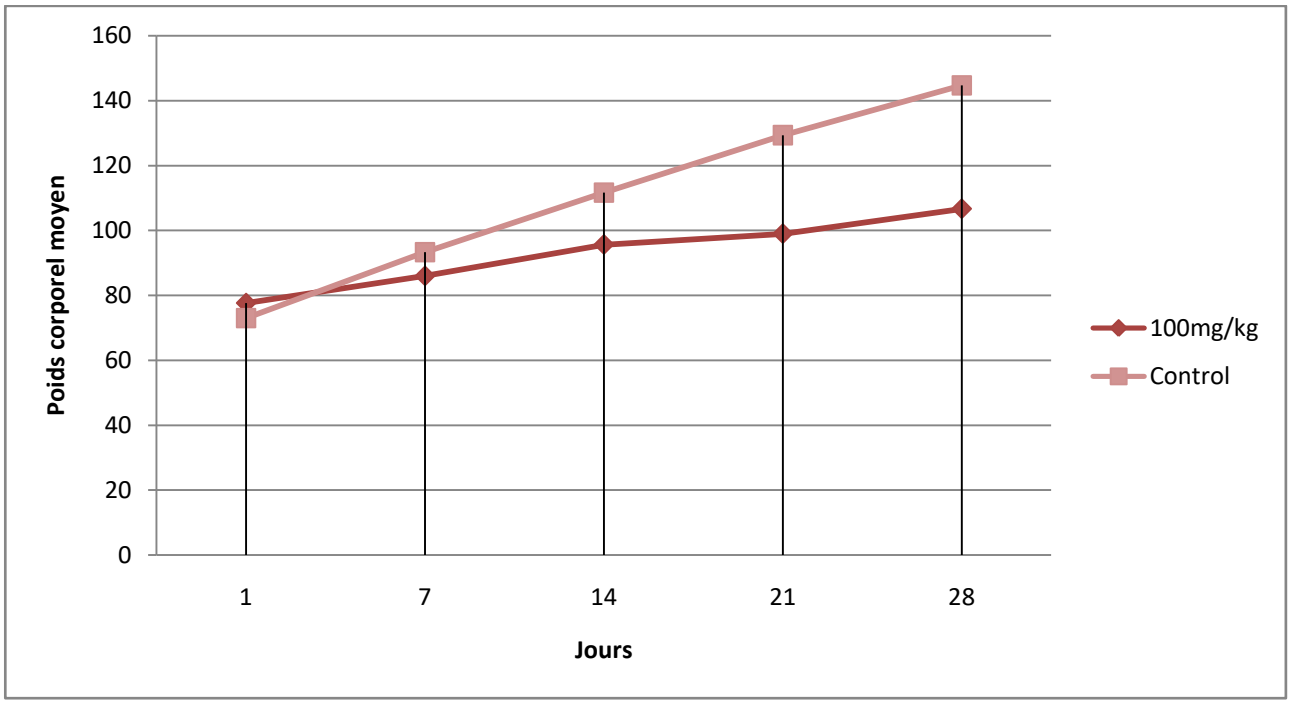


Figure 22 : Effets de la recette des plantes sur le poids des rats pendant 28 jours de traitement

Tableau 17 : Poids relatif des organes des rats après 28 jours de traitement, toxicité subaiguë

Groupes	Dose (mg/kg p.c)	Poids corporels (g)	Poids relatif des organes (g)		
			Rein	Foie	Rate
Contrôle	0	142,66±3,78	9,11±0,45	42,12±3,02	4,73±1,18
Traités	100	103,33±8,38**	9,62±1,09*	47,91±6,87*	5,44±1,84*

Les valeurs sont exprimées en tant que moyenne ± écart type, n = 5; signifiant. ***p< 0,001, ** p<0,01, *p<0,1

III.2 Effet de l'extrait aqueux de la mixture sur les Paramètres biochimiques

Les résultats indiqués dans le tableau 16 ont montré une réduction significative (p <0,001) de l'ALT chez les rats traités par rapport au groupe témoin. En plus nous avons noté une légère augmentation significative de l'AST, et une diminution significative de l'urée.

Tableau 18 : Evaluation des paramètres biochimique chez les rats après 28 jours de traitement avec un extrait aqueux de la recette de la plante

Paramètre	Contrôle	100 mg /kg
Profil du foie		
ALT (U/L)	72±21,22	69,5±3,53*
AST (U/L)	242,66±52,88	361,66±192,79 ***
Profil rénal		
Urée (g/l)	0,34±0,02	0,23±0,02 *
Créatinine (mg/l)	3,6±0,57	4±1

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type, n = 3; AST; aspartate transminase, ALT; alanine aminotransferase; signifiant. ****p*< 0,001, ** *p*<0,01, **p*< 0,1

DISCUSSION

Malgré les progrès considérables dans le traitement médical, il n'existe aucun médicament satisfaisant pour traiter les calculs rénaux. Depuis l'Antiquité, diverses préparations à base de plantes ont été utilisées dans le traitement de la lithiase rénale, mais on ne dispose d'aucune donnée scientifique concluante sur leurs effets thérapeutiques et leur efficacité[159].Pour résoudre ce problème, la présente étude a évalué la composition chimique, la toxicité aiguë et subaiguë de la recette de plantes utilisées traditionnellement contre la lithiase rénale. Les résultats phytochimiques ont montré que notre mélange était riche en flavonoïdes (flavonols, flavanonols), tanins, saponines, alcaloïdes, oses et holosides, mucilageset glucosides cardiaques dérivés de chaque plante étudiée. *Herniaria glabra* est connu riche en flavonoïdes et en saponines [30,31], Les fleurs d'*Opuntia ficus* contiennent de l'acide phénolique et des flavonoïdes[160]. Les propriétés diurétiques des polyphénols ont souvent été rapportées. Les extraits de fruit d'*Opuntia ficus indica* sont traditionnellement utilisés comme diurétiques. L'action diurétique augmente la quantité de fluide traversant les reins à la suite du nettoyage des dépôts de sel. Par conséquent, l'augmentation du volume d'urine diminue la saturation des sels et empêche ainsi la précipitation des cristaux au pH physiologique [161]. Le screening phytochimique des poils de *Zea mays* de Malaisie a révélé la présence de flavonoïdes, de saponines, de tanins, de phlobatannins, de phénols, d'alcaloïdes et de glycosides cardiaques [162]. La pulpe de *Zyziphus lotus* est riche en polyphénol et en flavonoïdes [163]. Cela montre qu'il existe un effet de synergie entre les composants de la recette de chaque plante. Les résultats de la toxicité aiguë ont montré que l'infusé n'entraînait aucune mortalité ou changement significatif du poids corporel et du poids relatif des organes des rats (foie, reins et rate). Cependant les résultats ont montré une légère diminution significative de la créatinine sérique chez les rats traités avec 2,0 g / kg. De plus, les activités sériques réduites d'ALT chez le même groupe des rats pourraient être attribués à une atteinte hépatique initiale. En fait, des études antérieures démontraient une activité sérique réduite de l'ALT associée à une exposition aux hépatotoxines [164]. En effet, l'ALT est le marqueur plus spécifique des dommages aux cellules hépatiques, car il survient plus exclusivement dans le foie, tandis que l'AST se rencontre également dans le cœur, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas et le sang [cellules 39]. Dans le foie, l'ALT se limite au cytoplasme, tandis que l'AST se trouve à la fois dans les mitochondries (80%) et le cytoplasme (20%) [165].

Pour identifier les risques pour la santé humaine d'une exposition répétée à l'extrait, un test de toxicité subaiguë a été réalisé. Lors de l'administration orale répétée de l'extrait à la dose de 100mg/kg pendant 28 jours, l'infusé a induit une diminution significative du poids corporel des rats traités. En effet nous avons noté un changement significatif des poids relatifs des organes des rats traités. Les résultats des analyses biochimiques ont montré une légère diminution de l'urée qui ne reflète aucune toxicité. L'urée est un sous-produit de la dégradation des protéines. Environ 90% de l'urée produite est excrétée par les reins [166].
Pendant ce temps, la créatinine est un déchet d'une créatinine musculaire utilisée lors de la contraction musculaire. La créatinine est couramment mesurée en tant qu'indice de la fonction glomérulaire [97]. Il est excrété exclusivement par les reins. Par conséquent, les dommages aux reins le rendront inefficace pour excréter à la fois l'urée et la créatinine et provoquera leur accumulation dans le sang. Par conséquent, le taux élevé d'urée et de créatinine dans le sang indique des lésions rénales [96]. Dans notre étude, il n'y a pas eu d'augmentation de l'urée sérique chez les rats traités avec 100 mg / kg (b.w.). Les résultats de la présente étude ont montré que le traitement oral de rats avec 100 mg / kg pendant 28 jours ne modifiait pas les paramètres biochimiques de la fonction rénale, ce qui illustrait une architecture normale du rein. Cela est prouvé par un changement non significatif de l'urée sérique. Compte tenu des niveaux normaux d'urée et de créatinine dans le sang pour le groupe traité, il est suggéré qu'il n'existe pas d'effet toxique sur la fonction rénale dans le groupe traité avec 100 mg / kg, (b.w) pendant quatre semaines. L'étude biochimique a montré que la dose de traitement 100 mg / kg (b.w) augmentait significativement l'AST et réduisait considérablement le taux d'enzymes hépatiques (ALT), qui est plus spécifique du foie que l'AST [89,107]. La perte de poids chez les rats traités pourrait être liée à l'enzyme hépatique. Le même résultat a été rapporté par un autre travail qui a évalué l'effet de *Nigella Sativa* sur la fonction hépatique du rat [94]. Aussi nous avons noté une augmentation significative de l'AST. L'augmentation du taux d'ASAT sérique peut traduire une atteinte cardiaque, des hépatopathies, des dystrophies musculaires, et des dommages aux organes internes [167]. Cette étude toxicologique a montré que le mélange de plante connu toxique (*Herniaria glabra*) avec d'autres plantes inoffensives pourrait réduire le niveau de toxicité dans le mélange.

Conclusion et perspectives

Le présent travail avait pour but la sensibilisation du patient sur le risque potentiel de la néphrotoxicité associé à l'usage des plantes, ainsi que la participation à l'amélioration du diagnostic lié à l'usage des plantes. Ainsi ce travail comprenait :

- Une étude clinique sur l'usage des plantes par les patients atteints de maladies rénales
- Evaluation toxicologique d'une mixture utilisée traditionnellement contre la lithiase rénale

L'étude clinique, réalisée dans le service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès à l'aide d'un questionnaire a révélé que l'usage des plantes était fréquent chez cette population.

Au cours de cette investigation, il est apparu que cet usage n'est pas dénué de risque. En effet, l'incidence de la néphrotoxicité associée à cet usage était de l'ordre de 3%. Les plantes les plus imputées dans la néphrotoxicité selon l'étude étaient *Herniaria glabra L.* (hrasst lhjar), *Chenopodium ambrosoides L.(Mkhinza), Cassia senna (sena), Moringa oleifera*, en plus de deux mixtures commercialisées à base de plantes. Les parties de ces plantes les plus utilisé étaient les tiges feuillées. Les modes de préparation les plus utilisées étaient la décoction, et l'infusion.

Le criblage phythochimique a abouti à la détermination des familles chimiques les plus abondantes dans notre mixture, ainsi nous avons noté la présence des flavonoïdes, des tanins, des tannins catéchiques, des coumarines et des glycosides.

Les résultats des études de toxicité aiguë et subaiguë ont indiqué que les extraits de recette induisent de légers effets hépatotoxiques chez les rats traités par voie orale à 100 mg / kg (poids corporel). Ces faibles niveaux de toxicité peuvent ne pas être significatifs chez les individus en bonne santé, mais ils peuvent exacerber les maladies hépatiques préexistantes.

Aussi, vu la richesse de ces cette mixture de plantes en métabolites secondaire, nous envisageons en perspectives, l'extraction et la caractérisation de ces groupes phytochimiques importants.

Ainsi, le travail doit s'orienter vers l'étude des principes actifs de la mixture étudiée qui sont responsable de son hépatotoxicité, par la suite réaliser une évaluation toxicologique préclinique.

Le présent travail n’est que le commencement d'une longue investigation ; l'étude de l’usage des plantes chez les patients atteints de maladies chroniques et qui risque par cette usage d’aggraver leur maladie, notons par exemple les patients atteints de maladies cardiaque, cancéreux ou maladies hépatiques.

En perspectives, il serait intéressant :

- Sensibilisation de la population au niveau des lieux publics par des affiches sur la toxicité des plantes médicinales
- Sensibilisation des patients au niveau des centres de santé sur les effets néfastes liés à l'utilisation de plantes médicinales
- Impliquer les médias pour une diffusion plus large du message éducatif.
- Organiser des formations au profit des professionnels de la santé sur la toxicité des plantes médicinales.

Résumé

Titre : Étude évaluatrice du risque de la néphrotoxicité lié à l'utilisation des plantes et des mixtures à visée thérapeutique: de l'observation clinique à l'expérimentation animale

Auteur **: Noufissa TOUITI**

Motsclefs **: maladies rénales; plantes médicinales; service de néphrologie ; prévalence ; Incidence ; néphrotoxicité ; expérimentation animale**

La maladie rénale est considérée aujourd'hui comme un problème majeur de santé publique dans le monde entier. Cependant, malgré les progrès de la médecine moderne, les thérapies traditionnelles prévalent encore, même parmi les communautés bien éduquées et développées. Cependant, l'automédication par ces plantes ne reste pas sans risque. Le potentiel néphrotoxique des plantes médicinales est de plus en plus reconnu. Connaitre ces habitudes thérapeutiques chez les patients atteints de maladie rénale est donc primordial pour vérifier leur réputation médicinale, leur innocuité et gravité.

Notre thématique de recherche s'articule autour de deux axes. Le premier axe a été consacré à une étude clinique portant sur l'usage des plantes chez les patients atteint de maladies rénales, les résultats de cette étude étaient en faveur d'une prévalence élevée de l'usage des plantes chez les patients atteint de maladies rénale, et une incidence non négligeable de néphrotoxicité associée à cet usage. Le deuxième axe s'intéresse au criblage phytochimique de l'extrait aqueux d'une mixture de quatre plante largement utilisé en médecine traditionnelle contre la lithiase rénale, il s'agie notamment de la partie aérienne *d'Herniaria glabra,* les fleurs *d'Opuntia ficus indica,* les styles de *Zea mays* et la pulpe des fruits de *Zizyphus lotus.* Cet extrait analysé possède une richesse et une diversité dans son composition chimique.

Enfin, le troisième axe est consacré à l'étude toxicologique ; L'étude de la toxicité aiguë et subaigüe de l'extrait aqueux de la mixture étudiée.

Abstract

Title: Risk Assessment Study of Nephrotoxicity Associated with the Use of Plants and Mixtures: From Clinical Observation to Animal Testing

Author: Noufissa TOUITI

Keywords: kidney diseases; medicinal plants; nephrology service; prevalence; Incidence; nephrotoxicity; animal test

Kidney disease is now considered a major public health problem worldwide. However, despite advances in modern medicine, traditional therapies still prevail, even among well-educated and developed communities. However, self-medication by these plants does not remain without risk. The nephrotoxic potential of medicinal plants is increasingly recognized. Knowing these therapeutic habits in patients with kidney disease is therefore essential to verify their medicinal reputation, safety and seriousness. Our research theme is based on two axes. The first axis was devoted to a clinical study on the use of plants in patients with kidney disease, the results of this study were in favor of a high prevalence of plant use in patients with diseases kidney, and a significant incidence of nephrotoxicity associated with this use. The second axis focuses on phytochemical screening of the aqueous extract of a mixture of four plants widely used in traditional medicine against kidney stones, including the aerial part of *Herniaria glabra*, the flowers of *Opuntia ficus indica*, *Zea mays* styles and fruit pulp of *Zizyphus lotus*. This analyzed extract has richness and diversity in its chemical composition. Finally, the third axis is devoted to the toxicological study; the study of the acute and sub-acute toxicity of the aqueous extract of the studied mixture.

ملخص

العنوان: دراسة مخاطر التسمم الكلوي المرتبط باستخدام النباتات والخلطات: من الملاحظة السريرية إلى الاختبارات على الحيوانات

الكلمات الأساسية: أمراض الكلى، النباتات الطبية، انتشار، تسمم كلوي

يعتبر مرض الكلى الآن مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم. و على الرغم من التقدم في الطب الحديث ، لا تزال العلاجات التقليدية سائدة ، حتى بين المجتمعات المتعلمة جيدًا والمتطورة. ومع ذلك ، فإن العلاج الذاتي لهذه النباتات لا يخلو من المخاطر. لذلك فإن معرفة هذه العادات العلاجية لدى مرضى الكلى أمر ضروري للتحقق من سلامتها.

يعتمد موضوع البحث الخاص بنا على محورين. تم تخصيص المحور الأول لدراسة سريرية حول استخدام النباتات عند المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى ، وكانت نتائج هذه الدراسة لصالح ارتفاع معدل انتشار استخدام النبات عند مرضى الكلى ، وحدوث كبير من السمية الكلوية المرتبطة بهذا الاستخدام. يركز المحور الثاني على الفحص الكيميائي النباتي للمستخلص المائي لخليط من أربعة نباتات تستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي ضد مرض الكلى ، بما في ذلك الجزء الجوي من هرنيريا غلابرا ، أزهار أوبونتيا فيكيس أنديكا ، زغب الذرة ولب فاكهةالنبق. يحتوي هذا المستخلص الذي تم تحليله على ثراء وتنوع في تركيبته الكيميائية.

وأخيرًا، يخصص المحور الثالث لدراسة التسمم الحاد و شبه الحاد للمستخلص المائي للخليط المدروس

Références Bibliographiques

[1] I. Raskin *et al.*, “Plants and human health in the twenty-first century,” *TRENDS Biotechnol.*, vol. 20, no. 12, pp. 522–531, 2002.

[2] WHO, “General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine World Health Organization,” 2000.

[3] D. M. Eisenberg *et al.*, “Trends in Alternative Medicine Use in the United States , 1990-1997 Results of a Follow-up National Survey,” *JAMA*, vol. 280, no. 18, pp. 1569–1575, 1998.

[4] J. Kennedy, “Herb and Supplement Use in the US Adult Population,” *Clin. Ther.*, vol. 27, no. 11, 2005.

[5] E. Yarnell, “Botanical medicines used for kidney disease in the United States,” *Iran. J. Kidney Dis.*, vol. 6, no. 6, pp. 407–418, 2012.

[6] N. M. Baldé, A. Youla, A. Kaké, M. M. Diallo, M. A. Baldé, and D. Maugendre, “Herbal medicine and treatment of diabetes in Africa : an example from Guinea,” *Diabetes Metab*, vol. 32, pp. 171–175, 2006.

[7] Z. Aziz and N. P. Tey, “Herbal medicines: Prevalence and predictors of use among Malaysian adults,” *Complement. Ther. Med.*, vol. 17, no. 1, pp. 44–50, 2009.

[8] A. H. Maclennan, D. H. Wilson, and W. Anne, “Prevalence and cost of alternative medicine in Australia,” *Lancet*, vol. 347, pp. 569–73, 1996.

[9] A. Lengani, L. Fulbert, I. Pierre, J. Nikiema, and M. Cle, “médecine traditionnelle et maladies des reins au Burkina Faso,” *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 6, pp. 35–39, 2010.

[10] WHO, *guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems*. 2004.

[11] N. A. Osman, S. M. Hassanein, M. M. Leil, and M. M. NasrAllah, “Complementary and Alternative Medicine Use Among Patients With Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant Recipients,” *J. Ren. Nutr.*, vol. 25, no. 6, pp. 466–471, 2015.

[12] J. W. Stanifer *et al.*, “Traditional medicine practices among community members with chronic kidney disease in northern Tanzania: an ethnomedical survey.,” *BMC Nephrol.*, vol. 16, p. 170, 2015.

[13] S. Kadiri, A. Arije, and B. L. Salako, “Traditional herbal preparations and acute renal failure in South West Nigeria,” *Trop. Doct.*, vol. 29, pp. 244–246, 1999.

[14] A. O. Kadiri S, Ogunlesi A, Osinfade K, “The causes and course of acute tubular necrosis in Nigerians,” *Afr J Med Med Sci.*, vol. 1, no. 21, pp. 91–6, 1992.

[15] A. George and M. Bennett, “Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs,” *Am. J. Physiol.*, vol. 241, 1981.

[16] V. A. Luyckx *et al.*, “Herbal Remedy–Associated Acute Renal Failure Secondary to Cape aloes,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 39, no. 3, pp. 1–5, 2002.

[17] V. JHA, “Herbal medicines and chronic kidney disease,” *Nephrology*, vol. 15, pp. 10–17, 2010.

[18] P. Simon, “Néphrotoxicité d’origine iatrogène, professionnelle ou environnementale,” pp. 141–176, 1989.

[19] V. Jean-loui *et al.*, “Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs,” *Lancet*, vol. 341, pp. 387–91, 1993.

[20] J. Roozbeh and M. H. Hashempur, “Use of Herbal Remedies Among Patients Undergoing Hemodialysis,” *Iran. J. Kidney Dis.*, vol. 7, pp. 492–5, 2013.

[21] V. A. Luyckx, “Nephrotoxicity of Alternative Medicine Practice,” *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 19, no. 3, pp. 129–141, 2012.

[22] S. M. Gwaltney-brant, *Renal Toxicity*, Third Edit. Elsevier Inc., 2018.

[23] M. Ekor, *Nephrotoxicity and Nephroprotective Potential of African Medicinal Plants*. Elsevier Inc., 2014.

[24] T. Allard, T. Wenner, H. J. Greten, and T. Efferth, “Mechanisms of Herb-Induced Nephrotoxicity,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 20, pp. 2812–2819, 2013.

[25] J. Michl, H. M. Jennings, G. C. Kite, M. J. Ingrouille, M. S. J. Simmonds, and M. Heinrich, “Is aristolochic acid nephropathy a widespread problem in developing countries ? A case study of Aristolochia indica L . in Bangladesh using an ethnobotanical – phytochemical approach,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 149, no. 1, pp. 235–244, 2013.

[26] H. Y. Kim, S. S. Kim, S. H. Bae, E. H. Bae, S. K. Ma, and S. W. Kim, “Acute interstitial nephritis induced by Dioscorea quinqueloba,” *BMC Nephrol.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–5, 2014.

[27] E. E. Akpan, U. E. Ekrikpo, and C. Report, “Case Report Acute Renal Failure Induced by Chinese Herbal Medication in Nigeria,” 2015.

[28] Z. O. Mohammed Asserraji, Omar Maoujoud, Marouane Belarbi, “Profil épidémiologique de l’insuffisance rénale terminale à l’hôpital Militaire de Rabat, Maroc,” *Pan Afr. Med. J.*, vol. 8688, pp. 1–5, 2015.

[29] M. Benghanem Gharbi *et al.*, “Chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and obesity in the adult population of Morocco: how to avoid ‘over’- and ‘under’-diagnosis of CKD,” *Kidney Int.*, vol. 89, no. 6, pp. 1363–1371, 2016.

[30] L. Z. et A. D. Mohamed Ghourri, “La phytothérapie et les infections urinaires (La pyélonéphrite et la cystite) au Sahara Marocain(Tan-Tan),” *J. Anim. &Plant Sci.*, vol. 20, no. 3, pp. 3171–3193, 2014.

[31] J. BELLAKHDAR, *La pharmacopée Marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires*. 1997.

[32] a. Errajraji, F. Ouhdouch, and N. El-Anssari, “Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc,” *Médecine des Mal. Métaboliques*, vol. 4, no. 3, pp. 301–304, 2010.

[33] 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,” *Phytotherapie*, vol. 12, no. 1, pp. 25–32, 2014.

[34] I. Hmamouchi, M. Rachidi, and F. E. Abourazzak, “Pratique traditionnelle d’utilisation des plantes médicinales marocaines en rhumatologie,” *Rev. Marocaine Rhumatol.*, vol. 22, pp. 52–56, 2012.

[35] J. G. Ouammi L., Rh alem N., Bagadous R., Sellai L., Bri M., “Profil épidémiologique des intoxications au Maroc de 1980 à 2007,” *Toxicol. Maroc*, vol. 1, pp. 8–13, 2009.

[36] V. Butterweck and S. R. Khan, “Herbal Medicines in the Management of Urolithiasis : Alternative,” *Planta Med*, vol. 75, no. 10, pp. 1095–1103, 2017.

[37] H. Jouad, M. Haloui, H. Rhiouani, J. El Hilaly, and M. Eddouks, “Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane),” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 77, no. 2–3, pp. 175–182, 2001.

[38] F. Atmani, Y. Slimani, M. Mimouni, M. Aziz, B. Hacht, and A. Ziyyat, “Effect of aqueous extract from Herniaria hirsuta L . on experimentally nephrolithiasic rats,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 95, pp. 87–93, 2004.

[39] I. Van Dooren, M. El, A. Faouzi, K. Foubert, M. Theunis, and L. Pieters, “Cholesterol lowering effect in the gall bladder of dogs by a standardized decoction of Herniaria hirsuta L .,” *J. Ethnopharmacol.*, pp. 1–7, 2015.

[40] S. A. Ines van Dooren, Kenn Foubert, Sebastiaan Bijttebier1, Mart Theunis, Stefaniya Velichkova1, Magda Claeys, Luc Pieters, Vassiliki Exarchou1, “Saponins and Flavonoids from an Infusion of Herniaria hirsuta,” *Planta Med*, 2016.

[41] H. S. SCHRODERD, M. Schubert-zsilavecz, G. Reznicek, and J. Cart, "A TRITERPENE SAPONIN FROM HERNZARZA GLABRA," *Phytochemistry*, vol. 34, no. 6, pp. 1609–1613, 1993.

[42] H. Rhiouani, J. El-hilaly, and Z. H. Israili, "Acute and sub-chronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of Herniaria glabra in rodents," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 118, pp. 378–386, 2008.

[43] Z. Sokar, C. A. Gadhi, A. Benharref, and M. Jana, "Toxic effect of Herniaria cinerea DC . on the stomach , intestine , lung , and kidney of rats," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 88, pp. 149–153, 2003.

[44] N. Rafsanjany, J. Sendker, M. Lechtenberg, F. Petereit, B. Scharf, and A. Hensel, "Traditionally used medicinal plants against uncomplicated urinary tract infections : Are unusual , fl avan-4-ol- and derhamnosylmaysin derivatives responsible for the antiadhesive activity of extracts obtained from stigmata of Zea mays L . against uropath," *Fitoterapia*, vol. 105, pp. 246–253, 2015.

[45] M. Abdeddaim *et al.*, "BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION AND NUTRITIONAL PROPERTIES OF Zizyphus lotus L. FRUITS IN AURES REGION, NORTHEASTERN OF ALGERIA," *Ann. Sci. Technol.*, vol. 15, no. 1, 2014.

[46] S. Sireeratawong, S. Vannasiri, U. Nanna, T. Singhalak, and K. Jaijoy, "Evaluation of Acute and Chronic Toxicities of the Water Extract from Ziziphus attopensis Pierre," vol. 2012, 2012.

[47] M. De Leo, M. B. De Abreu, A. M. Pawlowska, P. L. Cioni, and A. Braca, "Profiling the chemical content of Opuntia ficus-indica flowers by HPLC – PDA-ESI-MS and GC / EIMS analyses," *Phytochem. Lett.*, vol. 3, no. 1, pp. 48–52, 2010.

[48] Y. H. P. S. HALMI, B. BENLAKSIRA, K. BECHTARZI, K. BEROUEL, M. SERAKTA, F. RIACHI, H. DJAALAB, Z. MAAMERI, Z. DJERROU, "Pharmaco-toxicological study of Opuntia ficus indica L . aqueous extract in experimental animals," *Int. J. Med. Arom. Plants*, vol. 3, no. 3, pp. 375–381, 2013.

[49] M. Chebaibi *et al.*, "Ethnopharmacological Survey of Medicinal Plants Used in Traditional Treatment of Kidney Diseases in Fez – Meknes Region , Morocco," *Phytothérapie*, no. 0189, pp. 1–16, 2019.

[50] "SEER Training Modules. Kidney and ureter cancer. Retrieved 8th January, 2014, from ,http://training.seer.cancer.gov/kidney/anatomy/.." .

[51] K. Wilhelm and B. Lise, "A standard nomenclature for structures of the kidney," *Am. J. Physiol.*, vol. 411, pp. 113–120, 1988.

[52] D. B. Moffat, “New ideas the anatomy of the kidney,” *J Clin Pathol 1981*, vol. 34, pp. 1197–1206, 1981.

[53] S. RW and G. CW, “Diseases of the Kidney,” *Bost. Little, Brown Co.*, pp. 583–615, 1997.

[54] M. A. Ferguson, V. S. Vaidya, and J. V Bonventre, “Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury,” *Toxicology*, vol. 245, pp. 182–193, 2008.

[55] M. A. Perazella, “Renal Vulnerability to Drug Toxicity,” *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 4, pp. 1275–1283, 2009.

[56] E. A. LOCK and A. J. REED, “Xenobiotic Metabolizing Enzymes of the Kidney,” *Toxicol. Pathol.*, vol. 26, no. 1, pp. 18–25, 1998.

[57] L. H. Lash, “Role of Renal Metabolism in Risk to Toxic Chemicals,” *Environ. Health Perspect.*, vol. 102, no. 11, pp. 75–79, 1994.

[58] M. W. Anders, “Metabolism of drugs by the kidney,” *Kidney Int.*, vol. 18, no. 5, pp. 636–647, 1980.

[59] M. A. Perazella, “Drug-induced nephropathy : an update,” *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 4, no. 4, pp. 689–706, 2005.

[60] V. Kuete, *Toxicological Survey of African Medicinal Plants Edited by*. Elsevier Inc.London.USA., 2014.

[61] I. Plante, “ÉTUDE DE LA NÉPHROTOXICITÉ INDUITE PAR L’ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE GENTAMICINE-AMPHOTÉRICINE B : EFFET DE L’HEURE D’ADMINISTRATION,” FACULTÉ DE MÉDECINE, UNNERSITÉ LAVAL, 2001.

[62] P. Cochat and J. Bacchetta, “Néphrotoxicité,” *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie*, pp. 9–12, 2008.

[63] L. Frimat, C. Loos-ayav, S. Briançon, and M. Kessler, “Épidémiologie des maladies rénales chroniques,” *EMC-Néphrologie*, vol. 2, pp. 139–157, 2005.

[64] M. Corinne Isnard Bagnis, MD, PhD, Gilbert Deray, MD, Alain Baumelou, MD, Moglie Le Quintrec, MD, and Jean Louis Vanherweghem, “Herbs and the Kidney,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 44, no. 1, pp. 1–11, 2004.

[65] V. Steenkamp and M. J. Stewart, “Nephrotoxicity Associated With Exposure to Plant Toxins , With Particular Reference to Africa,” *Ther Drug Monit*, vol. 27, pp. 270–277, 2005.

[66] Y.-T. Hong, “Fanconi ’ s syndrome , interstitial fibrosis and renal failure by aristolochic acid in Chinese herbs,” *Pediatr Nephrol*, vol. 21, pp. 577–579, 2006.

[67] D. Broe, “Health impact of renal disease due to nephrotoxicity,” *Toxicol. Lett.*, vol. 46, pp. 31–44, 1989.

[68] A. BOUNIHI, “Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de Melissa officinalis et de Mentha rotundifolia (Lamiacées),” UNIVERSITÉ MOHAMMED V, 2016.

[69] M. Hmamouch, “Plantes alimentaires, aromatiques, condimentaites, medicinales et toxiques au Maroc,” 1999, p. 90.

[70] M. Hmamouchi, “Plantes alimentaires, aromatiques, condimentaites, medicinales et toxiques au maroc,” 1995.

[71] M. Zekkour, “Les risques de la phytothérapie, Monographies des plantes toxiques les plus usuelles au Maroc,” UNIVERSITE MOHAMED V-SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT, 2008.

[72] M. Elvin-lewis, “SAFETY ISSUES ASSOCIATED WITH HERBAL INGREDIENTS,” Washington University, 2005.

[73] A. V. P. Kamboj, “Herbal medicine,” *Curr. Sci. Assoc.*, vol. 78, no. 1, pp. 35–39, 2000.

[74] H. Zerrin Toklu, “Pharmacovigilance of Herbal Medicine : Herbavigilance,” *Adv. Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 5, no. 4, p. 4, 2016.

[75] A. Yamani *et al.*, “Substitution between Aristolochia and Bryonia genus in North-Eastern Morocco : Toxicological implications,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 166, pp. 250–260, 2015.

[76] K. E. N. Wojcikowski, D. W. Johnson, and G. Gobé, “Medicinal herbal extracts – renal friend or foe ? Part one : The toxicities of medicinal herbs,” *Nephrol. 2004;*, vol. 9, no. July, pp. 313–318, 2004.

[77] L. B. Seeff, H. L. Bonkovsky, V. J. Navarro, and G. Wang, “Herbals and the Liver - A Review of Adverse Effects and Mechanisms,” *Gastroenterology*, vol. 12.004, 2015.

[78] M. Tangkiatkumjai, H. Boardman, K. Praditpornsilpa, and D. Walker, “Reasons why Thai patients with chronic kidney disease use or do not use herbal and dietary supplements,” *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 14:473, pp. 1–9, 2014.

[79] N. V Dahl, “Herbs and Supplements in Dialysis Patients : Panacea or Poison ?,” *Semin. Dial.*, vol. 14, no. 3, pp. 186–192, 2001.

[80] F. Kolangi, Z. Memariani, M. Bozorgi, S. A. Mozaffarpur, and M. Mirzapour, "Herbs with Potential Nephrotoxic Effects According to the Traditional Persian Medicine : Review and Assessment of Scientific Evidence," *Curr. Drug Metab.*, vol. 19, no. 7, pp. 1–10, 2018.

[81] M. Ouedraogo *et al.*, "Review of current and ' omics ' methods for assessing the toxicity (genotoxicity , teratogenicity and nephrotoxicity) of herbal medicines and mushrooms," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 140, no. 3, pp. 492–512, 2012.

[82] OECD, *GUIDANCE DOCUMENT ON THE RECOGNITION , ASSESSMENT , AND USE OF CLINICAL SIGNS AS HUMANE ENDPOINTS FOR EXPERIMENTAL ANIMALS USED IN SAFETY EVALUATION*, no. 19. 2000.

[83] A. D. Kadhare, S. L. Bodhankar, V. Mohan, and P. A. Thakurdesai, "Acute and repeated doses (28 days) oral toxicity study of glycosides based standardized fenugreek seed extract in laboratory mice," *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, no. May, 2015.

[84] P. V Tan, C. Mezui, G. Enow-orock, N. Njikam, T. Dimo, and P. Bitolog, "Teratogenic effects , acute and sub chronic toxicity of the leaf aqueous extract of Ocimum suave Wild (Lamiaceae) in rats," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 115, pp. 232–237, 2008.

[85] OCDE, "Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques :toxicité orale aiguë – méthode de l'ajustement des doses. OCDE. 425." p. 29p, 2008.

[86] A. Al-Ali, A. A. Alkhawajah, M. A. Randhawa, and N. A. Shaikh, "Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of Nigella sativa, in mice and rats.," *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad*, vol. 20, no. 2, pp. 25–27, 2008.

[87] G. Zbinden and M. Flury-Roversi, "Significance of the LDs0-Test for the Toxicological Evaluation of Chemical Substances," *Arch Toxico*, vol. 47, pp. 77–99, 1981.

[88] A. Anadon *et al.*, "Acute Oral Safety Study of Rosemary Extracts in Rats," *J. Food Prot.*, vol. 71, no. 4, pp. 790–795, 2008.

[89] S. Y. Mudi, H. Ibrahim, and M. S. Bala, "Acute toxicity studies of the aqueous root extract of Lawsonia inermis Linn . in rats," *J. Med. Plants Res.*, vol. 5, no. 20, pp. 5123–5126, 2011.

[90] E. E. Bafor and O. Igbinuwen, "Acute toxicity studies of the leaf extract of Ficus exasperata on haematological parameters , body weight and body temperature," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 123, pp. 302–307, 2009.

[91] N. Rencuzogullari and S. Erdogan, "Oral Administration of Lycopene Reverses Cadmium-suppressed Body Weight Loss and Lipid Peroxidation in Rats," *Biol Trace Elem Res*, vol. 118, pp. 175–183, 2007.

[92] F. Hispard, A. De Vaufleury, H. Martin, S. Devaux, R. P. Cosson, and R. Scheifler, "Effects of subchronic digestive exposure to organic or inorganic cadmium on biomarkers in rat tissues," *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, vol. 70, pp. 490–498, 2008.

[93] H. M. Nana *et al.*, "Acute and sub-acute toxicity of the methanolic extract of Pteleopsis hylodendron stem bark," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 137, no. 1, pp. 70–76, 2011.

[94] M. A. Dollah, S. Parhizkar, L. A. Latiff, M. Hafanizam, and B. Hassan, "Toxicity Effect of Nigella Sativa on the Liver Function of Rats," vol. 3, no. 1, pp. 97–102, 2013.

[95] M. Thomson, M. A. Alnaqeeb, T. Bordia, and J. M. Al-hassan, "Effects of aqueous extract of onion on the liver and lung of rats," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 61, pp. 91–99, 1998.

[96] M. A. Dollah, S. Parhizkar, and M. Izwan, "Effect of Nigella sativa on the kidney function in rats," *Avicenna J. Phytomedicine*, vol. 3, no. 2, pp. 152–158, 2013.

[97] J. Treasure, "Urtica semen reduces serum creatinine levels .," *J. Am. Herbalists Guild 2003*, vol. 4, no. 2, pp. 22–25, 2003.

[98] B. Esen *et al.*, "Relation of Complementary-Alternative Medicine use with glomerular filtration rate and depression in patients with chronic kidney disease at predialysis stage," *Nephrology*, vol. 20, no. 10, 2015.

[99] P. B. Casey, E. M. Dexter, J. Michell, and J. A. Vale, "The Prospective Value of the IPCS / EC / EAPCCT Poisoning Severity Score in Cases of Poisoning," *Clin. Toxicol.*, vol. 36, no. 3, pp. 215–217, 1998.

[100] Y. Arimone *et al.*, "Réactualisation de la méthode française d ' imputabilité des effets indésirables des médicaments," *Therapie*, vol. 66, no. 6, pp. 517–525, 2011.

[101] N. Touiti, S. Achour, I. Iken, M. Chebaibi, and T. S. Houssaini, "Nephrotoxicity associated with herbal medicine use , experience from Morroco," *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 31, no. 3, pp. 145–152, 2019.

[102] E. H. Fatima *et al.*, "Étude ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement des infections du système respiratoire dans le plateau central marocain," *J. Anim. &Plant Sci.*, vol. 25, no. 2, pp. 3886–3897, 2015.

[103] Zyoud *et al.*, "Use of complementary and alternative medicines in haemodialysis patients : a cross-sectional study from Palestine," *BMC Complement. Altern. Med.*, 2016.

[104] E. D. Spanner and A. M. Duncan, “Prevalence of dietary supplement use in adults with chronic renal insufficiency,” *J.Ren Nutr.*, vol. 15, no. 2, pp. 204–210, 2005.

[105] M. Rhattas and A. Douira, “Étude ethnobotanique des plantes médicinales dans le Parc National de Talassemtane (Rif occidental du Maroc),” *J. Appl. Biosci.*, vol. 9211, pp. 9187–9211, 2016.

[106] B. Ouafae, Z. Lahcen, F. Mohamed, and E. Houda, “Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc),” *Acta Bot. Barc.*, vol. 53, pp. 191–216, 2011.

[107] F. Aguilar *et al.*, “Use of rosemary extracts as a food additive Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food PANEL MEMBERS,” *EFSA J.*, vol. 721, pp. 1–29, 2008.

[108] H. Hamed, S. Boulila, F. Ghrab, R. Kallel, and T. Boudawara, “The preventive effect of aqueous extract of Rosemary (Rosmarinus officinalis) leaves against the nephrotoxicity of carbon tetrachloride in mice leaves against the nephrotoxicity of carbon tetrachloride in mice,” *Arch. Physiol. Biochem.*, vol. 0, no. 0, p. 8, 2018.

[109] L. Monzote, W. Stamberg, K. Staniek, and L. Gille, “Toxic effects of carvacrol , caryophyllene oxide , and ascaridole from essential oil of Chenopodium ambrosioides on mitochondria,” *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 240, no. 3, pp. 337–347, 2009.

[110] M. Gianni, C. Silva, R. N. L. Amorim, C. C. Ca, D. F. Neto, and B. Soto-blanco, “Acute and Sub-Chronic Toxicity of Aqueous Extracts of Chenopodium ambrosioides Leaves in Rats 1,” *J. Med. Food*, no. Xx, pp. 1–6, 2014.

[111] M. Heinrich, J. Chan, S. Wanke, C. Neinhuis, and M. S. J. Simmonds, “Local uses of Aristolochia species and content of nephrotoxic aristolochic acid 1 and 2 — A global assessment based on bibliographic sources,” vol. 125, pp. 108–144, 2009.

[112] G. C. Gobe and K. Shen, “Chinese herbal medicines and chronic kidney disease : a positive outcome in a large patient study in Taiwan,” *Kidney Int.*, vol. 88, pp. 1223–1226, 2015.

[113] P. Balachandran, F. Wei, R.-C. Lin, I. A. Khan, and D. S. Pasco, “Structure activity relationships of aristolochic acid analogues : Toxicity in cultured renal epithelial cells,” *Kidney Int.*, vol. 67, pp. 1797–1805, 2005.

[114] G. V. H. Jerrilynn D. Burrowes, “Use of Alternative Medicine by Patients With Stage 5 Chronic Kidney Disease,” *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 12, no. 3, pp. 312–325, 2005.

[115] M. Tangkiatkumjai, H. Boardman, K. Praditpornsilpa, and D. M. Walker, “Prevalence of herbal and dietary supplement usage in Thai outpatients with chronic kidney disease: a cross-sectional survey.,” *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 13, no. 1, p. 153, 2013.

[116] I. Surh *et al.*, “Toxicology and carcinogenesis study of senna in C3B6.129F1-Trp53 tm1Brd N12 haploinsufficient mice.,” *Toxicol. Pathol.*, vol. 41, no. 5, pp. 770–8, 2013.

[117] I. Haq, “Safety of medicinal plants,” *Pakistan J. Med. Res*, vol. 43, no. 4, p. 8, 2004.

[118] A. Vitalone *et al.*, “Cassia angustifolia extract is not hepatotoxic in an in vitro and in vivo study,” *Pharmacology*, vol. 88, no. 5–6, pp. 252–259, 2011.

[119] N. P. Singh and A. Prakash, “Nephrotoxic Potential of Herbal Drugs,” *JIMSA*, vol. 24, no. 2, pp. 79–81, 2011.

[120] M. Wazaify, I. Alawwa, N. Yasein, A. Al-saleh, and U. A. Fatma, “Complementary and alternative medicine (CAM) use among Jordanian patients with chronic diseases,” *Complement. Ther. Clin. Pract.*, vol. 19, p. 153e157, 2013.

[121] G. de A. T. Parra Cid, J.R. Conejo Garcia , F. Carballo Alvarez, “Antioxidant nutrients protect against cyclosporine A nephrotoxicity,” *Toxicology*, vol. 189, pp. 99–111, 2003.

[122] M. Lin *et al.*, “Association of prescribed Chinese herbal medicine use with risk of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease,” *Kidney Int.*, vol. 88, pp. 1365–1373, 2015.

[123] R. M. et M. A. Victoria Hammiche, *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen*. 2013.

[124] Y. Mouaffak, M. Boutbaoucht, A. Ejlaidi, R. Toufiki, and S. Younous, “Intoxication mortelle au chardon à glu : à propos d ’un cas,” *Arch. Pediatr.*, vol. 20, no. 5, pp. 496–498, 2013.

[125] M. Mahmoudian, H. Jalilpour, P. Salehian, E. Ward, and F. Hospital, “Toxicity of Peganum harmala : Review and a Case Report,” *Iran. J. Pharmacol. Ther.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–4, 2002.

[126] Ashton, “Adverse effects of cannabis and cannabinoids,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 83, no. 4, pp. 637–649, 1999.

[127] M. B. W. Michael A.P. Bloomfield, Chandni Hindocha, Sebastian F. Green and T. P. F. Rachel Lees , Katherine Petrilli, Harry Costello , M. Olabisi Ogunbiyi , Matthijs G. Bossong, “The neuropsychopharmacology of cannabis : A review of human imaging studies,” *Pharmacol. Ther.*, 2018.

[128] S. Gabardi, K. Munz, and C. Ulbricht, “A Review of Dietary Supplement – Induced Renal Dysfunction,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 2, pp. 757–765, 2007.

[129] H. H. Schmeiser, C. A. Bieter, M. Wiessler, C. V. Y. De Strihou, and J. Cosyns, “Detection of DNA Adducts Formed by Aristolochic Acid in Renal Tissue from Patients with Chinese Herbs Nephropathy,” *CANCER Res.*, vol. 56, no. 6, pp. 2025–2028, 1996.

[130] V. Jha, “Herbal medicines and chronic kidney disease,” *Nephrology*, vol. 15, pp. 10–17, 2010.

[131] D. Y. Acık *et al.*, “Case Report Management of Chenopodium polyspermum Toxicity With Plasma Exchange and Hemodialysis,” *J. Clin. Apher.*, vol. 27, no. 5, pp. 278–81, 2012.

[132] S. Derraji, F. Mahassin, N. Rhalem, and Z. Ouzzif, “Hépatotoxicité par Chenopodium ambrosioides à propos de 3 observations (colligées à l’hôpital militaire d ’ instruction Mohammed V , Rabat — Maroc),” *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 26, no. 3, pp. 176–180, 2014.

[133] J. Gruenwald *et al.*, *PDR for Herbal Medicines*. 2004.

[134] V. M. Vashishtha, A. Kumar, T. J. John, and N. C. Nayak, “Cassia occidentalis poisoning as the probable cause of hepatomyoencephalopathy in children in western Uttar Pradesh,” *Indian J Med Res*, vol. 125, no. June, pp. 756–762, 2007.

[135] V. M. Vashishtha, T. J. John, and A. Kumar, “Clinical & pathological features of acute toxicity due to Cassia occidentalis in vertebrates,” *Indian J Med Res*, vol. 130, no. July, pp. 23–30, 2009.

[136] J. T. Mukinda and J. A. Syce, “Acute and chronic toxicity of the aqueous extract of Artemisia afra in rodents,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 112, no. 1, pp. 138–144, 2007.

[137] S. Aloui, H. Skhiri, A. Ltaief, and M. Elmay, “An exceptional case of acute renal failure : is there a renal toxicity of Artemisia herba-alba ?,” *Ren. Fail.*, vol. 32, pp. 1009–1011, 2010.

[138] R. Rahimi and M. Reza Ardekani Shams, “Medicinal Properties of Foeniculum Vulgare Mill . in Traditional Iranian Medicine and Modern Phytotherapy,” *Chin J Integr Med*, vol. 19, no. 1, pp. 73–79, 2013.

[139] G. M. K. C. Zinga Vuvu, N. Nszka Mangani and G. T. L. F. Lepira Bompeka, “Néphrotoxicité induite par les plantes médicinales utilisées en République démocratique du Congo,” *Rev. d’Épidémiologie Santé Publique*, vol. 148, pp. P2-20, 2012.

[140] M. D. Vivian E. von Gruenigen and M. D. Michael P. Hopkins, "CASE REPORT Alternative Medicine in Gynecologic Oncology : A Case Report," *Gynecol. Oncol.*, vol. 77, pp. 190–192, 2000.

[141] T. L. Orcheson LJ, Rickard SE, "Flaxseed and its mammalian lignan precursor cause a lengthening or cessation of estrous cycling in rats," *Cancer Lett*, vol. 125, pp. 69–76, 1998.

[142] T. L. Sung MK, Lautens M, "Mammalian lignans inhibit the growth of estrogen-independent human colon tumor cells," *Anticancer Res*, vol. 18(3A), pp. 1405–1408, 1998.

[143] J. El-hilaly and M. Hmammouchi, "Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco)," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 86, pp. 149–158, 2003.

[144] V. Jha and M. Rathi, "Natural Medicines Causing Acute Kidney Injury," *Semin. Nephrol.*, vol. 28, no. 4, pp. 416–428, 2008.

[145] C. K. Jha V, "Nephropathy associated with animal, plant, and chemical toxins in the tropics. Semin Nephrol. 2003;23:49-65.," *Semin. Nephrol.*, vol. 23, pp. 49–65, 2003.

[146] M. Rhiouani, H., Settaf,A., Lyoussi, B., Cherrah, Y., Lacaille-Dubois, M.A., Hassar, "Antihypertensive effect of Herniaria glabra saponins in the spontaneously hypertensive rat," *Ann. Pharm. Fr. 59*, p. 211–214 [French]., 2001.

[147] M. Rhiouani, H., Settaf,A., Lyoussi, B., Cherrah, Y., Lacaille-Dubois, M.A., Hassar, "Effects of saponins from Herniaria glabra on blood pressure and renal function in spontaneously hypertensive rats," *Ther. 54*, pp. 735–739, 1999.

[148] F. Meiouet, S. El Kabbaj, and M. Daudon, "Étude in vitro de l ' activité litholytique de quatre plantes médicinales vis-à-vis des calculs urinaires de cystine," *Progrès en Urol.*, vol. 21, pp. 40–47, 2011.

[149] M. Kaur, A. Kaur, and R. Sharma, "Pharmacological actions of Opuntia ficus indica : A Review," *J. Appl. Pharm. Sci.*, vol. 02, no. 07, pp. 15–18, 2012.

[150] Y. H. P. A. Boukelouaa, A. Belkhiri, Z. Djerrou, L. Bahri, N. Boulebda, "ACUTE TOXICITY OF OPUNTIA FICUS INDICA AND PISTACIA LENTISCUS SEED OILS IN MICE," *Afr J Tradit Complement Altern Med.*, vol. 4, no. 9, pp. 607–611, 2012.

[151] S. Halmi, B. Benlaksira, K. Bechtarzi, K. Berouel, and M. Serakta, "Pharmaco-toxicological study of Opuntia ficus indica L . aqueous extract in experimental animals," *Int. J. Med. Arom. Plants*, vol. 3, no. 3, pp. 375–381, 2013.

[152] R. Suzuki, M. Iijima, Y. Okada, and T. Okuyama, “Chemical Constituents of the Style of Zea mays L . with Glycation Inhibitory Activity,” *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 55, no. January, pp. 153–155, 2007.

[153] R. A. Flath, R. R. Forrey, J. 0. John, and B. G. Chan, “Volatile Components of Corn Silk (Zea mays L.): Possible Heliothis zea (Boddie) Attractants,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 26, no. 6, pp. 1290–1293, 1978.

[154] N. A. A. Ali, W.-D. J. Lich, C. Kusnick, and U. Lindequist, “Screening of Yemeni medicinal plants for antibacterial and cytotoxic activities,” *J. Ethnopharmacol. 74*, vol. 74, pp. 173–179, 2001.

[155] A. DIALLO, “ETUDE DE LA PHYTOCHIMIE ET DES ACTIVITES BIOLOGIQUES DE Syzygium guineense WILLD. (MYRTACEAE),” UNIVERSITE DE BAMAKO, 2005.

[156] M. Lebri *et al.*, “Analyse phytochimique et évaluation de la toxicité aiguë par voie orale chez des rats de l ’ extrait total aqueux des feuilles de Abrus precatorius Linn (Fabaceae),” *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, vol. 9, no. 3, pp. 1470–1476, 2015.

[157] S. Reagan-shaw, M. Nihal, and N. Ahmad, “Dose translation from animal to human studies revisited,” *FASEB J.*, vol. 22, pp. 659–661, 2007.

[158] OCDE, “Ligne directrice de l’OCDE pour les essais de produits chimiques : étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs.,” *OCDE. 407*, 1995. .

[159] F. Grases, R. M. Prieto, I. Gomila, and P. S. A. Costa-bauzá, “Phytotherapy and renal stones : the role of antioxidants . A pilot study in Wistar rats,” *Urol Res*, vol. 37, pp. 35–40, 2009.

[160] I. Ouerghemmi *et al.*, “Phytochemical composition and antioxidant activity of Tunisian cactus pear (Opuntia ficus indica L .) flower,” *J. Food Biochem.*, no. May, pp. 1–10, 2017.

[161] S. Ahmed, M. Mohtasheemul, H. Khan, and Z. Alam, “The mechanistic insight of polyphenols in calcium oxalate urolithiasis mitigation,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 106, no. June, pp. 1292–1299, 2018.

[162] A. R. Solihah, M.A., Wan Rosli, W.I. Nurhanan, “Phytochemicals screening and total phenolic content of Malaysian Zea mays hair extracts,” *Int. Food Res. J.*, vol. 19, no. 4, pp. 1533–1538, 2012.

[163] G. Meriem, “Effets antioxydants et anti-inflammatoires des extraits de Zizyphus lotus et Anthyllis vulneraria,” Université Tlemcen, 2014.

[164] R. E. Guzman and P. F. Solter, “Hepatic Oxidative Stress Following Prolonged

Sublethal Microcystin LR Exposure," *Toxicol. Pathol.*, vol. 27, no. 5, pp. 582–588, 1999.

[165] M. Kew, "Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage Prospects for lung-cancer screening," *Lancet*, vol. 355, pp. 591–592, 2000.

[166] S. J. Walmsley, C. Broeckling, A. Hess, J. Prenni, and N. P. Curthoys, "Proteomic analysis of brush-border membrane vesicles isolated from purified proximal convoluted tubules," *Am J Physiol Ren. Physiol*, vol. 298, pp. F1323–F1331, 2010.

[167] J. César, "Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes Aframomum melegueta, Mondia whitei, Piper guineense, et Zingiber officinale chez le rat," Université de Yaoundé 1, 2011.

Annexes

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES
LE CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HASSAN II
FES
COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Fès, le 25/10/2018

A
Madame le Professeur ACHOUR Sanae
Laboratoire des Recherches Biomédicales et Translationnelles
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès

AVIS DU COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Partie I : Titre et référence du protocole

Le comité a été saisi le mois de **Juillet 2018**

Une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé: "**Etude évaluatrice du risque de la néphrotoxocité lié à l'utilisation des plantes et des mixtures : Observation clinique** ", classé sous le **N° 25/18**.

Dont le promoteur est : Laboratoire des Recherches Biomédicales et Translationnelles.

Adresse : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

Partie II : Documents

Le comité a examiné les documents relatifs à ce projet en séance :.

- Protocole de recherche ✓
- Curriculum vitae de l'investigateur de l'étude ✓
- Fiche de recueil des données ✓
- Questionnaire ✓

Partie III : Investigateur impliqué dans l'essai

-**Pr. ACHOUR Sanae**: Laboratoire des Recherches Biomédicales et Translationnelles, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

Partie IV : Délibération

Le comité a, par la suite, délibéré le **25/10/2018**

Ont participé à la délibération :

▪ Nom : HIDA	Prénom : Moustapha	Titre : Pédiatre
▪ Nom : EL RHAZI	Prénom : Karima	Titre : Epidémiologiste
▪ Nom : BELAHSEN	Prénom : Med Faouzi	Titre: Neurologue
▪ Nom : ACHOUR	Prénom : Sanae	Titre : Toxicologue
▪ Nom : TOUGHRAI	Prénom : Imane	Titre : Chirurgienne

A l'unanimité des membres présents, le comité a adopté la délibération suivante :

Avis Favorable.

Partie V : Référence du comité

Le comité suit une procédure de qualité pour son fonctionnement, et se base pour ses délibérations sur la déclaration d'Helsinki version 2008, la dernière version du texte de l'ICH concernant les bonnes pratiques cliniques, la directive Européenne (réf : 2001/20/CE), la décision du ministre de la santé N°02/DRC/00 du 03/12/2012, relative aux Recherches Biomédicales.

Le Président du Comité d'Ethique
Pr. HIDA Moustapha

Comité d'Ethique
Hospitalo-universitaire de Fès
Le Président
Pr. HIDA Moustapha

Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

«Étude évaluatrice du risque de la néphrotoxicité liée à l'utilisation des plantes et des mixtures: Observation clinique»

Fiche d'exploitation

N° de la Fiche : Date d'hospitalisation : Service d'hospitalisation :

Age : Sexe :

Profession : Origine géographique :

Antécédents pathologiques : ☐ Tabagisme ☐ Diabète ☐ Alcoolisme

Insuffisance rénale Hypertension artérielle ☐

Etude de perception de l'usage des plantes par les patients

- **Niveau d'étude :** ☐ analphabète ☐ primaire ☐ secondaire supérieur
- **Statut matrimonial** : ☐ célibataire ☐ marié(e) ☐ divorcéveuf(ve)
-**Revenu mensuel du ménage** : ☐ <2000DH ☐ 2000-5000DH

☐ 5000-10000 ☐ ≥10000DH

☐ Autres, précisez ……

-**Couverture sociale :** ☐ Oui ☐ Non

1-En cas de maladie, avez-vous recours en premier lieu à la médecine:

☐ **Moderne** ☐**Traditionnelle**

2-Avez-vous eu recours aux plantes et aux produits de la pharmacopée traditionnelle ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, Pourquoi ? ☐Pas de couverture sociale ☐ cout élevé des médicaments

Inaccessibilité aux soins ☐ échec du traitement médical ☐

☐ Réduire la part des traitements médicamenteux

☐omplément thérapeutique ☐ leur faible coût ☐raisons culturelles ☐autres

Et précisez l'indication ?.....

3-Pensez-vous que les plantes de la phytothérapie peuvent être toxique ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui précisez-le……

4-Continuez-vous le traitement prescrit par le médecin après l'usage des plantes?

☐ Oui ☐ Non

5-Avez-vous constaté un ou des effets indésirables après l'usage des plantes?

☐ Oui ☐ Non

Si oui le(s) quel(s) ?

6-Avez-vous discuté ces effets avec votre médecin? ☐ Oui ☐ Non

Evaluation de la néphrotoxicité des plantes

1-Avez-vous consommé une plante ou PPT dans les jours précédant l'hospitalisation ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui : Nom arabe ……

Nom amazigh…….....

Nom scientifique ……

Précisez l'indication……

2-Pouvez-vous la récupérer

☐ Oui ☐ Non

3-D'où avez-vous obtenu la prescription de plante ou PPT ?

☐ herboriste ☐ pharmacien ☐ guérisseuse traditionnelle

média :

4-D'où avez-vous obtenu cette plante?

☐ herboriste ☐ pharmacien guérisseuse traditionnelle

autres ☐

Adresse exacte de l'herboriste ou pharmacien si possible:……

5- Pour quelle indication l'avez-vous utilisé?

☐ Thérapeutique :……..…..

☐ Cosmétique :…….

☐ Complément alimentaire :……

☐ Autres

6- Sur quelle forme l'aviez-vous prise ?

☐ Tisane ☐ poudre ☐ huiles essentielles

gel hydrolats autre :…….

7-Partie utilisée :

☐ Entière ☐ feuille ☐ rhizome

Tige ☐ fruit ☐ autres (☐préciser) :……

8-l'aviez vous pris :

☐ Seule ☐ En association avec :

D'autres plantes :……

Médicament :…….....

Autres :……..

9-Examens clinique :

Taille : Poids : œdème : hématurie :

10-Signes généraux :

Tension artérielle=….. Fréquence cardiaque=……..

Fréquence respiratoire=…. Diurèse=……. bandelette urinaire

11-Signes cliniques :

Digestifs……

☐ Respiratoire……

☐ Neurologiques : GCS :……..

☐ Autres :……..

12-Signes cliniques rénaux :

☐ Oligurie ☐ polyurie ☐ anurie

☐ Colique néphrétique ☐ œdème des MI

13- Paramètres biologiques

Créatinine = Urée = Na^+ = k^+ =

Recours à la dialyse: ☐ Oui ☐ Non

Etiologie :…….

Plantes	Mode d'usage	Voie d'administration	Dose, fréquence journalière et duré d'administration	Périodes de l'usage (avant, après ou concomitante avec médicament)
	☐ infusion ☐décoction ☐ macération ☐poudre Autres……	☐oral massage ☐ ☐ rinçage ☐ badigeonnage ☐ voie rectale Autres……		