



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie et Santé*

Intitulé :

Hépatotoxicité des plantes médicinales

Présenté et soutenu par : Ayache Madiha

Le : 19/06/2016

Boural Nedjma

Benchabia Iméne

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr Menad Ahmad

(Pr - UFM Constantine).

Rapporteur : Dr Belmahi Mohamed Habib

(MC hépato- Universitaire).

Examineurs : M^{lle}. Baali Nacera

(MAA- UFM Constantine).

Mme. Aomrani Amel

(MAA- UFM Constantine).

*Année universitaire
2015 - 2016*

Remerciements

Premier et grand remerciement à ALLAH qui nous a donné la force, la patience, la volonté et par sa grâce on a réussi à achever ce travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur

*Dr «**Belmahi** », son précieux conseil et son aide*

durant toute la période du travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury

*(**Mr. Menade Ahmed. Mme. Aumrani Amel. Melle. Baali Nacera**)*

pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant

d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions

Enfin. Que les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la

réussite de notre mémoire

et qui n'ont pas été cités puissent accepter nos excuses et trouver dans

ces mots l'expression

de nos remerciements les meilleurs.

Dédicace



Je remercie dieu de m'avoir donné le courage et la force pour compléter ce travail.

A mon cher encadreur Dr « Belmahí », pour le temps qu'il a consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche.

*A mes très chers parents :
Mon père Rachid et surtout ma mère Nouoïra*

*A tous mes frères et sœurs
Ilham, Aya, Mohamad, Amira, et Houda.*

A notre cher Raouf.

*A tous mes amies et mes collègues surtout : Nedjma,
Nacima, Lila, Saïda et Mourad.*

*A toute ma famille, grande et petite,
Hommes et femmes surtout Wardha, qui m'ont
soutenu et
Encouragé tout au long de ce travail.*

Madaha

Dédicace

*Je remercie dieu de m'avoir donné le courage et la force
pour compléter mon études et arriver là ou je suis
aujourd'hui et d'avoir enfin compléter mon éducation*

A notre cher encadreur Dr : belmahí

*A mes très chers parents :
Mon père Abde al Hakím et ma mère Granía*

A mon seul frère Naoufel

*A mon grand-père Mohamed et ma
Grand-mère Zineb et mon oncle Mourad*

*A tous mes amies et mes collègues surtout Madiha , Besma ,
Safia*

*A toute ma famille, grande et petite,
Hommes et femmes, qui m'ont soutenue et
Encouragé tout au long de ce travail.*

Nedjma

Dédicace

Je dédis ce mémoire à dieu, pour m'avoir donné la force dans les moments difficiles d'éditer ce mémoire.

À ma mère, qui m'a encouragé à aller de l'avant et qui m'a donné tout son amour et tous les sacrifices et ces précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.

A mon très cher père qui a œuvré pour ma réussite, de par son privation pour m'aider à avancer dans la vie.

A mon mari qui ma donnée un véritable modèle de persévérance de courage et de générosité

*A la mémoire de mon grand père qui nous a quittés voila 3 ans
A mes frère et ma grand mère warda et mes tantes surtout asma
et nadjet et mes oncles issam addel et nanou*

A toutes mes fidèles amies et à toutes les personnes qui respectent et qui m'aiment.

A tout mes professeures

Une spéciale dédicace à mon encadreur Dr :belmahi pour leur patience, leur soutien et pour ces précieux conseils et son aide.

Iméne

Plan de travail :

	Liste des figures	7
	Liste des tableaux	9
	Résumé	12
	Introduction	15
Chapitre I	Revue bibliographique	
Partie A :	Histo-physiologique et pathologie du foie	
1.	Anatomie.....	17
2.	Physiologie du foie.....	21
3.	Hépatotoxicité.....	25
3.1.	Définition d' hépatotoxicité.....	25
3.2.	Mécanismes d'action hépatotoxiques.....	25
3.3.	Toxicité moléculaire.....	29
3.4.	Toxicité cellulaire.....	29
3.5.	Toxicité organique.....	34
3.5.1.	Les lésions hépatiques.....	35
Partie B :	Monographie	
1	Plantes à alcaloïdes pyrrolizidiniques	41
1.1.	Relation structure- activité des alcaloïdes pyrrolizidiniques	41
1.2.	Exemples de plantes à alcaloïdes pyrrolizidiniques	43
1.2.1.	La bourrache	43
1.2.2.	L'héliotrope.....	45
1.2.3.	La consoude	46
1.2.4.	La vipérine	48
1.2.5.	Le tussilage	48
1.2.6.	La Senecio vulgaris	50
1.2.7.	Clous De Girofle	52
2.	Plantes à essence de pennyroyal	54
2.1.	Relation structure – activité de l'essence de pennyroyal.....	54
2.2.	La Menthe Pouliot	55
3.	Plantes à diterpènes	57
3.1.	Relation structure – activité des diterpènes	57
3.1.1.	Germendrée petit-chêne	58
4.	Plantes à atractyloside	61
4.1.	Relation structure- action des atractylosides	61
4.2.	Chardon à glu	62
5.	Plantes à éphedrine	65
5.1.	Relation structure – activité de l'éphedrine	65
5.2.	Ephédra.....	65
6.	Plantes à sennosides	68
6.1.	Relation structure – activité des sennosides	68
6.2.	Séné.....	68
7.	Plantes à camphre	71
7.1.	Relation structure – activité du camphre	71
7.2.	Camphrier.....	71
8.	Plantes à apiole	73
8.1.	Relation structure – activité de l'apiole	73
9.	Plantes à cucurbitacines	76

9.1.	Relation structure-activité des cucurbitacines	76
9.2.	Concombre d'âne	77
10.	Plantes à acide aristolochique	83
10.1.	Relation structure – activité de l'acide aristolochique	83
10.2.	Aristolochia.....	84
11.	Plantes à polyphénol	86
11.1.	Relation structure – activité de polyphénol	86
11.2.	Camellia Sinensis	87
11.3.	Thymus vulgaris	90
Chapitre II	Partie pratique	
1.	l'enquête épidémiologique descriptive et ethnobotanique.....	94
1.1.	Enquête ethnobotanique	94
1.2.	Déroulement de l'enquête	94
1.3.	Résultats.....	94
2.	Etude in vivo des effets hépatotoxiques du suc du fruit de l' <i>Ecballium elaterium</i>	101
2.1.	Objectif	101
2.2.	Protocole expérimental	101
3.	Etude macroscopique du foie après dissection.....	106
3.1.	Résultats	106
4.	Discussion de résultats	108
5.	Conclusion.....	109
	Références bibliographiques	
	Liste des annexes	

Liste des figures :

- Figure 1 :** Anatomie du foie.
- Figure 2 :** Anatomie et vascularisation hépatique.
- Figure 3 :** Lobule hépatique.
- Figure 4 :** Organisation d'un lobule hépatique.
- Figure 5 :** Les cellules hépatiques.
- Figure 6 :** Le processus de détoxification.
- Figure 7 :** Les voies d'un métabolisme d'un xénobiotique.
- Figure 8 :** Peroxydation de l'acide arachidonique.
- Figure 9 :** Oxydation des thiols protéiques.
- Figure 10 :** Perturbation de l'homéostasie calcique.
- Figure 11 :** Mécanisme d'inhibition de la β -oxydation mitochondriale des acides gras par vpa.
- Figure 12 :** Perturbation de l'action de la synthèse de l'hème.
- Figure 13 :** Différents types d'hépatotoxicité selon les cellules atteintes.
- Figure 14 :** Le mécanisme de cholestase.
- Figure 15 :** Production et conjugaison de BNC et excrétion de la BC.
- Figure 16 :** Structure de base présente dans les alcaloïdes de pyrrolizidine.
- Figure 17 :** Mécanisme d'oxydation des alcaloïdes pyrrolizidiniques.
- Figure 18 :** Mécanisme d'oxydation de la pulégone.
- Figure 19 :** Métabolisme de la teucrine A.
- Figure 20 :** Structure des diterpènes de la germandrée.
- Figure 21 :** Structure chimique de l'atractyloside.
- Figure 22 :** Mécanisme d'action de l'atractyloside.
- Figure 23 :** Structure de l'éphedrine.
- Figure 24 :** Structure des sennosides A et B.
- Figure 25 :** Structure du camphre.
- Figure 26 :** Composition de l'huile essentielle du camphrier.
- Figure 27 :** Structure des différentes apioles du persil.
- Figure 28 :** Structure générale des cucurbitacines.
- Figure 29 :** Structure chimique des cucurbitacines les plus toxiques.

- Figure 30 :** La biopsie du foie infiltrat inflammatoire mononucléaires dans les voies de portail et ductopénie.
- Figure 31 :** Structure d'acide arisotolochique.
- Figure32:** Classification structurale des polyphénols.
- Figure 33:** Structure des flavonoïdes.
- Figure 34 :** Répartition des herboristes selon le sexe.
- Figure 35 :** Répartition des herboristes selon la durée d'exercice.
- Figure 36 :** Répartition des herboristes selon leur niveau d'étude.
- Figure 37 :** Répartition des herboristes selon le site d'exercice.
- Figure 38 :** Evaluation des connaissances des herboristes.
- Figure 39 :** Modalités nominatives l'*Ecballium elaterium* lors de la vente.
- Figure 40 :** Formes d'usage de l'*Ecballium elaterium*.
- Figure 41 :** Usage thérapeutique de l'*Ecballium elaterium*.
- Figure 42 :** Partie de la plante à usage thérapeutique.
- Figure 43 :** Mode d'administration de la plante.
- Figure 44 :** Différents effets indésirables.
- Figure 45 :** Courbe de Bliss voie IP.
- Figure 46 :** Courbe de Bliss voie orale.
- Figure 47 :** Foie sain.
- Figure48 :** Foie altéré d'une souris traitée par la DL du suc
- Figure49 :** Foie altéré d'une souris traitée par la DL/2 du suc
- Figure50 :** Foie altéré d'une souris traitée par la DL/4 du suc
- Figure51 :** Foie altéré d'une souris traitée par la DL/8 du suc
- Figure52 :** Foie altéré d'une souris traitée par la DL/16 du suc
- Figure53 :** Foie altéré d'une souris traitée par le suc brut.
- Figure54 :** Foie altéré d'une souris traitée par le suc dilué 1/2.
- Figure55 :** Foie altéré d'une souris traitée par le suc dilué 1/4.
- Figure56 :** Foie altéré d'une souris traitée par le suc dilué 1/10.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : La toxicité cellulaire.

Tableau 2 : Quelque agent toxique et leur métabolisme causée la stéatose.

Tableau 3 : Comparaison entre la Hépatocarcinome et Angiosarcome.

Tableau 4 : L'évolution des différents paramètres des tests de laboratoire hépatiques

Tableau 5 : Nombre de mortalité en fonction des volumes/voie IP.

Tableau 6 : Courbe de Bliss DL50 du suc / IP.

Tableau 7 : Nombre de mortalité en fonction des volumes/voie orale.

Tableau 8 : Courbe de Bliss DL50 du suc / voie orale.

Liste des abréviations :

Abréviation	Signification
$\Delta 2$:	métabolite présentent une liaison entre les carbones 2 et 3
$\Delta 4$:	métabolite présentent une liaison entre les carbones 4 et 5
$1O_2$:	Oxygène singulet
1R :	Radical 1
4R :	Radical 4
A:B :	liaison covalente
A \cdot :	radical libre
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
ADP :	Adénosine Diphosphate
ANCA :	Anticorps Anti-Cytoplasme
AP :	alcaloïdes pyrrolizidiniques
ASAT :	aspartate aminotransférase
B \cdot :	radical libre
BC :	bilirubine conjuguée
B-globuline :	bêta-globulines
bilio-IRM :	imagerie par résonance magnétique des voies biliaires
BNC :	bilirubine non conjuguée
$C_{17}H_{11}NO_7$:	acide aristolochique
C-18 :	Carbone 18
C-19 :	Carbone 19
C25 :	Carbone 25
C-4 :	Carbone 4
C7 :	Carbone numéro 7
$C_7H_{14}O$:	La 2-heptanone
Ca^{2+} :	calcium
CCl_4 :	Tétrachlorométhane
CHC :	carcinome hépatocellulaire
CMV :	cytomégalovirus
COA :	coenzyme A
CPT1 :	carnitine palmitoyl-transférase 1
CYP 3A :	Cytochrome p 3A
CYP2C1 :	Cytochrome 2C1
CYP2E 1 :	Cytochrome 2E1
cyt P450 :	Cytochrome p 450
DDT :	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DJTP :	dose journalière tolérable provisoire
DL50 :	Dose qui engendre la mort de la moitié du lot.
e \cdot :	électron libre
enzymes de phase I :	fonctionnalisation
enzymes de phase II :	conjugaison
enzymes de phase III :	élimination
facteur II :	Prothrombine
Fe $^{2\cdot}$:	oxyde ferreux
Fe $^{3\cdot}$:	Oxyde ferrique
GEPC :	gestion prévisionnelle de l'emploi et des compétences
GOT :	Glutamic oxaloacetic transaminase

GPT :	Glutamic-Pyruvate Transaminase
GSH :	Glutathion (forme réduit)
GSSG :	glutathion oxydé
H ₂ O ₂ :	Peroxyde d'hydrogène
HSV :	herpes simplex virus
IGF-1 :	insuline-like growth factor-1
le facteur VII :	Proconvertine
lésions de type I :	prévisibles
lésions de type II :	imprévisibles
MDA :	3,4-méthylènedioxyamphétamine
MDR1 :	Multi drug résistance 1
NO :	Azote
NO• :	Azote oxide
NOEL :	No observable adverse effect level .
NR :	non radical
O ^{•2} :	Anion superoxide
O ₂ :	oxygène
OH• :	Hydroxyl radical
OMS :	Organisation mondiale de la santé
ONO ⁻² :	Peroxyde nitrite
PCR :	polymerase chain reaction
R* :	radical réactif
R• :	radical libre
RO• :	Aloxyl
ROO• :	Peroxul
SGPT :	Sérum Glutamopyruvate Transférase
SH :	disulfure d'hydrogène
SOD :	SuperOxyde Dismutase
TG :	Triglycérides
UDP :	uridine diphosphate
USA :	United States of America
V :	Volume
Vick ® :	médicament
Vitamine A :	Carotène
Vitamine B12 :	Cyanocobalamine
vitamine D :	Cholécalciférol
Vitamine E :	Tocophérol
Vitamine K :	Phytoménadione
VLDL :	Very Low Density Lipoproteins
VPA :	acide valproïque
γ-GT :	Gamma glutamyl-transférases

Résumé :

La phytothérapie occupe un cadre important parmi les disciplines de médication utilisées dans notre Société. Toute fois, le danger de son utilisation, souvent sous estimé, pose de véritable problèmes de santé. L'hépatotoxicité est l'un des majeurs effets indésirables des plantes médicinales, de part l'importance physiologique du foie, et de la diversité des plantes qui peuvent l'affecter.

Notre travail vise à répertorier quelque plantes algériennes, utilisé en thérapeutique traditionnelle, ayant un risque hépatotoxique et contenant des principes toxiques différents tels que : les alcaloïdes pyrrolizidinique, la pulégone, les sennosides, l'éphédrine, les diterpènes, et les cucurbitacines.

Notre étude a révélé un usage abusive des plantes dans un but thérapeutique en absence de connaissances .Notre choix s'est portée sur une plante « *Ecballium elaterium* » comme un exemple illustrant le passage de la thérapeutique à la toxicité. L'usage du suc du fruit a provoqué des lésions hépatiques, ce qui nous conduit à conclure que l'*Ecballium elaterium* présente un vrai potentiel d'hépatotoxicité.

Mots clés : Plantes toxiques, Hépatotoxicité, *Ecballium elaterium*, DL50 intra péritonéale et orale.

Abstract:

Herbal medicine plays an important role among the disciplines of medications used in our society. However, the danger of its use, often underestimated, represents real health problems. Hepatotoxicity is one of the major side effects of medicinal plants, because of the physiological importance of the liver, and the diversity of plants that can affect it.

Our work aims to identify some Algerian plants used in traditional therapy, with hepatotoxic risk and containing different toxic principles such as: pyrrolizidine alkaloids, pulegone, sennosides, ephedrine, diterpenes and cucurbiyacins.

Our study revealed an abusive use of plants for therapeutic purposes in the absence of knowledge .Our choice was focused on a plant "*Ecballium elaterium*" as an example of the transition from therapeutic to toxicity. Use the juice of the fruit has caused liver damage, which leads us to conclude that the *Ecballium elaterium* present real potential for hepatotoxicity.

Keywords: toxic plants; hepatotoxicity; *Ecballium elaterium*; intra-peritoneal and oral LD50.

Introduction

Introduction générale:

Les traditions humaines ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales ayant pour objectif de vaincre la souffrance et d'améliorer la santé des hommes (72).

Pendant de nombreux siècles, les plantes médicinales ont constitué le principal outil thérapeutique à disposition de l'homme. Leurs propriétés ont été mises en évidence par l'observation des effets qu'elles généraient sur l'organisme de ceux qui les absorbaient. Avec les progrès de la chimie, les chercheurs ont été en mesure d'en isoler les principes actifs, ces substances chimiques naturelles considérées comme responsables de leur action. Et, par la suite, de les synthétiser artificiellement : l'industrie pharmaceutique était née ! Les plantes médicinales, jugées moins actives et fiables que le médicament de synthèse fut alors écarté de la médecine (75).

Les atteintes toxiques concernent la plupart des organes, on peut citer notamment l'insuffisance rénale liée aux plantes chinoises, les atteintes cardiaques par intoxication à l'aconit ou des atteintes pulmonaires liées à certaines menthes, elles sont allergisantes et photo sensibilisantes et peuvent entraîner même des manifestations psychiatriques, mais ce sont certainement les atteintes hépatiques qui sont les plus marquantes.

Dans notre société, l'utilisation des plantes et des produits à base des plantes a augmentée de façon très rapide, tous utilisent les plantes médicinales anarchiquement sans connaître leur danger. Pour cela nous avons réalisé un inventaire des quelques plantes algériennes utilisées couramment en médecine traditionnelle qui présentent un certain effet hépatotoxique.

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence la méconnaissance des plantes à usage thérapeutique par une étude ethnobotanique et le risque hépatotoxique.

Ce manuscrit est divisé en deux parties:

- Une partie bibliographie concernant des rappels anatomiques et physiologiques sur le foie ainsi que des notions d'hépatotoxicité. Une monographie des plantes hépatotoxique est réalisée.
- Dans la partie expérimentale on a réalisé une enquête ethnobotanique afin de mettre en évidence le risque de la phytothérapie et une mise en pratique de ce risque par l'évaluation des doses létales sur des souris à travers une plantes utilisé en médecine traditionnel et vendu sur le marché « *Ecballium elaterium* ».

Chapitre I :

Revue bibliographique

A - Histo-physiologique et pathologie du foie.

2. Anatomie :

Le foie est un organe vital volumineux, lisse et souple de couleur rouge brun localisé dans la cavité abdominale au niveau de l'hypochondre droit **(112)**.

Le poids moyen du foie d'environ 1500g chez le cadavre est plus élevé chez le sujet vivant; il est de 2300 g à 2600 g **(106)**.

Il s'agit d'une glande essentiellement exocrine enveloppée par une capsule fibreuse mince résistante et conjonctive : c'est la capsule de Glisson, qui s'invagine en sillons délimitant deux lobes hépatiques; un grand lobe hépatique droit et un plus petit lobe hépatique gauche. **(18; 21)**.

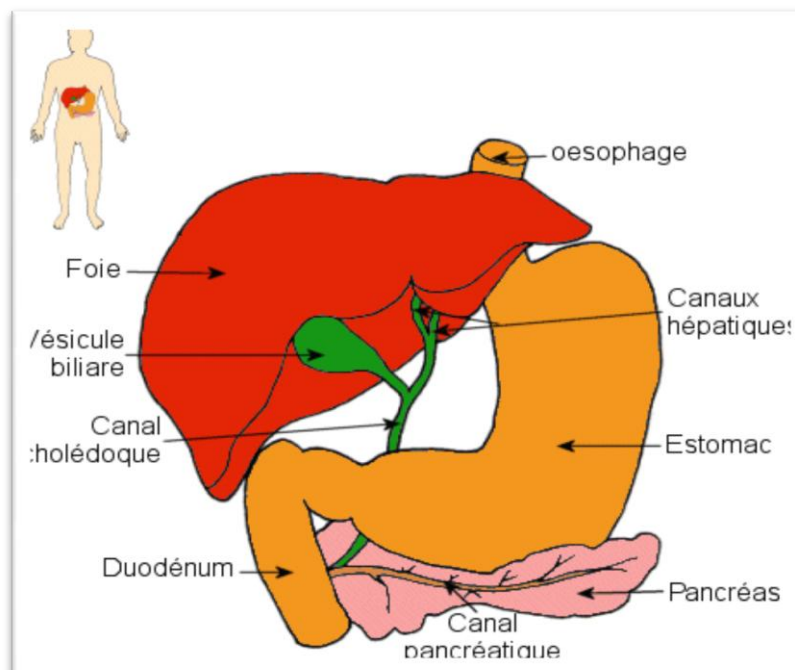


Figure.1 : Anatomie du foie.

Si l'on regarde le foie sur sa face viscérale, on distingue encore deux autres lobes plus petits : le lobe carré et le lobe caudé. Entre ces deux petits lobes se trouve le sillon transverse ou hile de foie. Au niveau du hile du foie, la veine porte et l'artère hépatique, représentent les vaisseaux sanguins afférents :

- **Veine porte hépatique** : transporte le sang du tube digestif et de la rate vers le foie. Le sang du tube digestif est riche en acide aminés, lipides et glucides, celui de la rate est riche

en produits de dégradation de l'hémoglobine. Arrivée au foie, la veine porte se divise et donne les branches de la veine porte.

- **Artère hépatique** : approvisionne le foie de sang oxygéné. Elle donne des branches dans le foie.

Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique se retrouvent dans un stroma fibreux au niveau de l'espace porte (**Fig. 2**). Un espace porte typique comporte toujours 3 éléments et constituent la triade porte (branche terminale de la veine porte, branche terminale de l'artère hépatique, canal biliaire). Les vaisseaux lymphatiques circulent dans l'espace porte mais n'appartiennent pas à celui-ci.

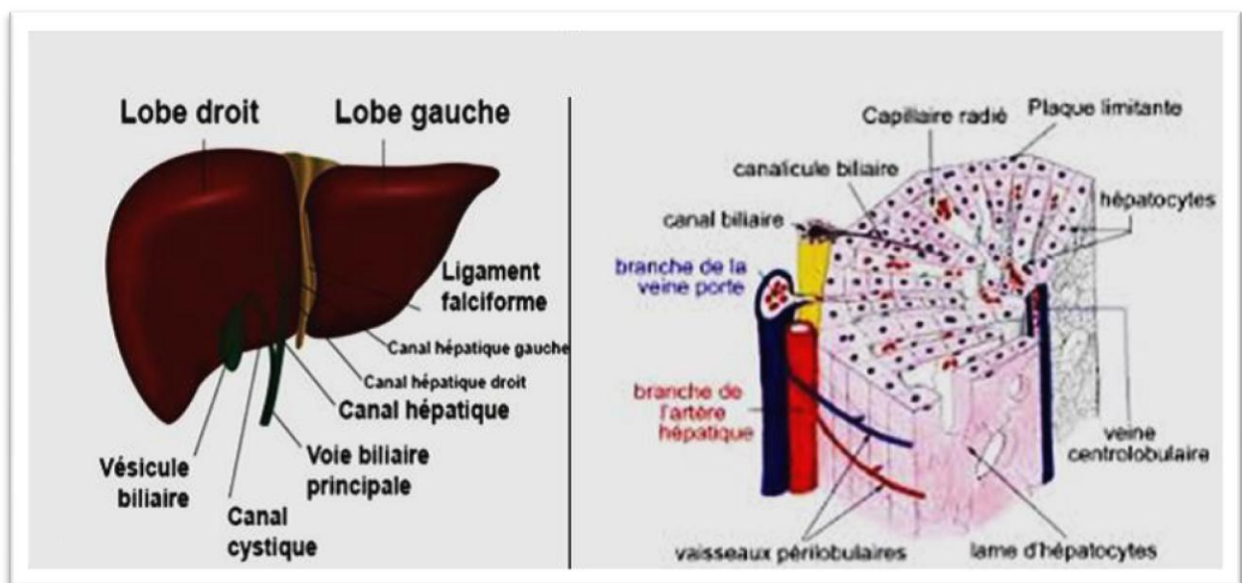


Figure. 2 : Anatomie et vascularisation hépatique.

Le tissu hépatique est organisé en lobules hépatiques regroupant des rangées d'hépatocytes. Ces lobules ont une forme hexagonale (**fig.3**), sont centrés par une veine dite centro-lobulaire et délimité par six espaces triangulaires riches en tissu conjonctif : les espaces portes ou espaces de Kiernan. Chaque lobule présente un compartiment sanguin, un compartiment biliaire et un compartiment hépatocytaire.

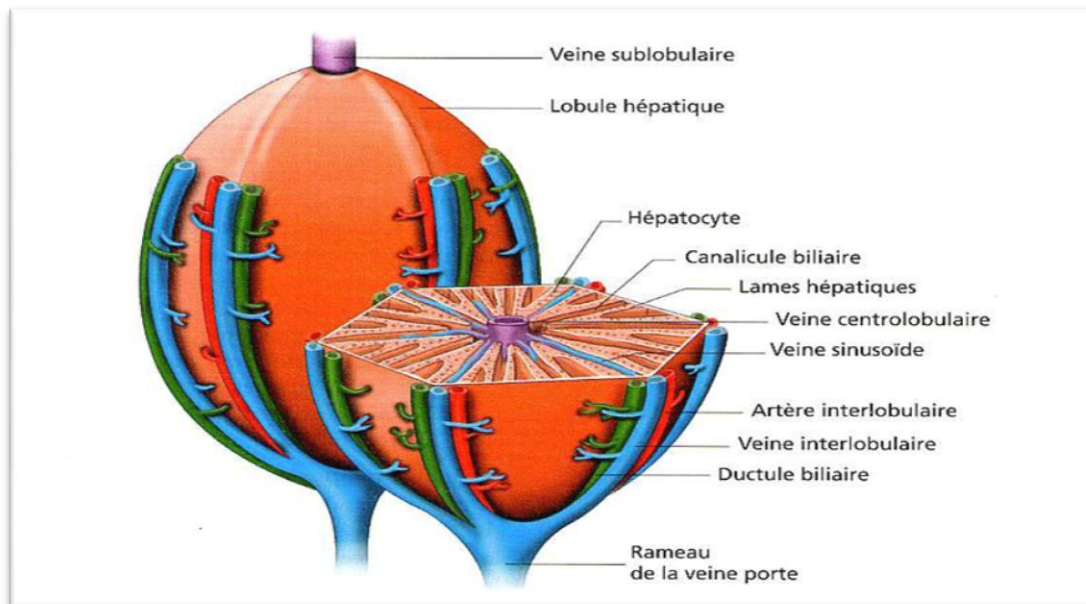


Figure. 3 : Lobule hépatique. (61).

Le lobule hépatique est organisé en 3 zones (**fig.4**) selon :

- différences [O₂] et [nutriments] dans le sang.
- différences de potentiel métabolique des hépatocytes.

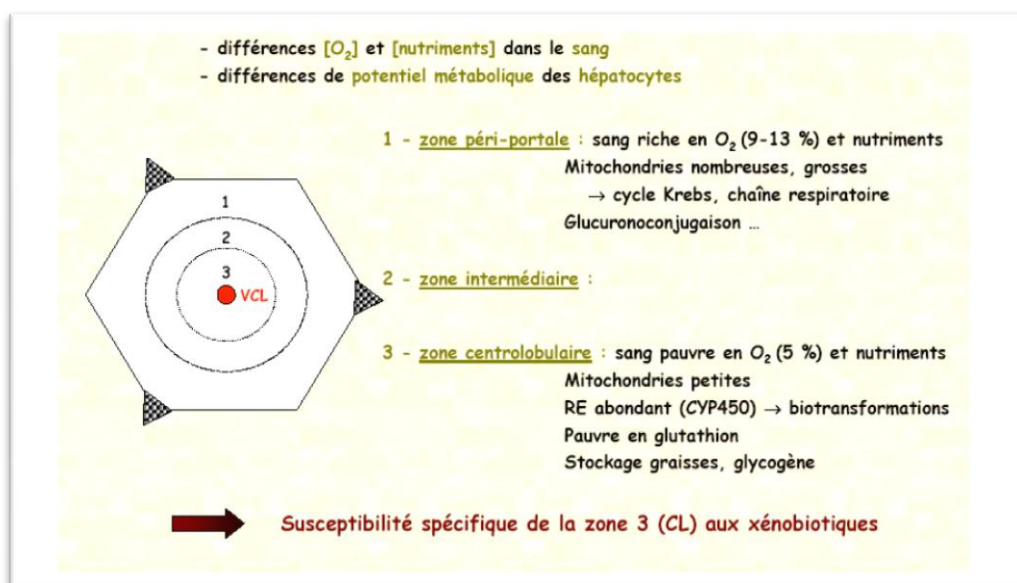


Figure. 4 : Organisation d'un lobule hépatique.

Le foie est doté des cellules parenchymateuses (les hépatocytes) et de quatre types cellulaires non parenchymateux (**fig.5**) lui conférant une hétérogénéité cellulaire (**22**).

➤ **Cellules non parenchymateuses :**

✓ **Cellules endothéliales sinusoidales :** sont des cellules endothéliales et représentent environ 20 % de la totalité des cellules. Ces cellules bordent la sinusoïde et permettant les échanges de petites molécules entre le sang et les hépatocytes (**22**).

✓ **Cellules périsinusoïdales stellaires ou cellules d'Ito :** représentent environ 5 % des cellules riches en graisses sont des réserves de dérivés rétinoides tels que la vitamine A (**144**).

Ces cellules sont dans des espaces compris entre les cellules sinusoidales et les cellules hépatiques appelé espace de Disse (**18**).

✓ **Cellules de Kupffer :** représentent environ 10 % des cellules. Ce sont des macrophages tissulaires. Elles ont des attaches avec les cellules endothéliales et restent dans la sinusoïde.

Elles constituent une partie importante du système réticulo-endothélial. Parmi leurs principales fonctions trouvent la phagocytose de particules étrangères, l'élimination d'endotoxines et d'autres substances nocives, la modulation de la réponse immunitaire par la libération de médiateurs et d'agents cytotoxiques et la présentation de l'antigène (**40**).

✓ **Les cellules épithéliales biliaires :** ce sont les cellules polarisées qui constituent le canal biliaire. elles concourent à la sécrétion de la bile. (**22**).

➤ **Cellules parenchymateuses (les hépatocytes) :** représentent environ 65 % des cellules du foie. Sont des cellules particulières comportent parfois plusieurs noyaux (sauf à l'état de base), mais la plupart des cellules eucaryotes n'en ont qu'un. Les cellules principales assurant de nombreuses fonctions métaboliques du foie. Ils sont en lieu étroit soit avec les sinusoides permettant des échanges avec le sang par l'espace de Disse et forment à une de leurs pôles avec un hépatocytes adjacent le canalicule biliaire (**150**).

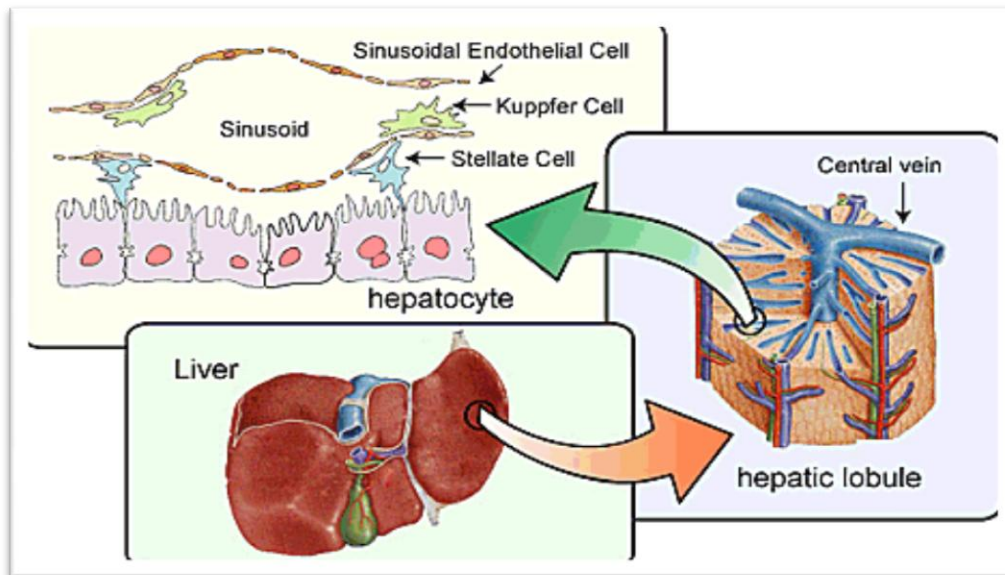


Figure. 5: Les cellules hépatiques.

3. Physiologie du foie :

Le foie est un organe vital important effectue près de 500 fonctions différents. Elles peuvent se résumer à grandes fonctions, l'une exocrine ou biliaire, l'autre endocrine ou métabolique. (120 ; 3).

3.1. Fonctions métaboliques :

Le foie participe pratiquement à toutes les fonctions métaboliques de l'organisme, à la fois dans l'anabolisme et le catabolisme. Il représente de ce fait, une véritable usine métabolique dont la destruction totale est incompatible avec la vie. (111, 146).

3.1.1. Métabolisme des glucides :

Le foie est un site important de :

- ✓ néoglucogenèse (fabrication d'une nouvelle molécule de glucose à partir d'une molécule non-glucidique).
- ✓ glycogénolyse (libération de glucose à partir du glycogène).
- ✓ glycogénogenèse (stockage du glucose sous forme de glycogène).

3.1.2. Métabolisme des lipides :

Le foie a une importance capitale dans le métabolisme des lipides de la manière intégrée avec les organes et les tissus du corps .Il synthétise un certain nombre de lipides, comme les lipoprotéines, le cholestérol ; il dégrade le cholestérol en acides biliaires et production des triglycérides **(97 ; 116)**.

3.1.3. Métabolisme des protéines :

Le foie synthétise plusieurs importantes protéines, y compris les enzymes, les hormones, et les facteurs immunitaires. Les enzymes du foie appelées transaminases ou amino-transférases (GPT et GOT). Lorsque les cellules du foie sont endommagées, ces enzymes peuvent s'infiltrer dans le sang et s'y accumuler à des concentrations élevées qui peuvent être décelées au moyen d'un simple test sanguin.

Les facteurs de coagulation produits par le foie comprennent le fibrinogène, la prothrombine (facteur II) et le facteur VII. Si leur niveau est faible, ceci peut entraîner un saignement prolongé et provoquer des ecchymoses. D'autres protéines synthétisées par le foie sont, la phosphatase alcaline, la gamma-glutamyle transférase et le facteur de croissance de l'insuline. **(71)**.

3.2. Fonction endocrine :

Le foie permet l'hydroxylation du cholécalciférol en calcidiol , forme active de la vitamine D. Aussi il effectue la synthèse de différentes hormones ou pro-hormone telles que les IGF-1 (insuline growth factors) ou l'angiotensinogène .Il inhibe un certain nombre d'hormones circulantes : Certains stéroïdes, tels que les corticostéroïdes.

Des oestrogènes et les progestérones sont également métabolisés, conjugués et rejetés aux deux pôles vasculaires et biliaires de la cellule.

Le testostérone et les androgènes sont aussi réduits puis glycoconjugués dans l'hépatocyte de même pour la thyroxine qui serait probablement en partie détruite par le foie **(85; 16)**.

3.3. Fonction de Stockage :

La capacité de stockage de foie est d'une grande importance car elle permet de fournir à l'organisme l'énergie nécessaire en dehors des périodes de repas apatrié de glucose (sous forme de glycogène).

Le foie permet le stockage d'une multitude de substances : 20 à 30% du fer de l'organisme, stocké forme liée à l'apoferritine (ferritine), et 57% de cuivre total.

Le foie est réserve de certaines vitamines (A, B12, D, E et K) surtout la vitamine B12 qui se trouve liée à une B-globuline. L'hépatocyte est aussi le lieu de transformation de l'acide folique en folates actifs. **(105 ; 70).**

3.4. Fonction biliaire :

Les cellules hépatiques sécrètent quotiennement de 800 à 1000 ml de bile, liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau, d'ions, d'acides et de sels biliaires , de cholestérol et de la bilirubine (pigment provenant surtout de la dégradation des hématies) **(76).**

Le surplus de bile est emmagasiné dans la vésicule biliaire. Les sous-produits provenant de la décomposition de drogues ou de substances toxiques transformées par le foie sont acheminés par la bile et éliminés du corps. Les cellules du foie transforment également l'hème des globules rouges en bilirubine. Si le foie est endommagé, la bilirubine peut s'accumuler dans le sang et ainsi causer un ictère **(71).**

3.5. Fonction immunitaire :

Le foie possède des cellules spéciales (cellules de Kupffer) qui sont de véritables cellules macrophagiques appartenant au tissu réticulo-endothélial, capables de défendre l'organisme contre l'invasion microbienne.

Il participe également à la fonction hémolytique, qu'il partage avec les cellules endothéliales de la rate et de la moelle osseuse **(17, 140).**

3.6. Fonction de détoxification :

Le foie joue un rôle crucial dans la détoxification des substances qui sont nuisibles pour le corps, notamment l'alcool, les drogues, les solvants, les pesticides et les métaux lourds (71).

Les systèmes de détoxification assurent une biotransformation des substances étrangères (xénobiotiques) pour diminuer leur lipophilie, augmenter leur polarité et favoriser leur élimination (81).

Les hépatocytes assurent le traitement des déchets toxiques du catabolisme des protéines ; ammoniacque et le convertit en urée, grâce à deux systèmes enzymatiques hépatocytaires impliqués dans son élimination rénale (04; 59)

Le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes, et dans une moindre mesure des cellules Kupffer, contient un grand nombre d'enzymes d'hydroxylation comme les cytochromes P450 (Fig. 6).

- ✓ Les enzymes de phase I (dites de "fonctionnalisation") induisent l'introduction d'une fonction chimique nouvelle qui rend la molécule plus polaire.
- ✓ Les enzymes de phase II (dites de "conjugaison") permettent le transfert d'un radical hydrophile sur les métabolites " fonctionnalisés" générés par la phase I, pour les rendre hydrophiles; UDP-glucuronyltransférases, Sulfotransférases, Glutathion S transférases, Acétyltransférases.
- ✓ Les enzymes de phase III (dites d'"élimination") permettent l'exportation active des conjugués de la phase II hors des cellules (Multi drug resistance 1, MDR1) (81)

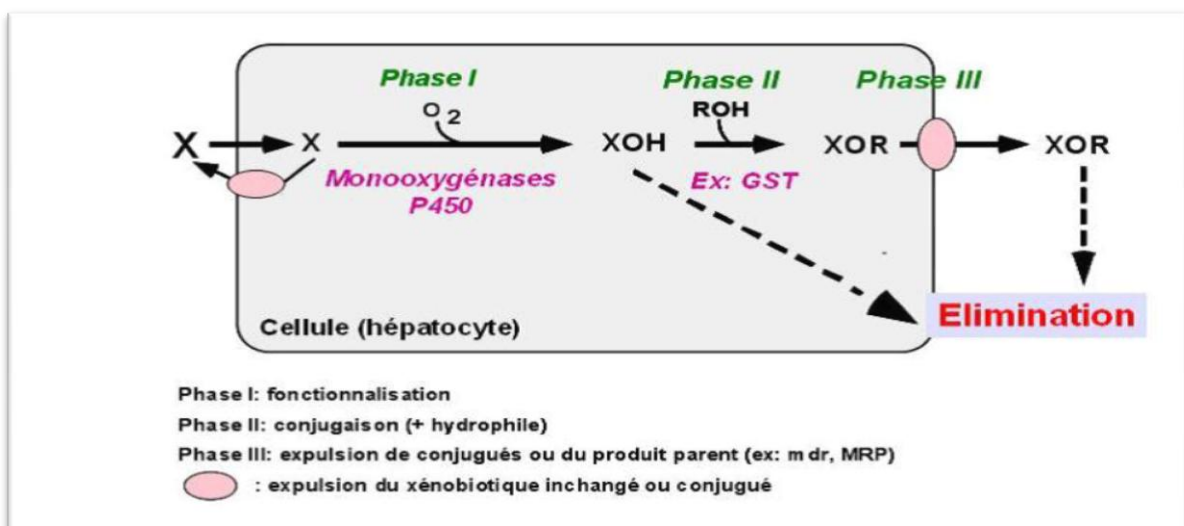


Figure. 6: Le processus de détoxification (81).

3. Hépatotoxicité :

3.1. Définition :

Est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments ou plantes...) et quelque soient les mécanismes mis en jeu, provoquer des dommages au foie. (134).

3.2. Mécanismes d'action hépatotoxiques :

Les lésions hépatiques induites par une substance médicamenteuse ou chimique, les lésions en question se divisent en deux catégories : Les lésions de type I qui sont " prévisibles ". Les lésions de type II qui sont " imprévisibles ". (77).

Zimmerman (1999) utilise un système de classification semblable basé sur le mécanisme d'action : La catégorie des agents à toxicité intrinsèque. La catégorie des agents à toxicité due à une idiosyncrasie de l'hôte.

La pathogénie des atteintes hépatiques toxiques reste classée en toxicité directe, toxicité indirecte et toxicité par surcharge et/ou accumulation :

3.2.1. Toxicité directe « intrinsèque, obligatoire, prévisible » :

Elle correspond à une action directe du xénobiotique sur des constituants cellulaires vitaux sans intervention du système immunitaire. Elle présente les caractéristiques suivantes:

- Elle est dose- dépendante
- La réadministration entraîne une récurrence dans un délai comparable à celui de l'atteinte initiale.
- Les lésions sont reproductibles chez l'animal et sont présentes chez presque tous les membres d'une espèce sensible.
- Le risque est généralement augmenté par une induction enzymatique,.
- Les signes d'hypersensibilité sont absents.
- Des facteurs génétiques ou acquis peuvent néanmoins moduler cette toxicité (155).

3.2.1.1. Stress oxydatif :

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants (09), ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec perturbations

des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction des oxydants comme les espèces activées de l'oxygène et/ou à une diminution des systèmes de défense antioxydants (49).

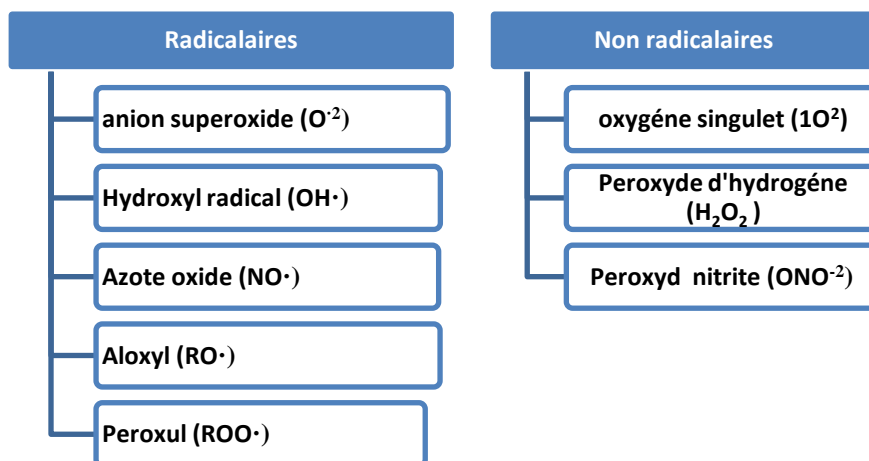
Les radicaux libres sont des dérivés instables et toxiques de l'oxygène ; réagissent et dégradent l'ADN, les lipides, les protéines ; il augmente par certaines situations comme : stress, tabac, alcoolisme et le métabolisme de nombreux xénobiotiques (plantes ou médicaments...). (Fig. 8).

Des radicaux libres sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes. Sans vouloir faire du finalisme, nous pouvons considérer que certaines de ces productions sont volontairement programmées par l'organisme à des fins de défense ou d'envoi des signaux (50).

Les radicaux libres peuvent être formés par trois procédés :

1. Addition d'un électron libre à un non radical ($NR + e^- \rightarrow R^\cdot$) ;
2. Perte d'un électron par un non radical ($NR - e^- \rightarrow R^\cdot$) ;
3. Scission homolytique d'une liaison covalente ($A:B \rightarrow A^\cdot + B^\cdot$) (25).

Il y a 2 espèces des radicaux libres sont :



3.1.1.1. Peroxydation lipidique :

Les lipides insaturés sont oxydés et coupés en petits fragments (alcènes, malondialdéhyde MDA, alcanes) qui sont eux-mêmes réactifs et se lient par des liaisons covalentes aux protéines. Exemple du métabolisme de l'acide arachidonique (**fig. 7**) :

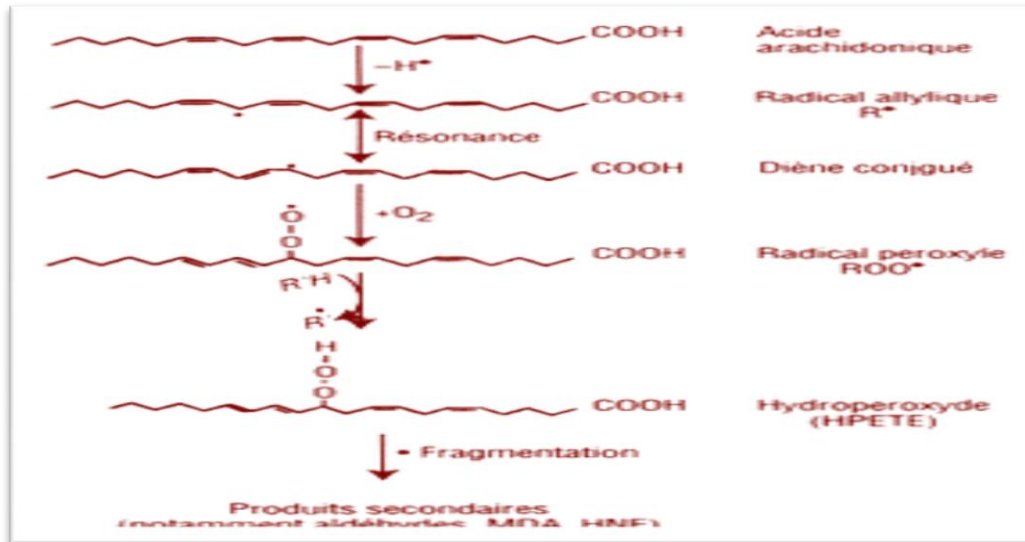


Figure.7: Peroxydation de l'acide arachidonique.

3.1.1.2. Liaison covalente aux protéines :

Ce phénomène implique essentiellement les métabolites électrophiles et les groupements nucléophiles des protéines ou d'acides nucléiques. Par conséquent, certaines enzymes sont inactivées, des transporteurs membranaires et des protéines régulatrices sont altérés. Exemple : liaison covalente ponts disulfures dans une ribonucléase.

3.1.1.3. Déplétion en glutathion :

Les métabolites électrophiles réagissent aussi avec le groupe SH du glutathion et ceci est un mécanisme protecteur important qui empêche une réaction avec des cibles cellulaires plus critiques.

Cependant, quand des grandes quantités des métabolites réactifs sont formés. La formation accrue de conjugués au glutathion dépasse alors la capacité du foie à augmenter la synthèse du glutathion. La diminution du glutathion a trois conséquences toxicologiques :

- a) La fixation aux macromolécules hépatiques.

- b) La survenue d'une peroxydation lipidique.
- c) Fixation et/ou l'oxydation directe de protéines thiolées.

Exemple : Paracétamol

L'atteinte hépatique liée au paracétamol est un modèle utile pour un type complexe d'hépatotoxicité caractérisée par une modification chimique des macromolécules cellulaires, un stress oxydatif, et une déplétion en glutathion.

3.1.2. Toxicité indirecte « facultative, imprévisible, immunoallergique, idiosyncrasique » :

Elle est liée à la vulnérabilité particulière de l'hôte (phénomènes d'hypersensibilité) par deux types de réactions sont envisageables : Toxicité immuno-allergique et toxicité à une prédisposition génétique. Elle se caractérise par :

- Une absence de relation dose-effet.
- Une récurrence très rapide après réadministration.
- Une absence de reproductibilité chez l'animal.
- Un risque non modifié par une induction enzymatique.
- Une observation possible de signes d'hypersensibilité. **(155).**

Les métabolites réactifs de plusieurs xénobiotiques sont responsables d'une hépatite dont les aspects cliniques corrélerent avec une origine immuno-allergique.

3.1.2.1. Hépatite immuno-allergique :

Est réaction hépatotoxique la plus habituelle et sont souvent difficiles à objectiver et à différencier des accidents hépatotoxiques. N'ont pas de forme clinique particulière et peuvent se présenter sous une forme cholestatique, ou cytolytique (destruction des cellules hépatiques) ou encore mixte. Exemple : Halothane : présence de protéines alkylées servant de cibles antigéniques. **(38).**

3.1.2.2. Hépatite auto-immune :

Est une maladie inflammatoire du foie caractérisée par la présence d'auto-anticorps sériques, d'une hypergamma globulinémie polyclonale et d'une infiltration lymphocytaire périportale qui n'est pas due à une autre cause. Exemple : acide tienilique : présence d'auto-anticorps anti Cyt P450. **(38).**

3.1.3. Toxicité mixte :

Conséquence d'un même mécanisme qui consiste en la formation de métabolites intermédiaires réactifs. L'halothane et la chlorpromazine sont deux exemples de ce type. (38).

3.1.4. Toxicité par surcharge et/ou accumulation :

Substances accumulées dans certaines cellules du foie (vitamine A → cellules parasinusoidales). (109).

3.2. Toxicité moléculaire :

La fixation des métabolites réactifs par des liaisons covalentes aux macro-molécules de l'organisme peut provoquer trois types de conséquences : des lyses cellulaires, des réactions d'hypersensibilité, et des transformations cancéreuses. (141) (fig.8).

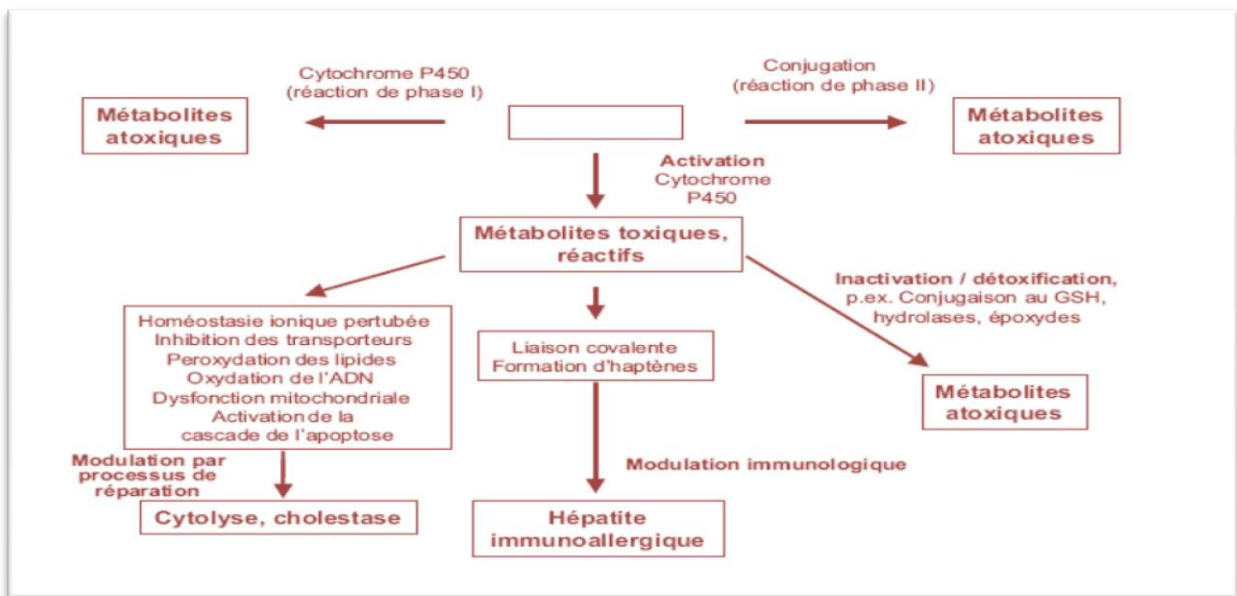


Figure.8 : Les voies d'un métabolisme d'un xénobiotique.

3.3. Toxicité cellulaire :

3.4.1. L'altération du Cytosquelette :

Par oxydation des thiols protéiques et formation des ponts disulfures entre les molécules d'actine puis des micro-agrégats protéiques (fig.9).

Responsables de la perturbation du réseau micro-filamentaire (maintien de la forme membranaire). Il y aura par conséquent, apparition des boursoufflures cytoplasmiques où la rupture conduit à la mort cellulaire.

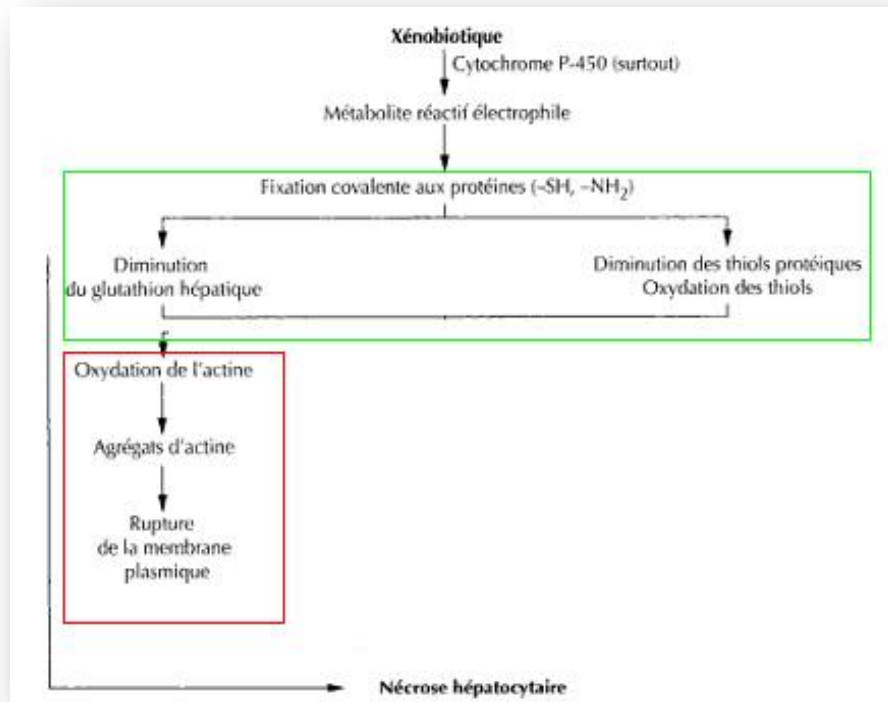


Figure.9 : oxydation des thiols protéiques.

Exemple : l'infection par le cytomégalo virus est capable de désorganiser le cytosquelette d'actine par dépolymérisation des microfilament d'actine.

3.4.2. Perturbation de l'homéostasie calcique :

Une deuxième conséquence de l'oxydation des thiols protéiques est de diminuer l'activité des calcium-translocases de la membrane plasmique (**fig.10**).

L'inhibition de ces calcium-translocases jointe à une entrée accrue de calcium au niveau de la membrane plasmique du fait des lésions membranaires, entraîne une augmentation prolongée du calcium ionisé cytosolique ; cela va activer des phospholipases, des protéases, des transglutaminases et des endonucléases dépendantes du calcium ionisé. L'activation de protéases calcium dépendantes va contribuer à l'altération du réseau microfilamentaire (endommager le cytosquelette). L'activation d'endonucléases scinde l'ADN entre les nucléosomes et pourrait être un élément important de la toxicité cellulaire.

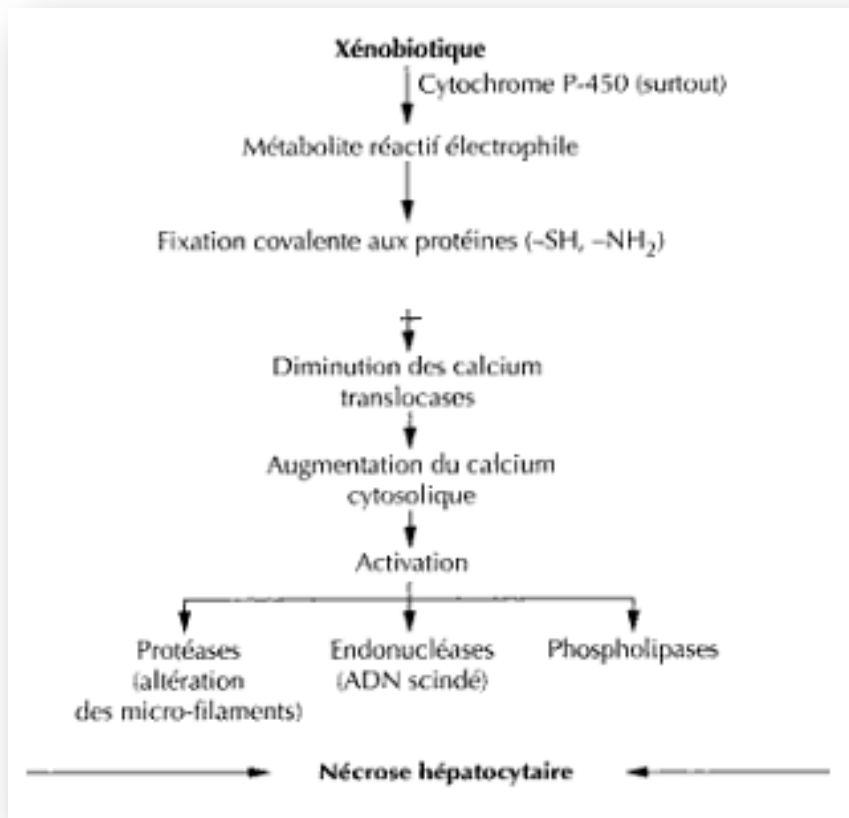


Figure.10 : Perturbation de l'homéostasie calcique.

Exemple : la mucoviscidose est une maladie génétique récessive caractérisée par un transport anormal d'ions chlorures, de nombreuses études ont mis en évidence le coule est une perturbation de l'homéostasie calcique.

3.4.3. Dysfonctionnement mitochondriale :

Le mécanisme d'inhibition de la B-oxydation mitochondriale des acides gras par l'acide valproïque (vpa), qui présente une structure d'acide gras à chaîne moyenne un premier mécanisme est la formation d'un dérivé VPA-COA au sein de la mitochondrie, inhibe la CPT1 (carnitine palmatoyl-transférase 1) et démunie les stocks intra-mitochondriaux de coenzyme A (COA), un cofacteur indispensable à l'oxydation des acides gras endogènes. Un deuxième mécanisme implique la formation du Δ^4 .VPA (métabolite présente une liaison entre les carbones 4 et 5) par l'intermédiaire de cytochrome p 450 (CYP), le Δ^4 .VPA pénètre secondairement dans la mitochondrie et génère de Δ^2 , Δ^4 .VPA-COA, métabolite réactif qui inactive des enzymes impliqués dans la β -oxydation. (**Fig. 11**).

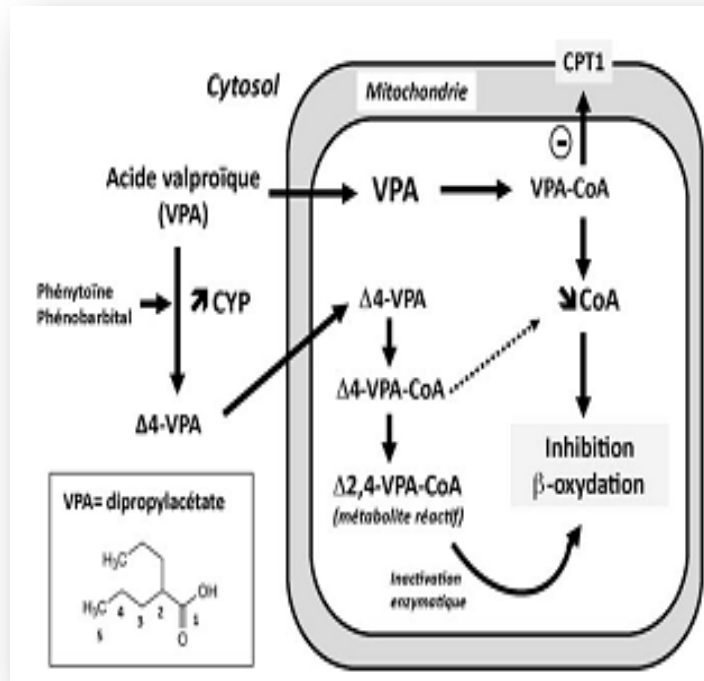


Figure.11 : Mécanisme d'inhibition de la β -oxydation mitochondriale des acides gras par **VPA**.

3.4.4. Prolifération des peroxysomes :

Les peroxysomes sont des organites cytoplasmiques possédant un système primitif de transport d'électrons qui utilise l' O_2 pour oxyder quelques substrats préférentiellement des acides gras (β -oxydation) et qui produit de l' H_2O_2 (stress oxydatif des peroxysomes et des cellules).

3.4.5. Inhibition de la synthèse protéique :

L'intoxication par les champignons « amanites » provoque une nécrose hépatique sévère, liée à l'inhibition de la synthèse protéique. Exemples : Les anatoxines surtout (L' α -Amanitine), les phallotoxines et les fibrotoxines.

3.4.6. Interférence avec synthèse / transport de la bile :

Par différents mécanismes :

- Formation de complexes insolubles entre le produit chimique et les acides biliaires (chlorpromazine) ou la bilirubine (sels de manganèse)
- Perturbation de la fluidité des membranes, et l'influence sur la captation sinusoidale (stéroïdes contraceptifs).

3.4.7. Perturbation de la synthèse de l'hème :

Hexachlorobenzène interfère avec la synthèse des porphyrines hépatiques par inhibition de la coproporphyrinogène oxydase et l'uroporphyrinogène décarboxylase (Fig.12), ce qui engendre une coproporphyrinurie secondaire pouvant évoluer vers l'uroporphyrinurie et la porphyrie cutanée tardive.



Figure.12 : Perturbe l'action de la synthèse de l'hème.

3.4.8. Liaison covalente à l'ADN :

L'Aflatoxine B1 le plus puissant cancérigène hépatique est une mycotoxine agissant comme un agent alkylant responsable d'une mutation somatique par formation d'un dérivé d'ADN (intervient au niveau d'initiation, promotion et les étapes du développement tumoral).

Tableau .1 : La toxicité cellulaire.

Organite	Fonction	Effet	Exemples de toxiques
Membrane plasmique	Absorption, sécrétion	Fuite d'enzymes intracellulaires	Phalloïdine
Noyau	Contrôle du fonctionnement cellulaire	Mutation, néoplasme	Aflatoxine, béryllium, diméthyl-nitrosamine
Mitochondries	Respiration cellulaire	Gonflement	Tétrachlorure de carbone, diméthyl-nitrosamine, éthionine, phosphore
Lysosomes	Autophagie, stockage	Accumulation	Béryllium, tétrachlorure de carbone, éthionine, phosphore
Réticulum endoplasmique	Synthèse des protéines, métabolisme des toxiques	Dégranulation, prolifération	Extraits bactériens : BCG,..etc.
Canalicules biliaires	Sécrétion biliaire	Dilatation	MDA

3.5. Toxicité organique :

La toxicité au foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation de gras dans le foie.

En effet, toutes les cellules du foie peuvent être atteintes. (Fig.13).

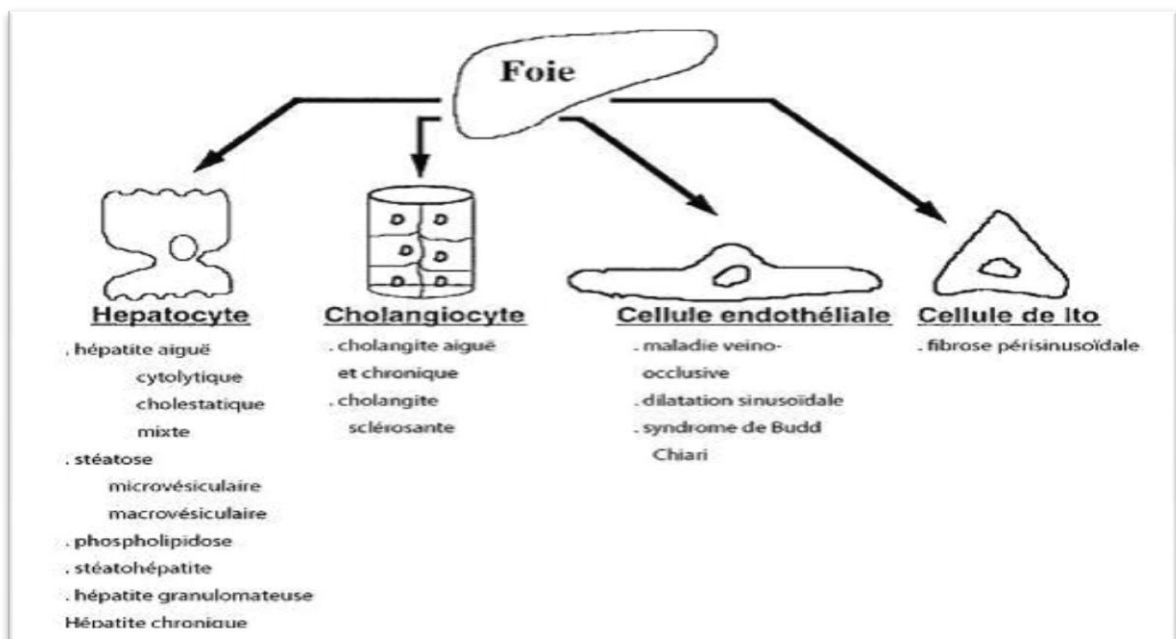


Figure.13: Différents types d'hépatotoxicité selon les cellules atteintes. (92).

3.5.1. Les lésions hépatiques :

3.5.1.1. Stéatose :

La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, se traduisant le plus souvent par de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie. Un foie stéatosé contient plus de 50% de lipides (110).

La stéatose peut se manifester aussi par surcharge en phospholipides. C'est une manifestation courante d'hépatotoxicité commune à certains toxiques aigus. Le plus souvent réversible, parfois mortelle.

➤ Mécanisme :

L'accumulation des lipides est due à l'altération de la synthèse des lipoprotéines qui peut être perturbée de diverses façons:

- Interférence avec la synthèse de la partie protéique.
- Altération de la conjugaison de TG avec la lipoprotéine
- Interférence avec le transfert de VLDL à travers les membranes de cellules
- Diminution de la synthèse des phospholipides.
- Altération de la beta oxydation.
- Déficit en énergie nécessaire pour la synthèse de lipides et de protéines.

Tableau.2 : Quelque agent toxique et leur métabolisme causée la stéatose.

	Ethanol	CCI 4	éthionine	Hypoxi e	Déficit en choline ou en acide orotique
mécanis mes	<ul style="list-style-type: none"> · ↑ de la production d'AGL · ↑ de la conversion des AG en TG. · ↓ de l'oxydation des AG en acétyl Co.A 	<ul style="list-style-type: none"> · ↓ de la synthèse des apoprotéines. · ↓ de la conjugaison des TG avec les apoprotéines 	<ul style="list-style-type: none"> · ↓ de la synthèse des apoprotéines. · perte de K⁺ par les hépatocytes, interférence avec le transport des V.L.D.L. à travers la membrane cellulaire. 	<ul style="list-style-type: none"> · ↓ de l'oxydation des AG en acétyl Co.A. 	<ul style="list-style-type: none"> · inhibition de la synthèse de phospholipides, constituants essentiels des V.L.D.L.

L'éthionine, le phosphore ou la tétracycline sont à l'origine d'intoxications aiguës ; l'éthanol et le méthotrexate peuvent provoquer des lésions aiguës ou chroniques.

3.5.1.2. Cholestase

C'est la diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire (défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin). Elle détermine des hépatites aiguës cholestasiques avec : augmentation de la bilirubine et des acides biliaires sériques et apparition d'ictère.

3.5.1.2.1. Extra hépatiques (stase biliaire):

L'inflammation ou des colmatages du cholédoque est soit par rétention sels biliaires et l'accumulation de bilirubine ou se forme d'un Ictère.

3.5.1.2.2. Intra hépatiques: (hépatocellulaire) :

Changements de la perméabilité membranaires des hépatocytes ou des canalicules biliaires (Perturbation de la formation de la bile).

Le mécanisme le plus important mis en jeu est une réduction de l'activité d'excrétion biliaire de la membrane canaliculaire. (Fig. 14).

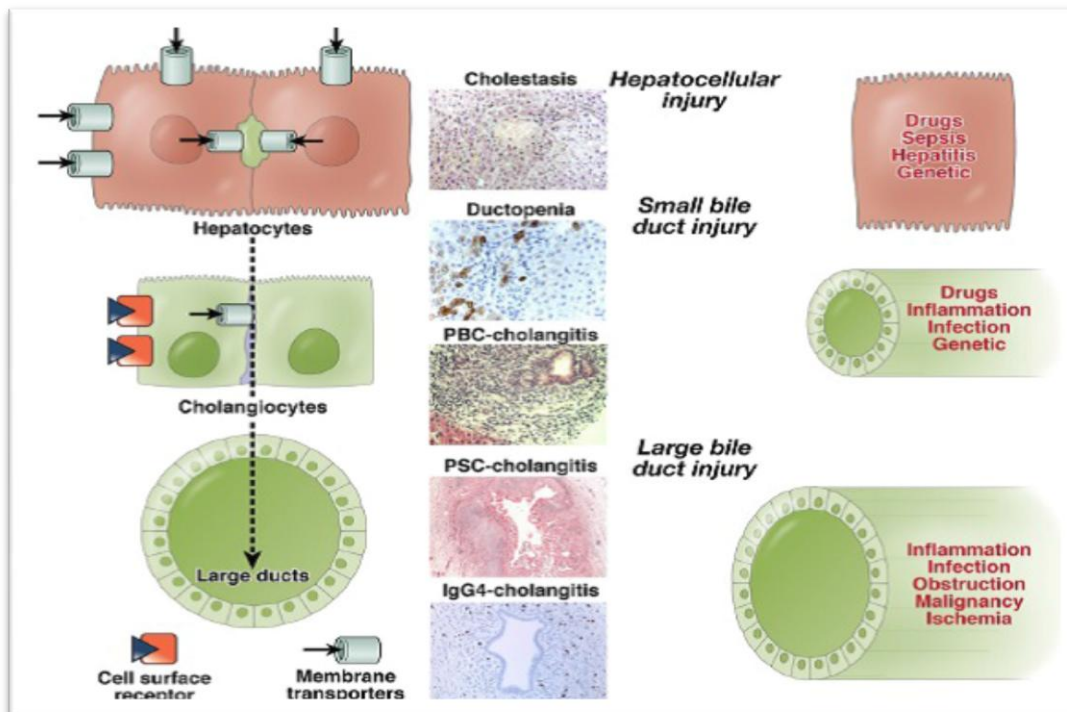
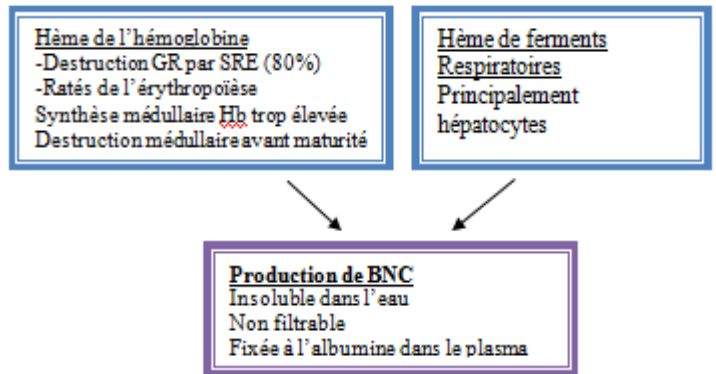


Figure.14 : Le mécanisme de cholestase.

Conséquences :

- accumulation de la bile dans les hépatocytes et les canaux biliaires : qui seront dilatés.
- réaction inflammatoire dans les espaces portes.
- si atteinte prolongée on aura une fibrose porte provoquant ainsi une cirrhose biliaire.



Exemple de la pathologie :

L'ictère est l'un des signes rencontrés lors d'un mauvais fonctionnement du foie. C'est une coloration jaune de la peau et blanc de l'œil, des conjonctives et d'autres tissus, due à l'augmentation des concentrations de bilirubine dans le sang.

L'ictère s'accompagne le plus souvent d'urines très foncées et de selles plus claires. Autrefois, on disait « la jaunisse ».

Les causes sont multiples : Les troubles du métabolisme de la bilirubine ; Les cholestases et La lithiase de la voie biliaire...etc. (57).

Mécanisme

Taux de bilirubine : normal : $< 17 \mu\text{mol/l}$ donc $< 10 \text{mg/l}$ (BNC et BC 5 mg/l)

Sub-ictère : $17 \text{ à } 34 \mu\text{mol/l}$

Ictère $> 34 \mu\text{mol/l}$

Devant un ictère, il faut toujours connaître les valeurs réelles de la BC et de la BNC pour en préciser le mécanisme.

Métabolisme de la bilirubine

Il ya 3 étapes :

- 1-Production de BNC (bilirubine non conjuguée)
- 2-Conjugaison de la BNC : BC (bilirubine conjuguée)
- 3-Excrétion de la BC

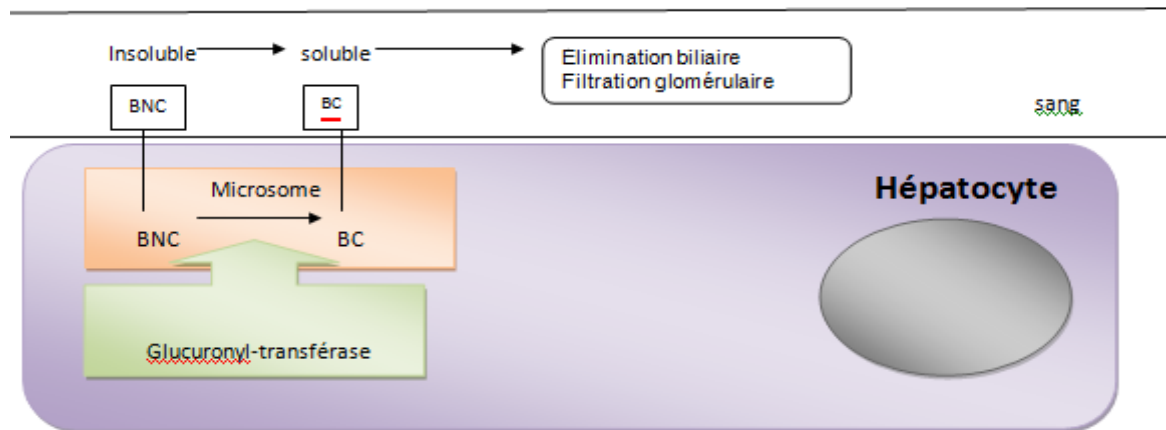


Figure.15 : Production et conjugaison de BNC et Excrétion de la BC.

Excrétion de la BC est dans les voies biliaires et l'intestin transformée en stercobiline (coloration marron des selles) et urobiline

- absorbée au niveau de l'intestin et éliminée dans les urines (coloration jaune)
- une partie revient dans le foie : cycle entéro-hépatique

3.5.1.3. La cirrhose

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques (des causes diverses peuvent être d'origine virale, alcoolique, toxique, auto-immunes, métaboliques, les maladies des voies biliaires ou ischémiques) du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves : hypertension portale, à l'origine d'hémorragie par rupture de varices oesogastriques et d'encéphalopathie hépatique, syndrome hépatorénal et carcinome hépatocellulaire.

Exemple : la plante germandrée petit-chêne provoque une évolution cirrohépatique. (42).

Mécanisme :

Développement d'une quantité exagérée de tissu fibreux aboutissant à la fibrose (dépôt accru de collagène). Régénération anarchique des hépatocytes restants aboutissant à la constitution

de nodules de régénération (fibrose qui empêche la reconstitution de lobules normaux) ayant perdu les connexions vasculaires et biliaires.

Conséquence :

- la fibrose entraîne une stase dans le système porte et une augmentation de la pression dans ce dernier (hypertension portale). Cette dernière induit la formation de dérivations que constituent la circulation veineuse collatérale abdominale et les varices œsophagiennes.
- La destruction des cellules hépatiques entraîne une diminution des différentes fonctions de cet organe se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire.

Signes biologiques

On constate une diminution du taux de prothrombine (par diminution de certains facteurs de coagulation, notamment le facteur V), une hypo-albuminémie, éventuellement une augmentation modérée des transaminases ainsi que des signes de cholestase (augmentation des phosphatases alcalines et des γ -GT, parfois de la bilirubine conjuguée). (23).

3.5.1.4. Tumeurs :

3.5.1.4.1. Tumeurs hépatiques bénigne :

L'angiome, également appelé hémangiome, est une tumeur bénigne (non cancéreuse) des cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins.

L'adénome solitaire du foie est une tumeur bénigne rare du foie survient généralement chez femmes entre 20 et 40 ans, elle est due à un traitement contraceptif fortement dosé en oestrogènes l'hyperplasie nodulaire focale, elle est peut être associée à des adénomes mais ne se complique jamais.

3.5.1.4.2. Tumeurs malignes :

Il ya : Hépatocarcinome (androgènes anabolisants) et Angiosarcome (chlorure de vinyl).

Tableau .3 : Comparaison entre la Hépatocarcinome et Angiosarcome.

	Hépatocarcinome	Angiosarcome
lésion	prolifération d'hépatocytes anormaux (perdant leurs fonctions de base)	-des tumeurs d'origine endothéliale extrêmement rares
toxique	Aflatoxine B1 -DDT (B2) - Nitrosamines - Androgène anabolisants	-Chlorure de vinyle - Dioxyde de thorium

3.5.1.5. Cancers :

3.5.1.5.1. Cancers primitifs du foie :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif majoritaire du foie est due soit à une prolifération maligne d'hépatocytes, soit à une à résistance à l'apoptose soit aux deux à la fois. (137).

3.5.1.5.2. Cancers secondaires :

Les cancers secondaires, à la différence des cancers primitifs, sont des métastases secondaires hépatiques proviennent de carcinome tel que le carcinome du colon, des branches, et de la prostate. Mais également ils peuvent apparaître suite à des cancers endocrine (107).

3.5.1.6.Nécrose :

La nécrose (mode de mort cellulaire régulée) est un processus dégénératif qui intervient dans des cellules ayant subi des dommages physiques, chimiques ou osmotiques. La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, elle peut être focale (Centro lobulaire-médiane, ou périphérique) ou généralisée : c'est la plupart du temps une lésion aigue (mort cellulaire ou tissulaire) (58).

B-Monographie

1. Plantes à alcaloïdes pyrrolizidiniques :

1.1. Relation structure- activité des alcaloïdes pyrrolizidiniques(AP) :

1.1.1 Généralités :

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) sont des composés hétérocycliques et la plupart d'entre eux sont dérivés de quatre bases de nécine: la rétronécine, l'héliotridine, l'otonécine et la platynécine; les AP du type platynécine sont considérés non-toxiques. La rétronécine et l'héliotridine sont des diastéréomères en position C7. Plus de 350 structures d'amines tertiaires d'AP différentes sont connues. (Fig. 16).

La plupart des AP naturellement présents dans les végétaux sont des nécines estérifiées ou des alcaloïdes N-oxydes (à l'exception des alcaloïdes du type otonécine), alors que les AP non estérifiés sont moins fréquemment présents dans les végétaux (comme dans *Crotalaria medicaginea* et *Crotalaria aridicola* australiens, dont le nom courant est inconnu.). Les esters peuvent se répartir en monoesters, diesters non-macrocycliques et diesters macrocycliques d'une base de nécine.

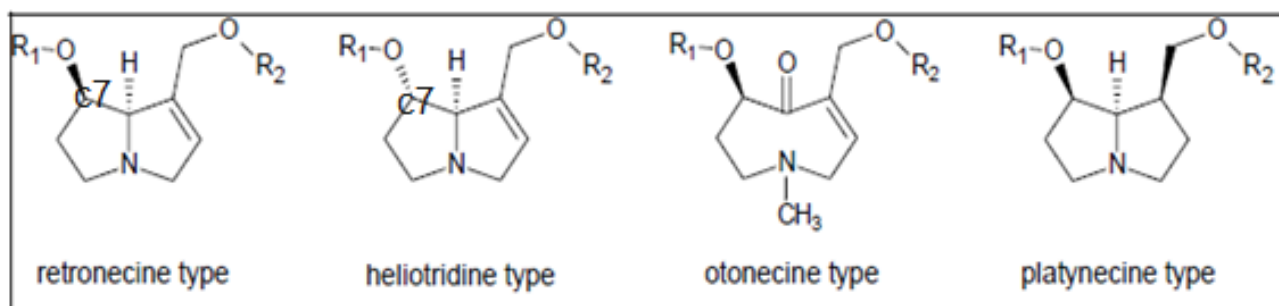


Figure 16 : Structure de base présente dans les alcaloïdes de pyrrolizidine. (67).

1.1.2. Mécanisme d'action :

Tous les alcaloïdes pyrrolizidiniques n'ont pas la même toxicité. En règle générale, les monoesters sont moins toxiques que les diesters acycliques, eux-mêmes moins toxiques que les diesters macrocycliques. (30).

L'hépatotoxicité de ces alcaloïdes présents dans plus de 350 espèces végétales est connue depuis plus de 40 ans. Les principaux genres incriminés sont *Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria* et plus récemment avec *Symphytum officinale* (consoude). (91).

Pour être toxique, l'alcaloïde doit être déshydrogéné en 1,2 et au moins estérifié. Les vrais responsables de la toxicité sont les pyrroles résultants de l'oxydation des pyrrolizidines

au niveau des microsomes hépatiques. Les structures pyrroliques se comportent comme agents alkylants vis-à-vis des macromolécules nucléiques et protéiques. Sous certaines conditions, les N-oxydes peuvent être réduits et, ainsi, conduire à des pyrrolizidines toxiques. **(Fig.17).**

La nécrose des cellules endothéliales des veines centrolobulaires conduit à l'infiltration et à l'œdème de leurs parois. Il en résulte une hypertension portale et, secondairement, une fibrose : c'est la maladie veino-occlusive. **(30).**

Pour ce qui est de la toxicité chronique, l'IPCS (OMS, 1988) a conclu que « la mégalocytose, présence d'hépatocytes gonflés contenant de gros noyaux hyperchromatiques, est un trait caractéristique d'hépatotoxicité chronique induite par les alcaloïdes de pyrrolizidine chez les animaux de laboratoire ». Les hépatocytes gonflés sont produits sous l'action antimittotique puissante des métabolites pyrrole des alcaloïdes de pyrrolizidine.

Ce changement n'a pas été observé sur le foie humain, bien que les cellules hépatiques du fœtus humain sous culture in vitro grossissent quand elles sont exposées aux AP, indiquant une susceptibilité à l'effet antimittotique des alcaloïdes.

L'organe cible dans la toxicité des AP à la fois chez les animaux de laboratoire et chez les humains est le foie. Chez les animaux, la toxicité se manifeste en tant qu'activité antimittotique entraînant une fibrose importante, la régénération nodulaire, le parenchyme et le cancer, alors que chez les humains les principaux effets sont les lésions hépatocellulaires, la cirrhose et la maladie veino-occlusive.

Les données disponibles sur les cas de maladie veino-occlusive chez les humains indiquent qu'un niveau sans effet nocif observé (NOEL) provisoire de 10 µg/kg p.c./jour peut être établi. Quand un facteur d'incertitude de 10 est appliqué à ce NOEL pour tenir compte de la variabilité humaine, la dose journalière tolérable provisoire (DJTP) pour les AP chez les humains est de 1 µg/kg p.c./jour sur la base de la maladie veino-occlusive du foie en tant que principal effet toxicologique de l'exposition chronique. **(15).**

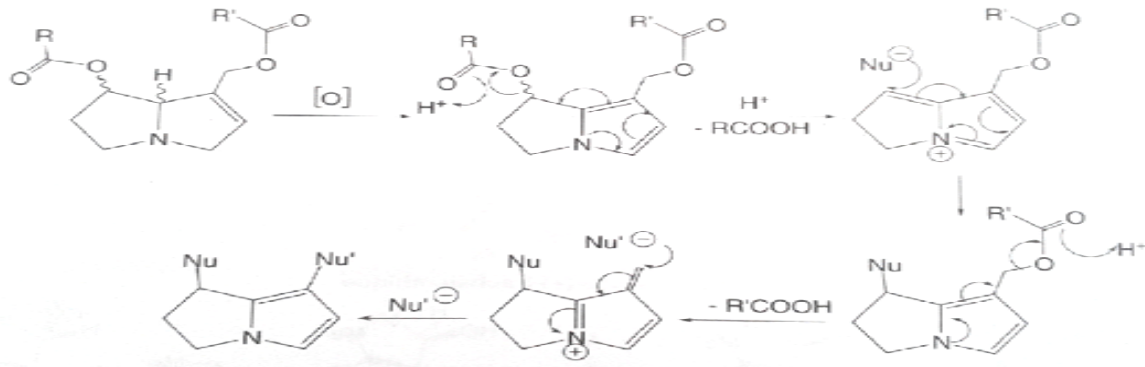


Figure 17 : Mécanisme d'oxydation des alcaloïdes pyrrolizidiniques .

1.2. Exemples de plantes à alcaloïdes pyrrolizidiniques :

1.2.1 La bourrache :

- Nom français : bourrache ou langue de bœuf.
- Nom scientifique : *Borago officinalis* L.
- Nom vernaculaire : abu'araq (أبو عرق), harcha (حرشة), lessan ethour (لسان الثور), bou chenla (بو شنلى), boukaltem (بو كلتم), ach'naf (الشفاف).
- Famille : Boraginacées



a. Descriptif botanique :

a.1) Description : c'est une plante herbacée annuelle de 15 à 17 cm de hauteur, hérissée de poils rudes sur tous ses organes. Elle est odorante et elle a une saveur amère. La tige est très rameuse épaisse et de section arrondie, elle est striée longitudinalement à sa surface, cette surface est hérissée de poil dits « rudes », elle est aussi creuse et très mucilagineuse. Les feuilles sont alternes et font de 10 à 20 cm de long, leur limbe est ondulé sur les bords, de couleur verte sur la surface supérieure et blanchâtre sur la surface inférieure.

L'inflorescence est terminale, longuement pédonculée en panicule très lâche ou cyme unilatéral scorpoïde. La fleur est régulière longuement pédonculée, son odeur est faible et sa saveur est un peu mucilagineuse, le fruit est un tetrakène composé de 4 akènes qui se séparent à maturité. La récolte des fleurs et de sommité fleurie s'effectue en Algérie durant le printemps et l'été (132, 06).

Elle serait originaire de l'Asie mineure (Turquie actuellement), son aire de répartition est ouest-méditerranéenne, elle est présente dans nombreux pays ou elle est spontanée, dans les pays du Maghreb Algérie, Tunisie et Maroc, dans certains pays de Proche-Orient et de l'Asie mineure notamment en Egypte et Turquie et aussi des pays de l'Europe méridionale et centrale. **(06)**.

a.2) Usages : la plante et en particulier sa fleur contient : Un mucilage neutre et hydrosoluble en glucose, en galactose et arabinose, c'est un nutriment intéressant qui explique les usages alimentaires de la plante et qui se trouve spécialement au niveau des tiges et des feuilles, des anthocyanosides pigments présents au niveau de la fleur qui lui donnent sa coloration bleue, des alcaloïdes pyrrolizidiniques présents dans toute la plante mais en faible teneur 2 à 8%, de l'allantoïne, principe actif aux propriétés cicatrisantes aujourd'hui reconnues.

En outre, la plante contient des prostaglandines, des flavonoïdes, des acides gras insaturés (au niveau de la graine) et des matières minérales, notamment des sels de potassium. **(73, 29)**.

La plante est émolliente; expectorante; diaphorétique; diurétique éliminant les chlorures; dépurative; sudorifique; laxative et adoucissante. La partie aérienne stimule les fonctions de reins, des bronches, de la peau; en plus de son action en cas d'états fébriles, de constipation, d'entérocologie et d'affections pulmonaires (rhumes, bronchites). **(159)**.

Elle soigne les douleurs prémenstruelles, les rhumatismes et l'eczéma. Son huile a un très bon effet sur les peaux sèches et dévitalisées. Elle dégage aussi les artères et les veines des dépôts lipidiques. La plante possède aussi un pouvoir antigonadotrope c'est-à-dire utilisé comme moyen anticonceptionnel.

Les racines sont utilisées pour réduire les foulures et les inflammations, et elles ont un rôle réparateur qui peut être lié à l'éventuel effet émollissant, antioedémateux et/ou anti inflammatoire. **(30)**.

En Algérie les jeunes feuilles de bourrache sont employées dans l'alimentation pour préparer les potages, tandis que les fleurs mondées étaient employées en usage interne comme sudorifique et externe comme pectoral et émollissant **(06)**.

Elle est aussi employée dans les cas de refroidissement, de fluxion de poitrine, et toutes les fois où il est utile de provoquer la sueur. **(08)**.

b. Clinique :

b.1) Partie et préparation toxique : Toute la plante contient le principe toxique, en particulier les fleurs. Toutes les préparations administrées par voie orale peuvent provoquer une importante toxicité.

b.2) Toxicité : Les parties aériennes renferment de petites quantités de pyrrolizidines qui se sont avérées toxiques pour le foie au cours d'essais effectués sur des animaux. Heureusement, l'hépatotoxicité de ces alcaloïdes n'apparaît qu'en cas d'usage interne et prolongé de la plante ou de n'importe laquelle de ses parties, si l'absorption de ces alcaloïdes conduit à une mort rapide accompagnée de graves lésions sur tous les organes vitaux, l'intoxication chronique évolue longtemps, à l'autopsie le foie révèle une nécrose hémorragique importante avec envahissement de la totalité de l'organe par des mégaloctes .(27).

La *Borago officinalis* peut provoquer aussi une hépatite aiguë (91).

En raison du caractère carcinogène de ces alcaloïdes l'utilisation prolongée de Bourrache est susceptible d'induire des tumeurs de type hépatocarcinome provoquées par la dégénérescence des tissus hépatiques à long terme. (27).

1.2.2. L'héliotrope :

- Nom français : héliotrope
- Nom scientifique : *Heliotropium europaeum*
- Nom vernaculaire : meddeb (المداب), daherer ech'chems (دهرار الشمس), shih el ouachem (صحيح الواشم).
- Famille : Boraginacées



a. Descriptif botanique :

a.1) Description : Plante annuelle et herbacée, mesurant jusqu'à 30 cm, grisâtre et couverte de poils dégageant au froissement une odeur peu agréable. Les feuilles sont alternes, poilues, ovales ou elliptiques, entières et à nervures secondaire, dirigées vers le sommet, un peu rudes au toucher, d'un vert blanchâtre sur les deux faces.

Les fleurs, de type V, sont groupées en cymes scorpioides, blanches ou bleues, à corolle pentalobée. Les fruits sont très petits et elliptiques, ils contiennent 4 carpelles durs, entourés par le calice persistant. C'est une plante méditerranéenne qui pousse aussi aux USA, au Canada et au Mexique. (30).

a.2) Usages : Toute la plante est utilisée en thérapeutique, en particulier les feuilles et les graines. Elle contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques, principalement l'héliotrine et la lassiocarpine.

La plante est utilisée comme dessicative, résolutive et détersive. Les graines et les feuilles sont employées en friction pour éliminer les verrues. (159).

b. Clinique :

Victoria et al (159) classent cette plante parmi les Boraginacées toxiques susceptibles de provoquer des troubles hépatiques, causes d'intoxications.

On distingue 2 modalités d'évolution clinique :

b.1) Hépatite aiguë : elle est rare, se manifeste après une exposition à court terme, les animaux utilisés en essais cliniques sont en hypothermie et présentent un ictère avec œdèmes et éventuellement hémoglobinurie. On note parfois de l'excitation ou de l'agressivité. La mort survient en 4 à 6 jours.

b.2) Hépatite subaigüe à chronique et maladies veino-occlusives: beaucoup plus fréquentes, elles se manifestent après une exposition prolongée et faible concentration par une diminution progressive de l'état général, un amaigrissement avec ictère, signes de gastro-entérite et éventuellement troubles nerveux (parésie, délire démentiel), (159; 153).

En outre, l'héliotrope provoque une nécrose et des hémorragies hépatiques (formes aiguës), une dégénérescence hépatique avec nécrose centrolobulaire, une prolifération des canaux biliaires, une fibrose hépatique et une cirrhose hypertrophique (formes chroniques). (27).

1.2.3. La consoude :

- Nom français : consoude ou consolide
- Nom scientifiques : *Symphytum officinale* L
- Nom vernaculaire : el'kheyatta (الخيطة)
- Famille : Boraginacées.



a. Descriptif Botanique :

a.1) Description : plante vivace à petites feuilles. Les fleurs sont « en clochettes », blanches ou mauves (1m de haut). Originaires d'Europe, mais poussent dans les régions tempérées d'Asie, d'Amérique du Nord et d'Australie. Elle prospère dans les endroits

humides. Elle est cultivée par semis au printemps, ou par bouturage des racines en automne. Les parties supérieures sont récoltées en été, et les racines en automne. **(75)**.

a.2) Usages : La racine et les parties aériennes (feuilles) contiennent de l'allantoïne (0.6 – 2%), le principe actif responsable de l'effet thérapeutique de plante. A côté de l'allantoïne, la plante contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques (0.02-0.07%) tel que lasiocarpine, lycopsamine, intermedine, symplandine, riddelline et symphytine, des acides phénoliques, des tanins (2.4%), du carotène (0.63%) et du mucilage (env 29%). **(53; 75)**.

La consoude agit efficacement sur les entorses, les contusions et les fractures. L'huile ainsi que la pommade de consoude sont efficaces contre l'acné, les furoncles, le psoriasis et la déshydratation de la peau. Cette plante était utilisée pour soigner les ulcères, les troubles intestinaux, les bronchites et les pleurésies. **(75)**.

En Algérie, elle était utilisée pour consolider les fractures et comme cicatrisante, d'où son nom *El'Kheyatta*.

b. Clinique :

b.1) Partie et préparation toxique : Toute préparation à administration orale à base de racines et de feuilles de la consoude présente un effet hépatotoxique. Les effets toxiques de cette plante ont été décrits au début des années 1980, depuis que certains de ses alcaloïdes pyrrolizidiniques ont été identifiés. **(159;121)**.

b.2) Toxicité : On ne connaît aucun cas de toxicité aiguë (au sens d'immédiate) lié à l'ingestion de consoude en dehors des intoxications dues à une erreur d'identification qui sont examinées par ailleurs. Les pathologies hépatiques diagnostiquées sont en effet toujours la résultante d'une utilisation prolongée et massive de produits à bases de consoude. **(28)**.

La racine et les feuilles de la consoude provoquent, quand elles sont administrées par voie orale sur une longue durée à des rats, l'apparition de tumeurs au niveau du foie chez près de la moitié des animaux. Chez l'homme, plusieurs cas de syndromes veino-occlusifs attribués à la consommation régulière et prolongée (plusieurs mois) de capsules ou d'infusions de consoude ont été publiés ; dans l'un des cas, le patient est décédé. **(159)**.

Dans tous les cas décrits, la distension abdominale est le signe principal de l'intoxication. La biopsie hépatique met en évidence le rétrécissement des petites veines hépatiques centro-lobulaires caractéristiques du syndrome veino-occlusif. L'obstacle ainsi opposé à la vascularisation efférente du foie provoque une congestion hépatique entraînant une nécrose et l'évolution vers une fibrose et une cirrhose. Biochimiquement, on observe,

entre autres, une augmentation de la bilirubinémie et du taux des transaminases (ASAT).
(121).

1.2.4. La vipérine :

- Nom français : Vipérine, herbe aux vipères.
- Nom scientifique : *Echium vulgare*.
- Nom vernaculaire : H'chichet l'afâa (حشيشة الأفعى).
- Famille : Boraginacées



a. Descriptif botanique :

a.1) Description : Originare d'Europe, la vipérine pousse sur les terres non cultivées, les bas-côtés des routes, dans les zones côtières et à basse altitude. On cueille ses capitules à la fin de l'été. C'est une plante vivace très velue, à feuilles étroites et épineuses. (73).

Les racines sont épaisses de couleur noirâtre, la tige est velue, tachetée de points noirs, et peut atteindre jusqu'à un mètre de hauteur. Les fleurs sont bleues, roses, ou rarement blanches. (159).

a.2) Usages : On présente les sommités fleuries pour les affections respiratoires, car son mucilage atténue les toux sèches et facilite l'expectoration. Elle a démontré son efficacité dans le traitement des maladies de la peau. Les aikannines qu'elle contient seraient antimicrobiennes et l'allantoïne contribue à la cicatrisation des plaies. Appliquée en cataplasme ou en pansement, c'est un baume efficace contre les brûlures et les furoncles. (73). En Algérie elle est utilisée pour ces propriétés expectorantes, diurétiques et cicatrisantes. (159).

b. Clinique :

Comme toute plante à alcaloïdes pyrrolizidiniques, la vipérine peut provoquer des atteintes hépatiques sévères dont la plus importante est la maladie veino-occlusive (91).

1.2.5. Le tussilage :

- Nom français : Tussilage.
- Nom scientifique : *Tussilago farfara*.
- Nom vernaculaire : T'asselaj (تاسلاج).
- Famille : Astéracées.



a. Descriptif botanique :

a.1) Description: Espèce vivace pionnière. Ses feuilles, recouvertes d'un feutrage blanc, apparaissent après la floraison. Les inflorescences sont des capitules jaunes solitaires se développant sur des hampes velues et écaillées. **(72)**. Ces capitules sont isolés au sommet d'un pédoncule brunâtre couvert d'écaillés blanchâtres et apparaissent au printemps avant les feuilles. Ces dernières, disposées en rosette au ras du sol, de couleur vert sombre au-dessus, blanchâtre au-dessous, présentent des lobes acuminés et persistent durant toute la bonne saison. **(158)**.

Le tussilage croît sur des sols dénudés, surtout argileux, limoneux ou marneux, dans les cultures, sur les talus, les déblais, les falaises marneuses, les bords des chemins, en lisière des bois et dans les friches. Originaire d'Europe et d'Asie septentrionale, acclimaté en Amérique du Nord. On récolte les fleurs à la fin de l'hiver et les feuilles en été.

a.2) Usages : ce sont les feuilles et les fleurs qui sont utilisées par les médecines traditionnelles. Elles renferment des Flavonoïdes, environ 8% de mucilage (composé de polysaccharides), 10% de tanins, alcaloïdes pyrrolizidiniques, vitamine C et zinc.

Depuis des millénaires, le tussilage est utilisé comme antitussif et expectorant. Au 1^{er} siècle après J.-C., il était prescrit contre la toux sèche et « à ceux qui ne peuvent pas respirer sans se tenir debout ». **(75)**.

Les médecines orientales l'utilisent pour traiter asthme, bronchites et autres affections respiratoires. Certains voient dans l'action qu'ils constatent sur la toux la simple conséquence de l'effet calmant du mucilage sur les muqueuses irrités du larynx. **(159)**.

La plante est reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoires, adoucissantes, émoullientes et expectorantes. La teinture de feuilles est utilisée en voie externe pour guérir les abcès, les brûlures, les entorses, les kystes et pour se débarrasser des pellicules. En usage interne, le tussilage combat la diarrhée. Ses racines ont servi à préparer des bonbons contre la toux. La décoction des feuilles peut diminuer la transpiration excessive. **(72)**.

b. Clinique :

b.1) Partie et préparation toxique : la toxicité de cette plante est associée à l'administration d'infusions ou de tisanes à base de feuilles et/ou de fleurs de tussilage.

b.2) Toxicité : en 1987, un cas de maladie veino-occlusive a été décrit chez un nouveau né de 5 jours. L'enfant est décédé et la biopsie a confirmé le diagnostic. Pendant toute la durée de la grossesse, la mère avait eu recours à une infusion journalière d'un

mélange pour tisane antitussive. La responsabilité de l'intoxication a été attribuée au tussilage qui entraine pour 9% dans la formule de la composition.

Quelques années plus tard, le tussilage a été impliqué dans un épisode de maladie veino occlusive diagnostiqué chez un enfant de 18 mois qui consommait régulièrement depuis 15 mois une infusion de menthe et de tussilage. (28).

1.2.6. La *Senecio vulgaris* :

- Nom scientifique : *Senecio vulgaris*
- Nom latin : Sénéçon
- Nom arabe : نبات شيخة
- Famille : Asteraceae



a. Descriptif botanique :

a.1 Description : Le séneçon commun est une plante annuelle, très variable, à tige dressée, rameuse, mesurant de 10 à 50 cm de haut.

Les feuilles sont pennatifides à lobes irréguliers, étalés, anguleux, dentés. Les feuilles inférieures sont atténuées en pétiole et les caulinaires, embrassâtes et auriculées.

Les capitules sont groupés en corymbes denses. Chaque capitule se caractérise notamment par l'absence de ligules et un calicule de 8-10 bractées à pointes noires. Les fleurs sont jaunes et toutes tubulées. La plante peut fleurir presque toute l'année, en toutes saisons. Jusqu'à trois générations peuvent se succéder sur une seule année. Le fruit est un akène pubescent, à aigrette à soies blanches.

Le séneçon commun se rencontre dans les terres cultivées et les lieux rudéralisés (décombres, bords des routes...). C'est une plante considérée par les jardiniers comme une "Mauvaise herbe". Il apprécie les sols riches, en azote et en minéraux. Espèce pionnière, le séneçon commun supporte mal la concurrence d'autres plantes.

Il est très commun en Europe, en Asie tempérée et dans l'Afrique du Nord. L'espèce est naturalisée en Amérique du Nord et ponctuellement sur le reste du globe.

Le séneçon commun est toxique pour la plupart des mammifères.

a.2 usage : traditionnellement présentée, sans preuve pharmacologique, comme susceptible d'améliorer la circulation veineuse (30).

En Haute-Provence, c'est une plante considérée comme antitraumatique (pour les contusions) et résolutive (cataplasme) de la médecine populaire(133).

Le séneçon commun fut une plante médicinale mais en raison de sa toxicité hépatique, il a été transféré(115).

Par l'arrêté du 25 août 1997 de la liste A à la liste B (plantes dont le rapport bénéfiques/risques est négatif).

Le séneçon commun était connu dans l'Antiquité gréco-latine sous le nom d'*Érigeron*.

Le botaniste grec des IV^e et III^e siècles av. J.-C., Théophraste remarque que l'*Érigeron* fleurit presque toute l'année et que c'est une plante potagère peu estimée.

Le médecin grec du I^{er} siècle, Dioscoride, lui consacre une notice dans laquelle il signale ses propriétés anti-inflammatoires :

...les fleurs sont jaunes, s'ouvrent rapidement et se transforment en aigrette. La raison pour laquelle on l'appelle *Erigeron* vient du fait que les fleurs deviennent blanches dès le printemps [comme les cheveux d'un vieillard]. La racine n'est d'aucun usage. Elle pousse sur les vieux murs, aux alentours des villes. Les fleurs et les feuilles sont rafraîchissantes. Les feuilles appliquées seules ou avec un peu de vin, calment les inflammations des pierres [reins] et du périnée.

Sur le plan étymologique, *Érigeron* s'analyse en grec en *êri* "précoce" et *geron* "vieillard". Séneçon ou *Senecio* "sénéscence" ou "vieillard" comme pour "Érigeron" c'est l'allusion aux aigrettes blanches des fruits. *Vulgaris* signifie "commun".

Le naturaliste romain du I^{er} siècle, Pline, relate certaines pratiques magiques de son époque. La plante était supposée "capable de se charger des maux qu'elle était censée guérir et de les déposer dans la terre si on l'y replantait. Cette croyance explique sans doute le singulier mode d'emploi de l'Érigeron (*Senecio vulgaris* L.) pour dissiper les douleurs dentaires. Selon Pline (66).

On arrache l'Érigeron et on touche trois fois la dent en crachant à chaque fois et si on remet la plante au même endroit de manière qu'elle reprenne, cette dent, dit-on, ne fera plus souffrir.

b. clinique :

Toxicité : Les senecons renferment des substances hépatotoxiques : les alcaloïdes pyrrolizidiniques. L'ingestion régulière de ce toxique engendre des lésions, essentiellement hépatiques, qui sont irréversibles et souvent mortelles.

De nombreux signes cliniques peuvent être observés lors de l'intoxication mais aucun d'entre eux n'est pathognomonique. Il convient en particulier de retenir que les signes cliniques

Apparaissent le plus souvent après une longue phase clinique silencieuse. En effet, les intoxications chroniques, qui sont de loin les plus fréquentes, entraînent des signes cliniques
Seulement plusieurs mois après l'ingestion, lorsque l'animale n'est souvent plus en contact avec la plante (136).

Le foie est le principal organe cible, les signes cliniques étant ceux d'une insuffisance hépatique chronique ou, beaucoup plus rarement, d'une insuffisance hépatique aigüe. La léthargie et l'anorexie, associée à un amaigrissement chronique, constituent les signes les plus fréquemment rapportés. Les coliques récidivantes et l'ictère sont également largement observés (113).

Des signes de photosensibilisation sont rapportés en été (99). Enfin, des signes d'encephalose hépatique, toujours tardifs, apparaissent au stade terminal de l'évolution de la maladie (10, 46, 48, 62, 103, 104, 148).

Des signes plus anecdotiques, tels que des avortements et des baisses de la fertilité ont également été rapportés (52, 96). Le tableau 1 présente la fréquence des

Différents signes cliniques observés dans notre étude. La léthargie est le signe le plus fréquemment observé (présente chez 11/12 des sujets), viennent ensuite l'anorexie et l'ataxie, ceci est conforme à la littérature. L'existence d'un ictère n'a été constatée que chez un cheval et aucun n'a présenté de lésion de photosensibilisation.

1.2.7 Clous De Girofle :

-Nom scientifique : *Syzygium aromaticum*

-Nom latin : Clous De Girofle

-Nom arabe : القرنفل

-Famille : Myrtaceae



a. Descriptif botanique :

a.1. Description : L'arbre a une forme conique. D'une hauteur moyenne de 10 à 12 m, il peut atteindre jusqu'à 20 m de haut. Ses feuilles persistantes sont ovales et coriaces.

Les fleurs à quatre pétales blanc rosé sont caractérisées par leurs sépales rouges persistants. Avant l'épanouissement, les boutons floraux sont nommés « clous de girofle ». C'est à cette époque qu'on les récolte avant de les laisser sécher au soleil jusqu'à ce qu'ils prennent une teinte brun foncé.

Le giroflier est originaire de l'archipel des Moluques du Nord **(129)**.

En Europe, le clou de girofle apporté au IV^e siècle par les Arabes, devint à la mode au Moyen Âge. Dante Alighieri dans l'Enfer de la Divine Comédie le cite comme étant d'un usage réservé aux riches Siennois. Les Portugais arrivés dans l'archipel des Moluques en 1511 s'en assurèrent le monopole en brûlant les arbres situés hors de l'île de Ternate et ce monopole fut ensuite celui des Hollandais.

a.2. usage : Les propriétés antiseptiques et anesthésiques de ces boutons floraux sont reconnues depuis très longtemps et proposées dans les douleurs dentaires. Il entre dans la composition du khôl, primitivement onguent ophtalmique.

En cuisine, il est présent dans le pain d'épices, les biscuits en mélange avec la cannelle, le pot-au-feu, les marinades, la choucroute et il est indispensable à la plupart des currys. En Afrique du Nord, on l'utilise en infusion avec le thé.

Il sert de parfum d'ambiance sous forme de « pomme d'ambre » que l'on fabrique en piquant toute la surface d'une orange de clous de girofle.

La 2-heptanone est une cétone de formule ($C_7H_{14}O$) qui possède une odeur de clou de girofle, comme l'eugénol, qui est un phénol.

De nos jours, 95 % de la production mondiale de clous de girofle est utilisé pour la fabrication des kreteks, cigarettes indonésiennes. À Jakarta, les fabricants de cigarettes jouent sur les vertus antiseptiques du clou de girofle pour présenter leurs kreteks comme tout à fait anodines.

b .clinique :

b.1) partie et préparation toxique : les parties toxiques de la plante sont les boutons floraux.

b.2) Toxicité : L'huile essentielle de clou de girofle a une action hépatotoxique ou irritante pour la peau et les muqueuses si elle est administrée à forte dose et de manière prolongée. De ce fait, son utilisation sera plutôt réservée aux praticiens expérimentés.

L'eugénol (un extrait de clou de girofle) n'est que très faiblement toxique. Toutefois, en cas de surdosage, l'eugénol peut causer des atteintes plus ou moins graves du foie

(ex. : cirrhose du foie). Il entre ainsi dans la catégorie des substances hépatotoxiques **(89)**.

2. Plantes à essence de pennyroyal :

2.1. Relation structure – activité de l'essence de pennyroyal

2.1.1. Généralités :

La pulégone (5-méthyle -2- [1-méthyléthylidène] cyclohexanone) est une cétone mono-terpénique ; il s'agit de l'un des intermédiaires biosynthétiques de la chaîne réactionnelle qui conduit, chez la menthe poivrée et la menthe verte, du moins limonène au moins menthol.

Chez d'autres plantes, cet intermédiaire n'est que très partiellement réduit et, de ce fait, s'accumule jusqu'à représenter plus de 80% de l'huile essentielle. C'est le cas chez la menthe pouliot (*Mentha pulegium*) et chez *Hedeoma pulegioides*. Ces 2 espèces fournissant des huiles essentielles respectivement connues sous le nom d'essence de pennyroyal européenne et d'essence de pennyroyal américaine (28).

2.1.2. Mécanisme d'action :

L'expérimentation animale montre que la pulégone est le principal responsable de l'hépatotoxicité et des effets au niveau pulmonaire (400mg/kg, IP, souris). L'isomère étant, lui, 3 fois moins toxique. (63).

On sait aussi que la pulégone est oxydée au niveau hépatique par le cytochrome P-450 en menthofurane et en époxymenthofurane. Ce composé électrophile forme des adduits avec les protéines cellulaires. (28). (Fig. 18).

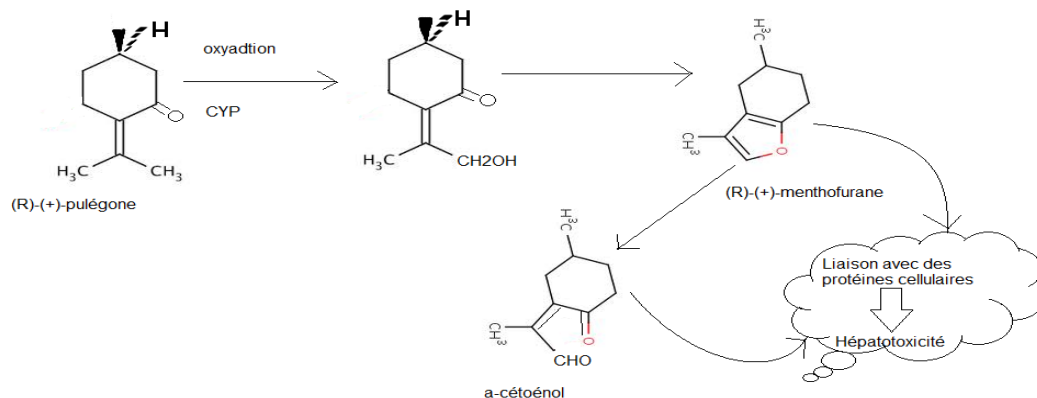


Figure 18 : Mécanisme d'oxydation de la pulégone

L'administration, chez la souris, d'inhibiteurs des mono oxygénases à CYP450 annule ou diminue fortement l'hépatotoxicité. On note par ailleurs que l'administration de la

pulégone induit, chez le rat, une diminution du CYP450 et une augmentation des transaminases. (28).

2.2. La Menthe Pouliot :

- Nom français : Menthe pouliot.
- Nom scientifique : *Mentha pulegium*.
- Nom vernaculaire : Flyou (فليو)
- Famille : Lamiacées.



a)- Descriptif botanique :

a.1. Description : plante vivace, herbacée et très odorante. Les principales caractéristiques de ces espèces sont : tiges quadrangulaires, rameuses, haute de 15 cm jusqu'à 40 cm, velue, grisâtre ou glabrescente, feuilles petites courtement pétiolées, oblongues, longues de 15 à 25 mm, crénelées sur les bords.

Les fleurs sont pédonculées, rosées ou lilacées, subbilabiée à 5 dents inégales, ciliées, les dents inférieures plus étroites, en verticilles nombreux, tous axillaires écartés, multiflores, très compacts. Le calice est velu, tubuleux à gorge fermée par des poils connivents, la corolle est non gibbeuse à la gorge, les carpelles sont ovoïdes et lisses. (29).

Originnaire d'Europe et d'Asie mineure, la menthe pouliot est répandue en Amérique. Elle pousse sur les sols humides. On la récolte après floraison. (75).

a.2. Usages :

On utilise toute la partie aérienne pour ses huiles essentielles. C'est un liquide rouge jaunâtre, d'odeur très forte, soluble dans l'alcool, composé de 75 à 80% de pulégone liquide incolore d'odeur aromatique, et de menthol, de limonène lévogyre, de dipentène. La menthe pouliot contient également des tanins, des matières cellulosiques et pectiques, du sucre ...etc. (119).

Cette plante était mentionnée pour la 1^{ère} fois dans des recueils médicaux chinois du VIII^e siècle. (75). C'est un excellent digestif. On a constaté ses bons effets dans les vomissements, les crampes d'estomac, les maux de tête et la toux. (159).

Elle fait baisser la fièvre, favorise la sécrétion des muqueuses et constitue un bon remède contre les infections respiratoires bénignes. Elle favorise l'apparition des règles. En

infusion, la menthe pouliot apaise les démangeaisons et les sensations de picotements, et les rhumatismes, dont la goutte, (75).

En Algérie, elle est utilisée comme stomachique, carminative, anti vomitive, anti spasmodique, tonique, béchique et insecticide, (08).

b)- Clinique :

De sévères intoxications aiguës ont été observées après l'administration de 5 g de l'huile essentielle de la menthe pouliot. Des vomissements, une élévation de la tension artérielle, une paralysie et la mort par arrêt respiratoire ont accompagné l'ingestion de doses très élevées, (69).

L'hépatotoxicité de l'huile essentielle est connue depuis le siècle dernier, et plusieurs cas d'ingestion mortels ont été décrits. L'un des cas les plus récents concerne une femme de 18 ans décédée à la suite de l'ingestion de l'équivalent de 24g de pulégone. Alternativement léthargique ou agitée, nauséuse et souffrant de douleurs abdominales, elle a développé une nécrose hépatique massive et une insuffisance rénale. Plus récemment, on a rapporté la mort d'un chien qui avait été frictionné avec 60 ml de l'huile essentielle ; l'autopsie a révélé une nécrose hépatocellulaire massive et une atteinte rénale et pulmonaire, (28).

Deux autres cas de toxicité sévère, voire fatale, ont été décrits chez deux enfants qui ont pris une préparation à base de menthe pouliot. L'un d'eux a eu une hépatite fulminante avec œdème cérébral et nécrose, tandis que l'autre a développé un dysfonctionnement hépatique et une sévère encéphalopathie épileptique, (13).

3. Plantes à diterpènes :

3.1. Relation structure – activité des diterpènes :

Depuis des années, Lekehal. M et Fau. D qui faisaient partie du même groupe de travail, ont pu déterminer dans des modèles d'hépatocytes de rat les différents éléments qui sont probablement en grande partie responsables de l'hépatotoxicité de la germandrée petit-chêne chez l'homme. La fraction hépatotoxique de la plante est représentée par les diterpénoïdes, comme cela avait été déjà montré chez la souris (101).

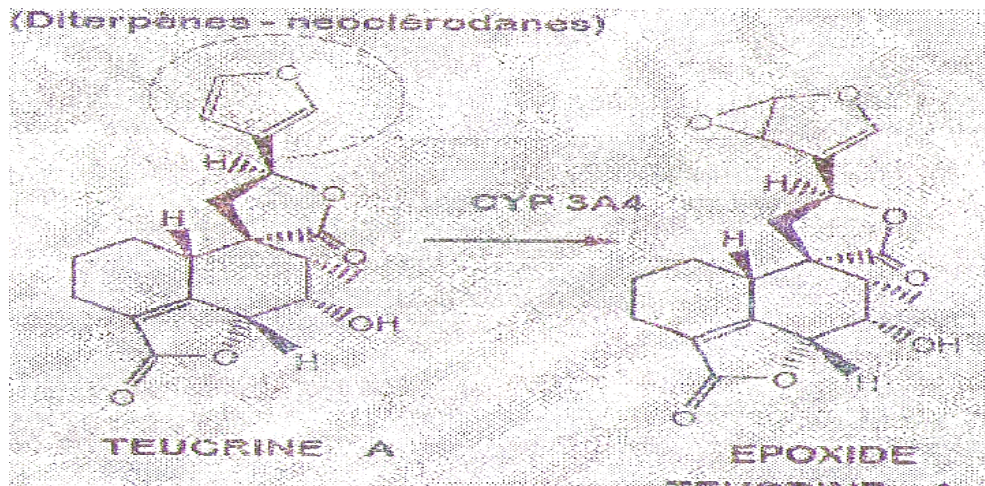


Figure 19 : Métabolisme de la teucrine A

Les diterpénoïdes (teucrine A et teuchamaedryne A) seraient transformés par la famille 3A des cytochromes P 450 (CYP 3A) en métabolites toxiques. Ces métabolites qui consomment du glutathion(GSH) entraîneraient donc une diminution du glutathion intracellulaire. (Fig.21).

L'oxydation des protéines thiols créée par l'augmentation du rapport GSSG/GSH (GSSG = glutathion oxydé) et la liaison covalente des métabolites toxiques à des protéines de l'hépatocyte causeraient alors une diminution de ces protéines thiols associées au cytosquelette. Ceci aurait pour conséquences d'inactiver la sortie de Ca^{2+} de la cellule et de relarguer le Ca^{2+} du réticulum endoplasmique ; d'où une augmentation du contenu cytosolique en Ca^{2+} qui va à son tour activer les endonucléases responsables de coupures du brin d'ADN (fragmentation de l'ADN) et donc de l'apoptose hépatocytaire observée après l'ingestion de germandrée petit-chêne.

Cette augmentation de la concentration cytosolique en Ca^{2+} va également activer l'enzyme transglutaminase - Ca^{2+} dépendante dont la fonction principale est de former de

larges agrégats de protéines associées ou non au cytosquelette de l'hépatocyte ; la transglutaminase ne semble cependant pas jouer un rôle majeur dans ces phénomènes d'apoptose puisque les agrégats de protéines augmentent la résistance des hépatocytes aux stress mécaniques.

La mort cellulaire était prévenue par une inhibition spécifique des cytochromes P 450 3A (CYP 3A) par la troléandomycine et réciproquement, un inducteur reconnu du cytochrome P 450 (dexaméthasone) était associé à une plus grande sévérité des lésions hépatiques, confirmant indirectement l'importance de la famille 3A des cytochromes P 450 (CYP 3A) dans les cas d'hépatotoxicité à la germandrée petit-chêne. Un régime hypoprotidique diminuait le contenu en glutathion des hépatocytes de rat et entraînait donc une aggravation de l'atteinte hépatique. (64).

3.2. Germandrée petit-chêne :

- Nom français : Germandrée petit-chêne.
- Nom scientifique : *Teucrium chamaedrys*.
- Nom vernaculaire : Bellot elardh (بلوط الأرض)
- Famille : Labiées.



a- Descriptif botanique :

a.1. Description :

Cette plante vivace possède des tiges grêles couchées puis redressées, garnies à la base de racines adventives. Les feuilles, opposées, présentent un limbe fortement crénelé vert foncé, luisant à la face supérieure, plus pâle et pubescent à la face inférieure. Les fleurs pourpres, à calice rougeâtre et à corolle fortement asymétrique, sont presque sessiles et groupées à l'aisselle des feuilles supérieures ; tournées du même côté, elles forment des grappes spiciformes terminales.

L'espèce est commune dans les endroits secs et ensoleillés, les coteaux arides, les lieux pierreux et calcaires. (29).

Originaire d'Europe, d'Afrique du Nord et d'Asie occidentale, la germandrée est une plante familière des sols pierreux et secs. On récolte les parties aériennes en été. (74).

a.2. Usages :

Comme la plupart des espèces du genre *Teucrium*, *T. chamædrys* renferme des diterpènes. Ceux-ci, des néoclérodanes dilactoniques, sont caractérisés par la présence d'un cycle furanique issu de la cyclisation de la chaîne latérale d'un précurseur labdanique. La composition varie nettement en fonction de l'origine géographique : Italie (teucvine, teucvidine, teufline, teucrines A, F, G), Espagne (teugine, dihydroteugine, teuflidine, isoteuflidine, teucrines A, E), de l'Europe (teucrines A, B, C et teuchamaedrine). D'autres constituants tels que les saponines, les tanins et les flavonoïdes. (Gori et al. 2011). (Fig.20).

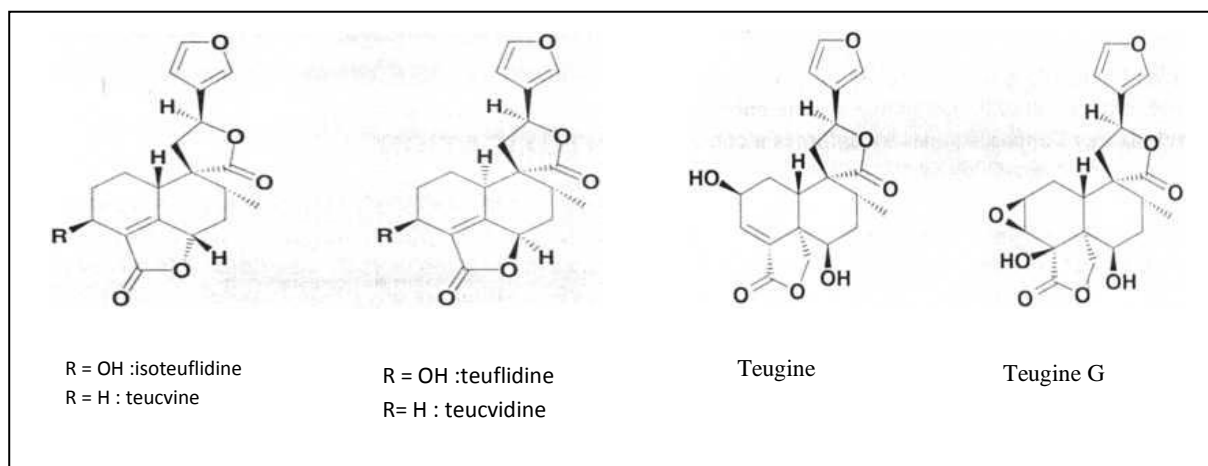


Figure20 : Structure diterpènes de la germandrée

La germandrée petit-chêne est utilisée depuis plus de 2000 ans comme antipyrétique sédatif des douleurs abdominales ainsi que pour des propriétés diurétiques, cholérétiques, antiseptiques et cicatrisantes.(90).

En Algérie, les sommités fleuries sont utilisées comme tonique amer et fébrifuge, apéritive, on l'utilise dans les maladies de l'estomac et du foie, les catarrhes muqueux, les bronchites chroniques, les dyspepsies et les engorgements du foie. (08).

b- Clinique :

b.1. Partie toxique : La partie aérienne est la partie toxique.

b.2. Toxicité : L'atteinte hépatique est principalement caractérisée par une hépatite aiguë cytolytique survenant en moyenne au bout de deux mois de traitement. Les signes cliniques pouvaient comprendre une asthénie, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et/ou une fièvre.

Une hépatomégalie a été observée dans un cas. L'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) variait entre 9 et 150 fois la normale, avec un ictère associé chez 20 malades. L'examen histologique des lésions hépatiques notait une nécrose hépatocytaire centrolobulaire voire panlobulaire non spécifique. **(35).**

Un mécanisme immuno-allergique avait été également évoqué initialement pour expliquer l'hépatotoxicité de la germandrée petit-chêne puisque dans plusieurs cas de réintroduction de cette plante, un délai plus court avait été noté avant de voir réapparaître l'atteinte hépatique.

On a montré récemment que la consommation au long cours de germandrée petit-chêne s'associait chez l'homme à l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre l'enzyme époxyde hydrolase microsomale qui est exprimée à la surface des hépatocytes. L'activation de la teucrène A, avec la formation d'un composé époxyde après action du cytochrome P450 3A, autoriserait une interaction avec l'enzyme époxydehydrolase et une modification de la structure de cette enzyme par le biais d'une alkylation.

Cette modification structurale de l'enzyme induirait alors la formation d'anticorps anti-époxyde hydrolase par un mécanisme de défense immunitaire, ces anticorps étant à l'origine des lésions hépatocytaires et donc de l'hépatotoxicité. Il s'agit du premier exemple d'hépatite liée à une plante faisant intervenir la synthèse d'auto-anticorps ayant pour cible cette enzyme. **(44).**

En France, 26 cas d'hépatites aiguës cytolitiques en 1984-1992 avec 2 cas d'évolution cirrhogène ont été rapportés suite à la prise de médicaments à base de germandrée (infusions, capsules...) comme adjuvant des régimes amaigrissants. Quelques cas d'hépatites fulminantes ont été observés dont certains avec une évolution fatale. L'évolution a été favorable dans la plupart des cas en 6 semaines à 6 mois. **(91, 117).**

4. Plantes à atractyloside :

4.1. Relation structure- action des atractylosides :

4.1.1. Généralités :

L'atractyloside et le carboxyatractyloside sont des hétérosides à génine diterpénique dérivée du kaurène. La génine du carboxyatractyloside est substituée en C-4 par 2 carboxyles (C-18, C-19 gem-diacide) et, en 2 et 15, par deux hydroxyles. La partie osidique de la molécule est constituée d'un glucose disulfaté en 3' et 4' et acylé en 2' par un acide isovalérique. L'autre composé –l'atractyloside- est mono carboxylique en C-4. **(28). (Fig. 21).**

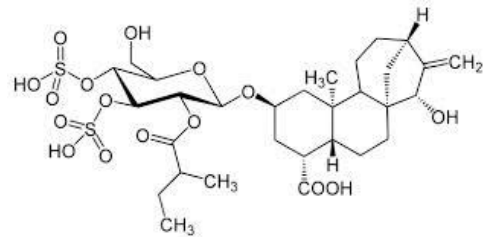


Figure 21 : Structure chimique de L'atractyloside

4.1.2. Mécanisme d'action :

L'atractyloside et le carboxyatractyloside sont capables d'inhiber la phosphorylation oxydative mitochondriale et le cycle de Krebs, ils agissent en compétition avec l'ADP au niveau de l'adénosine nucléotide translocase avant sa fixation dans les mitochondries empêchant ainsi sa transformation en adénosine triphosphate (ATP). La répercussion essentielle résulte dans l'impossibilité pour l'organisme de métaboliser le glucose. **(147).**

L'accélération de la glycolyse et de la glycogénolyse anaérobiques ainsi que l'inhibition de la gluconéogenèse expliquent l'hyperglycémie transitoire, puis l'hypoglycémie et ses conséquences ultimes. **(28).**

L'atractyloside facilite la perméabilité cellulaire. Les effets cytotoxiques de l'atractyloside, in vivo et in vitro, sont dus à sa capacité d'induire l'ouverture du pore de transition de perméabilité et par conséquent la perméabilité de la membrane mitochondriale. Les cellules les plus vulnérables sont celles du foie, du rein, du pancréas et du myocarde. **(176). (Fig 22).**

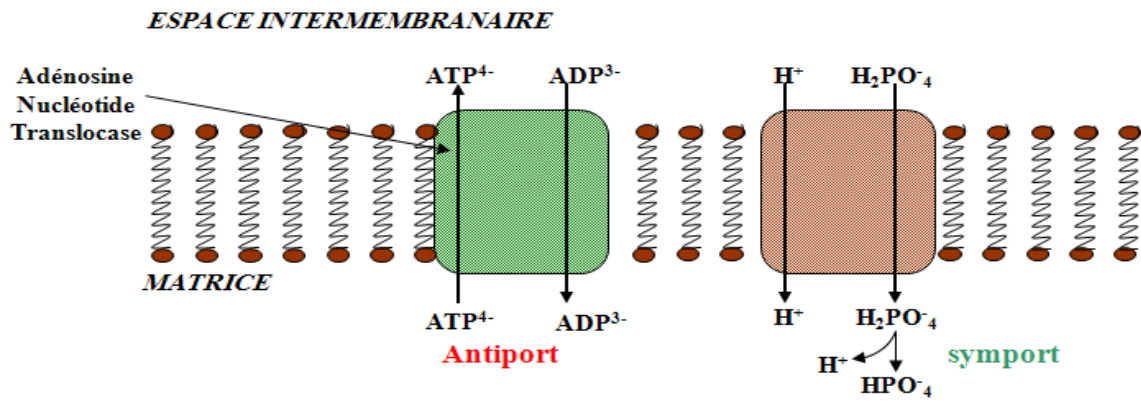


Figure 22 : Mécanisme d'action de l'atractyloside

4.2. Chardon à glu :

- Nom français : chardon à glu.
- Nom scientifique : *Atractylis gummifera* L
- Nom vernaculaire : addad ou l'addad (اللداد)
- Famille : Astéracées.



a- Descriptif botanique :

a.1. Description :

Plante vivace par un volumineux rhizome pivotant et charnu, long de 30-40 cm ou plus. Il possède des feuilles profondément découpées en lobes piquants, groupées en rosette. Les fleurs, roses, sont groupées en capitules entourés de bractées hérissées d'aiguillons. Après fructification un latex blanc-jaunâtre exsude à l'aisselle des bractées. (28).

Cette espèce est très répandue sur tout le pourtour méditerranéen et dans toutes les grandes îles de cette mer. En Algérie, cette plante se rencontre dans toute l'étendue de la région littorale et du Tell, tant en plaine qu'en montagne, du niveau de la mer jusqu'aux sommets du Tababor et de l'Ouarsenis, c'est-à-dire à des altitudes de 1500-1900m. (95).

a.2. Usages :

Le constituant actif principal est l'atractylate de potassium, puis le second constituant, la gummiférine, a été isolé et identifié au carboxyatractylate de potassium. Ces composants se présentent dans la racine sous forme de sels potassiques. Les teneurs en atracyloside varient selon la région et la saison : de 0.12% (juin) à 0.33% (décembre) en Sardaigne et de 0.97% (mai) à 1.34% (décembre) en Algérie. D'autres travaux, portant sur des échantillons recueillis

à Alger, Bejaïa, Guelma, Médéa, Tizi ousou, Tlemcen, révèlent des teneurs en atractyloside allant de 0.1 à 0.27 %. **(176)**.

Les parties souterraines contiennent en plus de ces deux hétérosides diterpéniques de l'inuline, des sucres, de l'asparagine, de nombreux acides aminés et organiques, un le tex, une huile essentielle, des hétérosides flavonoidiques et un dérivé triglucosyl de la lutéoline. **(06)**.

Les femmes arabes en font usage, à la dose de quelques grammes, pour activer le travail de l'accouchement indolent. **(95)**.

En usage interne, la racine desséchée est utilisée, après cuisson prolongée dans l'eau, pour arrêter les hémorragies, traiter les œdèmes et l'épilepsie et provoquer les vomissements. En fumigation, elle traite les rhumes, les vertiges, les céphalées et les paralysies, **(147)**

En usage externe, les décoctions de la racine et la poudre sont utilisées en application topique sur des lésions cutanées syphilitiques, sur les furoncles et les abcès. En fumigation ou en cataplasme, on l'emploie dans le traitement de la gale, des taches de rousseur et des boutons d'acné. **(19)**.

En Algérie, la plante était employée à Tindouf et dans le Sahara occidental, en usage interne, car réputée purgative à faible dose. **(06)**.

b. Clinique :

LABBE et d'autres auteurs rappellent la toxicité élevée des parties souterraines de cette plante et le fait que, par voie orale, la racine est susceptible de provoquer des empoisonnements. Cette toxicité est déjà signalée en 1921 par BOUQUET qui l'attribue, tout comme LARRIBAUD (1952) à la présence d'atractylate de potassium. **(94)**.

Les intoxications sont généralement accidentelles, touchant surtout les enfants (petits bergers, vivants à la campagne) ou certains adultes non avertis. Elles sont plus fréquentes en printemps, et dues à l'ingestion de la racine par confusion avec celle de l'artichaut « *Scolymus hispanicus* », ou à la décoction utilisée comme antipyrétique, abortive, et purgative. **(118)**

Le délai de l'apparition des premiers symptômes est variable de 6 h à 36 h ou plus. En règle générale l'intoxiqué est pris de nausées et de vomissements et, dans presque tous les cas, souffre de douleurs épigastriques. Très rapidement, il sombre dans un coma qui s'aggrave avec le temps ; les reflexes sont abolis ou exacerbés. **(32)**.

On peut observer contractures et rigidité, ainsi que des crises convulsives. Les troubles de l'hémostase peuvent se manifester par un saignement digestif et un purpura pétéchial. **(28)**.

Les complications hépatiques se traduisent par une perturbation des fonctions excrétrices et sécrétoires du foie : insuffisance hépatocellulaire, diminution puis arrêt de

fabrication de certains facteurs de coagulation, d'où un tableau hémorragique diffus : diarrhées sanglantes ; hématuries ; suffusions de sang au niveau des bronches et des poumons, entraînant des expectorations hémoptoïques (crachats mêlés de sang), puis des hémoptysies (expectorations sanglantes). **(06)**.

Les examens biologiques mettent en évidence une hypoglycémie marquée (0.25g/l) et une élévation de l'urémie et de la créatininémie. Les transaminases (ASAT, ALAT) s'élèvent rapidement et considérablement ; le taux de prothrombine chute. **(28)**.

5. Plantes à éphedrine :

5.1. Relation structure – activité de l'éphedrine :

5.1.1. Généralités

L'éphédrine (**Fig. 23**) peut provoquer des phénomènes auto-immunitaires conduisant à la formation d'auto-anticorps sériques. Certains auto-anticorps (anticorps anti muscle lisse, anticorps antinoyau) ne sont pas spécifiques, d'autres anticorps sont spécifiques attaquant les hépatocytes et provoquant une hépatite aigue avec auto-immunité. (**91, 145**).

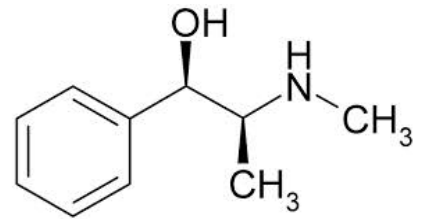


Figure 23 : Structure de l'éphedrine

5.2. Ephédra :

- Nom français : raisin de mer ou ephedra.
- Nom scientifique : *Ephedra sinica*.
- Nom vernaculaire : alenda (اللندة), adam (أدام), arzoum (ارزوم).
- Famille : Ephédracées.



a. Descriptif botanique :

a.1. Description :

Arbuste à feuilles persistantes. Ses tiges étroites et totalitaires portent de très petites feuillies (50 cm max), ses fleurs sont de couleur jaune et les fruits rouges sont des akènes (un fruit à graine unique) qui ressemblent à des baies ou à des grains de raisins.

Les tiges fortes, fines, cylindriques et ramifiées confèrent un aspect touffu, vert glauque. Elles supportent des feuilles opposées, longues, brunes, mortes et membraneuses sur les pieds âgés. C'est un arbrisseau trapu et dioïque (il y a des mâles et des femelles). A chaque ramification, il présente une gaine (feuille modifiée) de forme allongée et bilobée. Elle préfère les sols sablonneux.

Originnaire de la Chine du Nord et de Mongolie utilise dans la médecine chinoise depuis des milliers d'années, l'éphédra pousse souvent dans les zones désertiques. Beaucoup d'autres espèces d'éphédra sont originaires de l'ouest de l'U.S.A. (**98**).

On la cultive à partir de semis en ou par division de la racine en automne ou au printemps, elle requiert une terre bien drainée Les tiges sont récoltées toute l'année puis séchées. (**74**).

a.2. Usages : l'éphédra renferme des proto alcaloïdes structurellement proches de catécholamine : l'éphédrine et le pseudo éphédrine avec autres constituants : Tanins ; Saponines ; Flavones ; Huile essentielle. **(73)**

La plante entière est utilisée en cas d'asthme; rhume des foins; allergies; rhumatismes; elle soigne les allergies et les insuffisances rénales. Il s'agit d'un stimulant du système nerveux sympathique ressemblant à de l'adrénaline. Son effet sur les fibres musculaires est remarquable. Il agit rapidement en calmant les inflammations de la muqueuse nasale. Il a des propriétés antispasmodiques sur les voies respiratoires.

Une solution de 5 à 10% a des propriétés mydriatiques, le prophylactique est utilisé pour une faible pression sanguine en cas de grippe, de pneumonie....Mais la plupart du temps, c'est comme énergisant qu'on utilise l'éphédra. En Chine il est utilisé pour soigner les insuffisances rénales. Elle entre comme vaso-constricteur dans la composition d'un grand nombre de produit-conseils utilise pour diminuer les symptômes de la congestion nasale.

Réputé énergisant, les compléments alimentaires à base d'éphédrine sont des dopants utilisés pour améliorer la performance sportive et comme anorexigène, l'éphédrine est censé diminuer la surcharge pondérale par stimulation de la thermogénèse. Et enfin, de fait de sa structure, elle est susceptible de connaître un usage détourné en composés analogue de l'amphétamine. **(28)**.

En Algérie, les habitants du Sahara consomment régulièrement ses fruits frais comme antiasthmatique, diurétique, et anti inflammatoire. **(08)**.

b. Clinique :

b.1. Partie et préparation toxique : Toutes les parties de la plante contiennent la molécule toxique, qui est l'éphédrine, mais elle se trouve en large concentration dans la tige. L'ingestion de l'éphédra en grande quantité provoque dans la plupart des cas des troubles digestifs : nausée, vomissement et diarrhée suivie d'une accélération de rythme cardiaque et de tension artérielle pouvant aller jusqu'aux complications cardiovasculaires sévères ou la mort soudaine par arrêt cardiaque. **(27)**.

L'utilisation de l'éphédra a également été associée à des épisodes sévères d'hépatotoxicité **(159)**, se traduisant cliniquement par une hépatite aiguë avec auto-immunité. **(91, 145)**.

Les réactions d'éphédra ont également été impliquées dans plus d'une douzaine de cas cliniques d'atteinte hépatique aiguë. Le délai d'apparition a varié de quelques semaines à

plus de 6 mois, mais en moyenne 12 semaines, présentant des symptômes généraux (la fatigue, des nausées et une gêne abdominale) suivis d'un ictère. Les élévations des enzymes sériques étaient généralement hépatocellulaires et la clinique ressemblait à l'hépatite virale aiguë.

Les caractéristiques immuno-allergiques (éruption cutanée, de la fièvre et éosinophilie) étaient rares comme les auto-anticorps. Le rétablissement a eu lieu dans 1 à 6 mois après l'arrêt de la préparation de l'éphédra, mais des cas d'insuffisance hépatique aiguë et la mort ou le besoin d'une transplantation hépatique d'urgence ont été rapportés. **(122)**.

6. Plantes à sennosides :

6.1. Relation structure – activité des sennosides :

Les sennosides (**fig.24**) sont métabolisés en anthrones dans l'intestin par *Escherichia coli* et d'autres bactéries intestinales. L'anthrone peut être absorbée par la muqueuse intestinale, glucuroconjuguée et sulfatée, puis excrétée dans les urines et les matières fécales. Il est noté que

l'anthrone a une structure chimique très proche de celle de la danthronne, une hépatotoxine bien connue. (142, 124).

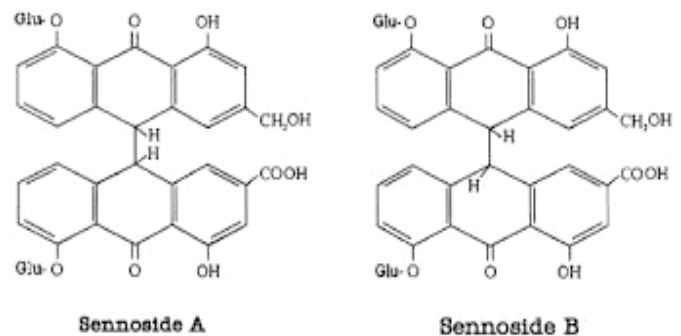


Figure 24 : Structure des sennosides A et B

6.2. Séné :

- Nom français : séné d'Alexandrie.
- Nom scientifique : *Cassia senna syn. C. acutifolia*.
- Nom vernaculaire : sana elmakki (السنا المكّي), sana lharam (سنا الحرم).
- Famille : Fabacées.



a. Descriptif botanique :

a.1. Description : Le séné d'Alexandrie ou *Cassia angustifolia vahl* est sans doute une des plantes médicinales les plus connues. Sous- arbuste ou arbuste de 50 cm de haut en moyenne et peut atteindre 3m. Feuilles alternes, paripennées constituées d'un nombre pair de folioles asymétriques ovales et lancéolées, fleurs cylindriques pentamères zygomorphes ayant un calice en quincone et une corolle de pétales jaunes à perfloration imbriquée ascendante et en inflorescences axillaires racemeuses.

Le fruit de séné de l'Alexandrie est une gousse aplatie réniforme, plutôt arqué et assez large et son tégument présente un réseau de rides proéminentes, la gousse est de couleur vert-brun s'ouvrant en deux valves libérant des grains peu nombreuses (5 à 10) clairement marquées. (131).

Originaire d'Afrique tropicale, le séné d'Alexandrie est cultivé sur tout le continent africain. Elle préfère la chaleur et les régions désertiques et elle croit naturellement dans le

nord-est de l'Afrique, On procède par semis au printemps ou par bouturage au début de l'été, On récolte les feuilles avant ou pendant la floraison, et les gousses à l'automne. (73).

a.2. Usages : la substance la plus intéressante est le glucoside de 6-hydroxymusizine caractéristique de séné d'Alexandrie et qui se trouve dans la plante à l'état frais, au séchage vers 40°C se dimérise par un processus enzymatique et donne les sennosides A, B, C, D qui sont des hétérosides (dianthroniques). Les sennosides A et B sont majoritaires, ce sont des anthracénosides, composés dérivés de l'anthrone.

La plante contient aussi : des flavonoïdes, un polyol(le pinitol), des polysaccharides acide, 10 à 12% de matières minérales et des dérivés naphthaléniques et enfin des mucilages. (28).

On utilise souvent les gousses et feuilles à l'état frais ou sec. (73).

Le séné est amer, piquant et rafraîchissant. Souvent utilisé pour ses propriétés antiseptique, antispasmodique et cholagogue, son usage ne semble pas entraîner de constipation secondaire. Il favorise les règles à doses fortes; agit principalement sur la moitié inférieure du corps. Etant très laxatif et purgatif mécanique (par augmentation du péristaltisme colique), il combat les vers intestinaux et il est capable de nettoyer et stimuler le gros intestin.

Les gousses et les feuilles de cette plante sont utilisées sous forme d'infusion, poudre ou associé à d'autres préparations pour traiter les constipations et en cas de fissure anale. Cette propriété laxative et purgative est attribuée aux sennosides qui sont hydrolysées en anthrone libre au niveau du colon, ces anthrone agissent sur la mobilité intestinale, renforçant le péristaltisme de colon gauche et de sigmoïde tout en augmentant la quantité de liquide dans le colon par inhibition de la résorption de l'eau. (28).

b. Clinique :

b.1. Partie et préparation toxique : Les parties toxiques de la plante sont les feuilles et les gousses sous forme de tisane.

b.2. Toxicité : La tisane du séné est un remède-maison populaire, une erreur de dosage peut provoquer des effets néfastes. Une utilisation abusive et chronique peut être associée à des sérieuses manifestations incluant des pertes liquidiennes et des pertes d'électrolytes accompagnant une diarrhée chronique, et une fuite de potassium, d'où les interactions médicamenteuses avec les produits hypokaliémants : digitaliques, diurétiques, corticoïdes, certains antibiotiques et les anti-arythmiques.

De fait de son action très fortement laxative, le séné peut provoquer des coliques, c'est pourquoi on l'associe généralement à des plantes aromatiques qui évacuent le gaz et détendent les muscles intestinaux. **(73)**.

Le séné peut-être aussi responsable d'atteintes hépatiques. En particulier, une hépatite aiguë a été observée avec récurrence lors d'une réexposition à une préparation contenant des extraits de feuilles et de fruits de séné. La quantité ingérée était 10 fois supérieure aux doses recommandées habituellement.

L'hépatotoxicité pourrait être liée à des sennosides, des alcaloïdes laxatifs qui sont les principaux constituants des feuilles et des fruits de séné. **(159, 13)**.

7. Plantes à camphre :

7.1. Relation structure – activité du camphre :

7.1.1. Généralités :

Le camphre est une substance extraite à partir de l'huile volatile du tronc du camphrier, c'est le ((1R, 4R)-1, 7,7- trimethyl-bicyclo[2.2.1] heptan-2-on). Dans la nature on peut trouver même le L(-)-camphre. Le camphre synthétique est l'isomère DL-camphre, (69). (fig.25).

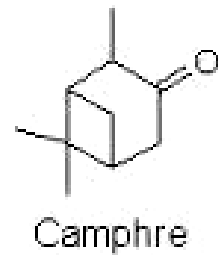


Figure 25 : Structure du camphre

7.1.2. Mécanisme d'action :

Le mécanisme par lequel le camphre conduit à une hépatotoxicité n'est pas encore clair. Ordinairement, le camphre est métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine sous forme d'un composé glucuronide inactif. Bien que le métabolite hépatotoxique exact soit inconnu, on pense que les enfants sont particulièrement sensibles au camphre en raison de l'immaturation de leurs équipements enzymatiques. Par conséquent, il a été recommandé de ne pas utiliser les produits contenant le camphre chez les enfants de moins de 2 ans. (154).

7.2. Camphrier :

- Nom français : camphrier
- Nom scientifique : *Cinnamornum camphora*
- Nom vernaculaire : kafour (الكافور)
- La famille : Lauracées.



a. Descriptif botanique :

a.1. Description :

Originaire de Chine et du Japon, c'est un arbre à feuilles persistantes et à petites fleurs jaunes portant des baies rouges (30 m de haut), il est cultivé dans les régions tropicales et subtropicales pour son bois, dont on extrait l'huile de camphre. (73).

Cet arbre aromatique peut vivre jusqu'à 2000 ans. Il commence à produire du camphre à 25 ans, mais c'est à 40 ans qu'il en contient le plus.

a.2. Usages :

Le camphre est un médicament approuvé, déjà utilisé en Europe dès le XIIe siècle, puis largement répandu depuis le XVIIe siècle. **(126).**

On utilise le bois dont on prépare le camphre (substance blanche et cristalline) et l'huile essentielle qui est constituée de camphre, safrole cineole et linalol. **(Fig.26)** Le camphre possède des propriétés antiseptiques, stimulantes, antispasmodiques et analgésiques. Il est le plus souvent appliqué en usage externe pour soulager l'arthrite, les douleurs rhumatismales, les névralgies et maux de dos. Il soigne les affections cutanées comme l'herpès et les engelures, ainsi que, en faction, les bronchites et autres infections des voies respiratoires. **(73, 02).**

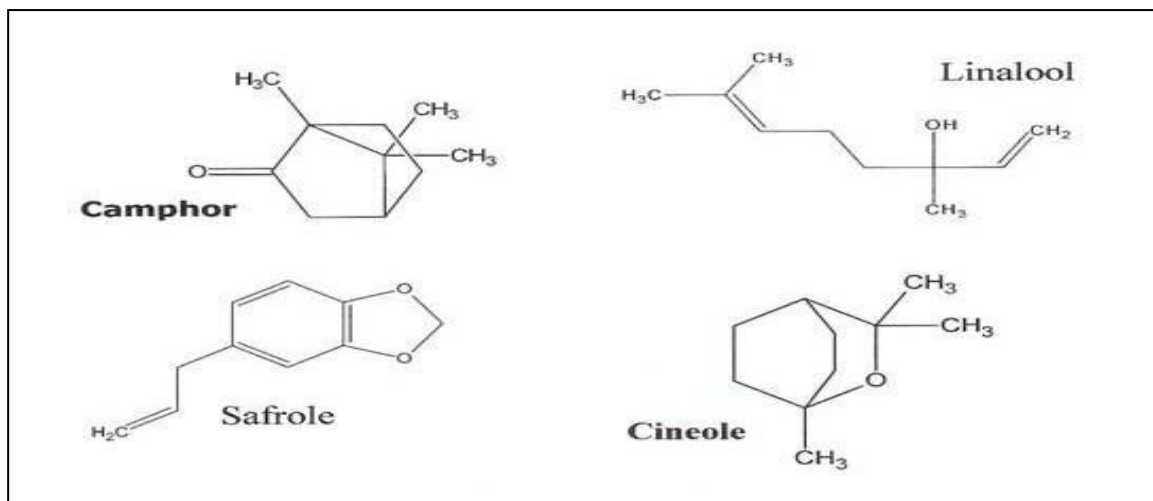


Figure 26 : Composition de l'huile essentielle du camphrier

b. Clinique :

Un cas d'hépatotoxicité impliquant une petite fille de 2 mois, traitée avec un médicament (Vick ®) contre le rhume contenant du camphre (5g) appliqué sur la peau a été reporté. Dans ce cas, l'enfant présentait une hypoglycémie et une hépatomégalie. La valeur des transaminases était augmentée. Les résultats des tests hépatiques sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement. **(154).**

L'usage chronique du camphre peut mimer un syndrome de Reye. **(159).**

8. Plantes à apiole :

8.1. Relation structure – activité de l’apiole :

8.1.1. Généralités :

L’apiole a été retiré, pour la première fois, par Blanchet et Sell, des semences du persil et a été nommé d’abord « camphre de persil ». Il dérive d’une allylbenzine et un phénol. Il est entraîné quand on distille la semence de persil, quoi qu’insoluble dans l’eau, avec ce dernier. Il forme de longues aiguilles, à odeur de persil.

Son puissant pouvoir réactif lui confère de nombreux dérivés qui sont groupés dans la famille des « apioles », dont le safrole (5-(2-propenyl)-1,3- benzodioxole) et la myristicine qui est un methoxysafrole. (24) (Fig.27)

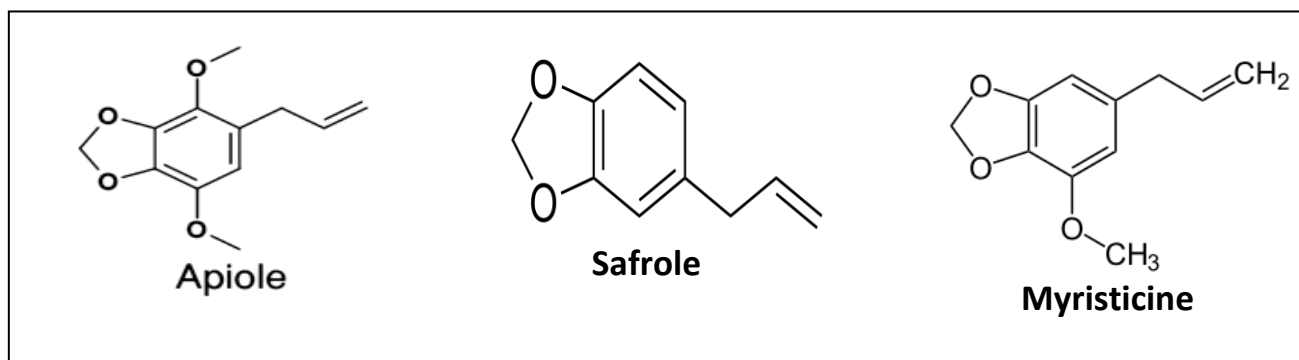


Figure 27 : Structure des différentes apioles du persil.

8.1.2. Mécanisme d’action :

Des expérimentations montrent que la myristicine possède une affinité pour l’ADN du foie de souris. Des expérimentations sur des souris ont confirmé l’effet hepatocarcinogène du safrole médié par la formation (par le CYP2C1 et le CYP2E1) du 19-hydroxy safrole. Cette molécule électrophile forme des adduits avec l’ADN des cellules hépatiques ce qui conduit à des aberrations chromosomiques et à des erreurs dans la réplication d’ADN et à des mutations qui aboutissent à la carcinogénèse et même à la cytotoxicité. (41, 156).

8.2. Persil :

- Nom français : persil
- Nom latin : *Petroselinum crispum* syn. *P. sativum*
- Nom vernaculaire : ma’adnooss (معدنوس)
- Famille : Apiacées.



a. Descriptif botanique :

a.1. Description : Cette plante annuelle à tige dressée, à feuilles composées vert clair, lisses ou frisées, à petites fleurs blanches en ombelles et à graines striées (30 cm de haut) est originaire d'Europe et de l'ouest du bassin méditerranéen. Aujourd'hui, elle pousse largement à l'état sauvage, mais on la cultive dans le monde entier comme plante aromatique et pour ses propriétés nutritives. On récolte les feuilles au printemps et à l'automne et les graines dès qu'elles arrivent à maturité. **(73)**.

a.2. Usages : La drogue est employée pour son effet diurétique, dû à l'action irritante de l'huile essentielle et des flavonoïdes au niveau du parenchyme rénal. En raison de leur teneur en apiol 60-80% et en myristicine 55-75%, les fruits de persil (20-60 ml/kg d'huile essentielle) sont également spasmolytiques et ocytociques et la médecine traditionnelle les utilise dans les dysménorrhées et les troubles menstruels, mais aussi comme emménagogues, galactagogues et stomachiques. Les racines sont diurétiques plus doux que les fruits, elles contiennent 3-7 ml/kg des huiles essentielles. **(160)**.

En Algérie, les infusions de graines et de racines séchées sont utilisées en usage interne pour la stimulation générale, comme antiscorbutiques, apéritives, diurétiques, vermifuges. Le persil est utile en cas d'anémie, asthénie, rhumatisme, goutte, troubles de l'appareil génito-urinaire, rétention urinaire de prostatite, œdèmes, troubles de l'appareil circulatoire, règles insuffisantes ou douloureuses, nervosité.

En usage externe (cataplasmes), il est utilisé comme galactagogue en cas d'engorgement laiteux des seins, et pour les contusions, les ecchymoses, les piqûres d'insectes, les abcès et les névralgies même dentaires. **(08)**.

b. Clinique :

b.1. Partie et préparation toxiques : Les graines, les fruits et les racines utilisées en tisane sont les parties toxiques du persil.

b.2. Toxicité : L'usage excessif des fruits de persil a été associé à des atteintes du parenchyme hépatique avec une dégénérescence graisseuse et les transaminases voient leurs taux augmenter. A forte dose, outre l'atteinte hépatique, l'huile essentielle et les dérivés phenylpropaniques (apioles) qu'elles contiennent engendrent des congestions vasculaires, augmentent la contraction de la vésicule, stimulent le péristaltisme intestinal et l'utérus, irritent le rein et provoquent des arythmies cardiaques. **(78)**.

Plusieurs cas d'intoxications sévères, voire fatales, dues à l'usage empirique des décoctions concentrées à bases de persil ont été déclarés au Centre Anti Poison de Montevideo (Uruguay) entre 1996 et 1998. Les doses toxiques, étant fonction du mode de préparation et des associations avec d'autres drogues, sont difficiles à définir. Cependant, des symptômes plus ou moins identiques ont été observés, tel qu'une thrombopénie, une stéatose avec nécrose hépatique à coté de quelques cas d'hépatomégalie avec ictère. **(127)**.

9. Plantes à cucurbitacines :

9.1. Relation structure-activité des cucurbitacines :

9.1.1. Généralités :

Les cucurbitacines sont des stéroïdes naturels triterpéniques tétracycliques riches en oxygène. Leur structure de base est composée du squelette d'un noyau cucurbitane tétracyclique, le 19-24 (10→9β)-abeo-10α-lanost-5-ène aussi connu sous le nom de 9β-méthyl-19-norlanosta-5-ène. **(01, 37). (Fig.28).**

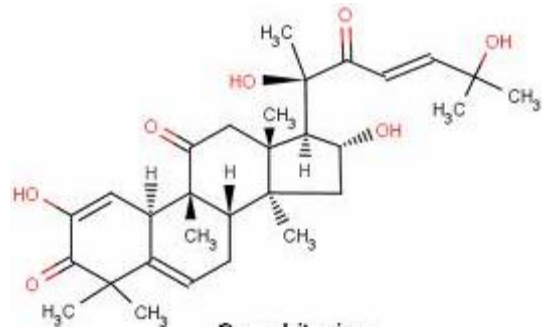


Figure 28 : Structure générale des cucurbitacines

9.1.2. Mécanisme d'action :

Des études ont montré que l'effet des cucurbitacines suit une relation structure-activité et est étroitement lié à leur capacité à modifier la structure et le réseau des micro-filaments d'actine du cytosquelette, **(01).**

Certaines cucurbitacines possèdent des effets anti inflammatoires notamment la cucurbitacine B en inhibant la cyclo-oxygénase 2 et la production des médiateurs de l'inflammation par la NO synthétase inducible. **(51).**

Les cucurbitacines donnent lieu à une toxicité aiguë prononcée. Il a été montré que les cucurbitacines les plus toxiques : D et E ont une chaîne latérale insaturée A23 et un radical hydroxyle libre en C25, les plus purgatives B, C et B ont une instauration en A23 et un groupement acétylés en C25. **(Fig. 29)**

Une administration unique de chaque composé seul à une dose de 10mg/kg de poids corporel chez la souris a causé une diarrhée violente avec des problèmes respiratoires conduisant à la mort dans les 12-24 heures les poumons étaient fortement œdémateux dus à une grande quantité de fluide, dans certains cas des quantités appréciables de fluides ont été trouvées aussi dans les cavités thoraciques et abdominales.

Une étude post-mortem des animaux traités par des doses élevées de cucurbitacines D a révélé des congestions du pancréas de l'intestin et parfois du foie et du rein. **(159).**

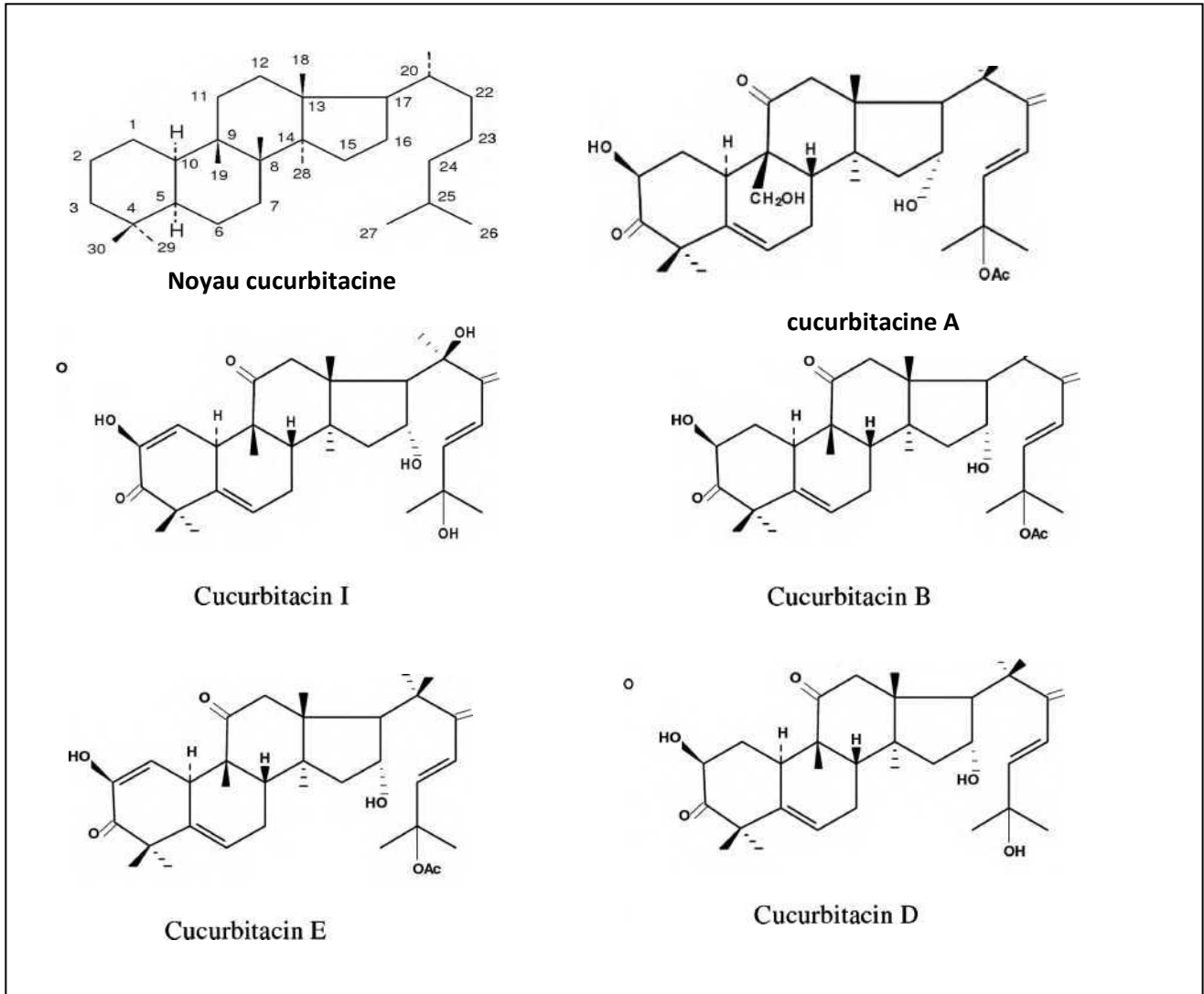


Figure 29 : Structure Chimique des cucurbitacines les plus toxiques.

9.2. Concombre d'âne :

-Nom français : momordique ou concombre d'âne. cornichon d'âne, cornichon sauteur, concombre du diable, concombre sauvage, ecbalie, giclet.

-Nom scientifique : *Ecballium elaterium*

-Nom vernaculaire : fagouss l'hmir (فقوس الحمير), fagouss a'ghyoul (فقوس آغبول), fagouss djeha (جحا)

-Famille : Cucurbitacées.



a. Descriptif botanique :

a.1. Description : Cette plante herbacée vivace est couverte de poils raides mais non piquants. Ses branches ramifiées, dénuées de vrilles, peuvent atteindre une longueur de 20 à 100 cm. L'*Ecballium* est une plante rampante, dont la hauteur ne dépasse pas 20 à 30 cm.

C'est une plante monoïque ce qui signifie que les fleurs femelles et mâles sont présentes sur le même pied. Les fleurs mâles sont regroupées par 4 à 5, les femelles poussant en solitaire. Chaque fleur est constituée de cinq pétales qui vont former une cloche de 15 à 20 mm.

Les feuilles rugueuses et charnues poussent en alternance sur la tige. Leur surface est ondulée et vert claire, le dessous est plus pâle. La forme des feuilles à long pétiole varie de cordiforme à triangulaire, la bordure est sinuée ou dentée.

Les fruits constituent l'intérêt principal du concombre d'âne puisqu'ils sont responsables de la giclée explosive. De forme oblongue et cylindrique, ils sont aussi très poilus. Au fur et à mesure de leur développement, ils vont se gonfler de plus en plus pour atteindre une longueur de 40 à 55 mm. Le fruit est formé par trois carpelles soudés et remplis de graines. Au moment de la maturité, la pression augmente jusqu'à ce que les graines soient comprimées, laissant le fruit se détacher du pédoncule et un liquide pulpeux en jaillir. Le fruit se retrouve catapulté en arrière tandis que les graines peuvent voler jusqu'à 10 à 12 m. Elle est ainsi la seule plante à se répandre par une telle "explosion".

Les fleurs sont de couleur jaune à jaune pâle, apparaissent au printemps et perdurent jusqu'à la fin de l'été bénéficiant ainsi des insectes pollinisateurs pour assurer la reproduction de l'espèce.

a.1. Usage :

Le suc du fruit frais est, en général, administré par voie nasale. Cette pratique était déjà décrite par Dioscoride qui recommandait de le mélanger à du lait pour le traitement des cirrhoses et de la jaunisse (54, 114).

Les espèces renfermant des cucurbitacines sont prescrites, par la médecine traditionnelle chinoise, pour traiter les hépatites chroniques.

Dans tout le Maghreb, il est recommandé pour traiter l'ictère. L'instillation de 2 à 3 gouttes dans chaque narine entraîne un écoulement jaunâtre important chez les ictériques, ce qui a fait conclure à une excrétion de sels et de pigments biliaires, donnant l'impression de « de jaunissement ». Ce traitement est poursuivi durant sept jours.

En Turquie, il soigne les sinusites; au Maroc, la pulpe de deux fruits frais per os et l'application vaginale d'un fruit frais écrasé passent pour abortifs (19).

En Algérie, son action diurétique est parfois utilisée pour traiter les redîmes avec oligurie et les excès de poids mais on lui préfère le décocte de racine (65).

Il est couramment employé pour traiter l'ictère et comme abortif. La prudence populaire s'exprime par l'utilisation du fruit entier immature moins riche en suc nocif et par l'usage strict des formes locales prescrites: liniments et gouttes nasales.

Malgré ces mesures de précaution, cette pratique n'est pas sans danger. Le fruit dessèche est également employé. (159).

b. Clinique :

b.1. Toxicité : Les cucurbitacines Ce sont des substances très toxiques qui provoquent des irritations des membranes muqueuses, ainsi que la dysphagie, le vomissement...etc. Cependant malgré leur toxicité, ces molécules sont d'un grand intérêt en pharmacologie du fait de leurs activités biologiques diverses qu'elles exercent. (45, 47, 68, 79, 102, 115, 152).

L'hépatite cholestatique due à l'ingestion d'*Ecballium elaterium* :

Ecballium elatérium est une espèce utilisée dans la médecine traditionnelle, l'extrait de ses racines et de fruits a été utilisé comme un remède pour des centaines d'années. Il est rapporté pour avoir des effets cathartiques, anti-inflammatoires et analgésiques. La plante est connue pour ses voies respiratoires et la toxicité oculaire, mais hépatotoxicité n'a jamais été décrit dans la littérature. Le but de notre étude était de rapporter un cas de maladie hépatique cholestatique aiguë due à une toxicité hépatique d'*Ecballium elatérium*. (11, 86,135).

Rapport de cas

Un patient de 39 ans, sans antécédents personnels ou familiaux de maladie du foie, a été admis pour un ictère cholestatique évolution d'un mois, une aggravation progressive associé avec prurit sévère et des urines foncées. Non abdominale painor altération de l'état ont été notés.

Physique examen-ination était normal, sauf pour la jaunisse et excoriations. Biologie a montré hyperbilirubine mixte (bilirubine totale 303 $\mu\text{Mol} / \text{L}$ et conjugué 166 $\mu\text{Mol} / \text{L}$) et alcaline phosphatase à 1,5 fois la limite supérieure de la normale.

Les transaminases γ -GT étaient normaux. Le reste des tests de laboratoire (y compris la numération globulaire complète, profil lipidique et l'équilibre hémostatique) étaient normaux.

Échographie montré aucune dilatation des voies biliaires confirmant chole stase intra hépatique.

L'examen n'a trouvé aucune consommation d'alcool, mais consommation importante pour trois jours de mélange de fruits d'*Ecballium élatérium* (environ 50cc par jour).

La plante a été utilisée pour le traitement symptomatique de la grippe.

Viral sérologie et PCR des virus B et C étaient négatifs, tels que des tests immunologiques (anti-nucléaires, anti-muscle lisse, antimitochondries (Type M2 et ANCA).

La sérologie CMV et le HSV essai était également négatif.

L'électrophorèse des protéines a montré pas hyper-gamma-globulinémie et le niveau de fer était normal. La bilio-IRM n'a montré aucune cholangiopathie.

La biopsie du foie a montré des lésions marquées de cholestase avec thrombus biliaires.

Les zones de portail étaient le siège des maladies inflammatoires mononucléaires infiltré la destruction des canaux biliaires sans invasion du chorion entraînant ductopénie (**fig.30**).

PAS et Perls coloration étaient négatifs. Le patient a été placé sous l'acide ursodésoxycholique à 15 mg / kg / jour et les antihistaminiques du prurit.

L'expulsion d'*Ecballium élatérium* a également été informée. Evolution a été marquée par la régression de l'ictère et le prurit et la normalisation des tests de la fonction hépatique après deux mois (**tab.04**).

L'origine toxique de l'hépatite cholestatique a été retenue devant consommation d'*Ecballium élatérium*, lésions histologiques telles que ductopénie et issue favorable après l'arrêt de l'exposition toxique. À l'heure actuelle, à la suite deux ans suivis, le patient est bien.

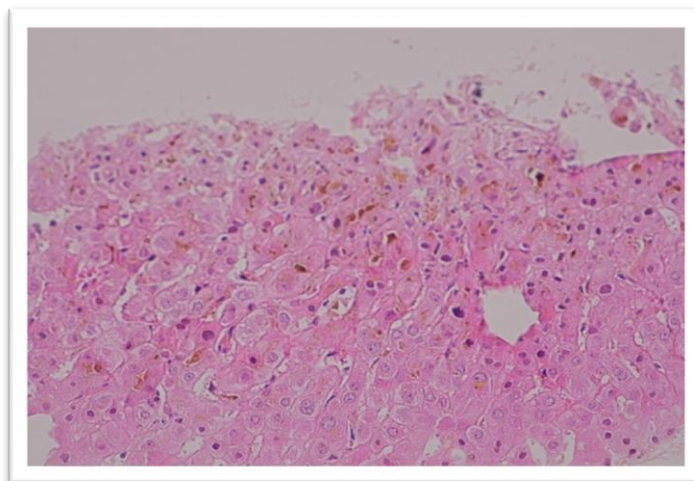


Figure.30: La biopsie du foie infiltrat inflammatoire mononucléaires
Dans les voies de portail et ductopénie.

Tableau 04: L'évolution des différents paramètres des tests de laboratoire hépatiques.

Parameter (normal value)	January 2012	February 2012	March 2012	April 2012	June 2012	August 2012	October 2012	2013	2014
ASAT (10-42U/L)	32	54	47	35	31	22	25	20	19
ALAT (10-67U/L)	42	37	38	45	23	17	22	21	18
Gamma GT (7-33U/L)	33	33	34	33	18	19	23	16	14
Alkaline phosphatase (42-121U/L)	207	295	192	111	78	63	69	64	75
Total bilirubin (<17mmol/L)	266	512	505	55	30	19	19	16	17

↑
**Eviction of Ecballium
 Elaterium exposure**

Commentaires et conclusion : *Ecballium élatérium* a été décrit comme ayant au bas doses de nombreux effets positifs tels que les anti-pyrétiques, anti-inflammatoire (Sujet et général), antiépileptique et anti-hépatotoxiques. Bien que cette plante (jus séché des fruits) semble être toxique à des doses plus élevées (250 mg / jour), avec un létale effet, si administré supérieure à 500 mg par jour (**139**).

Hépatotoxicité due à *Ecballium élatérium* n'a jamais été décrits dans la littérature.

Le mécanisme de la toxicité cette plante est basée à la fois sur la cytotoxicité (par inhibition de la croissance anormale et la mitose) et génotoxicité (chromosomique aberrations) (**35**).

La consommation de cette plante peut causer la toxicité oculaire telle que kératoconjonctivite (**26**) ou respiratoire toxicité tels que la rhinite ou la sinusite (**12**). Les effets positifs d'*Ecballium élatérium* ne sont vus que quand il est utilisé sous forme diluée. L'utilisation de l'extrait non dilué peut entraîner des effets indésirables graves, voire mortelles. (**36**)

Le principal mécanisme dépend elaterin dans lequel des concentrations élevées augmentent considérablement capillaire perme-capacité et provoque l'évacuation aqueuse de la muqueuse. Cet effet peut conduire à un œdème sévère de la nasale et pharyngé-geal muqueuse et obstruer les voies respiratoires.

Dans le cas presentent, le patient n'a pas mentionné de réaction allergique, toxicité respiratoire ou oculaire due à l'utilisation précédente d'*Ecballium élatérium* extraie (**83**)

Ont rapporté 42 expositions à *Ecballium elaterium* et plus de 93% des cas avaient une histoire perméable de réactions allergiques. Même des concentrations plus élevées ; peuvent provoquer une neurotoxicité (convulsion ou bradypnée), l'insuffisance rénale ou cardiaque, et la mort (doses plus 1 g) .Dans une étude publiée en 1999 **(05)**

L'induite par CCl₄-cucurbitacine conclu que B a des effets curatifs préventive et contre la réduction hépato toxicité induite par CCl₄ comme représenté dans les niveaux SGPT normalement une augmentation réduction et significatif dans le degré la stéatose.

Consommation de cette plante, qui est fréquemment utilisé comme une phytothérapie dans notre pays, doit être systématique ment recherche, dans le cas de l'hépatite surtout devant négativité d'autres causes fondamentales des blessures hépatique. **(88, 162)**.

10. Plantes a acide aristolochique :

10.1. Relation structure – activité de l'acide aristolochique :

10.1.1. Généralités :

L'acide aristolochique ($C_{17}H_{11}NO_7$) est un acide carboxylique produit par plusieurs espèces d'aristoloche. La teneur en cet acide varie selon l'espèce, la partie de la plante et les individus.

C'est un composé toxique pour les reins, qui peut provoquer des défaillances rénales nécessitant une transplantation de rein(157).

Il est considéré comme carcinogène par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Il est pour ces raisons interdit dans plusieurs pays, comme l'Europe, l'Égypte, le Japon et le Venezuela.

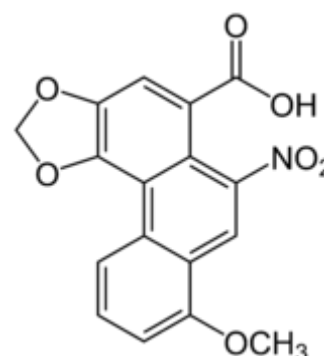


Figure31 : structure d'acide aristolochique.

10.1.2. Mécanisme d'action :

Les acides aristolochiques I et II sont structurellement apparentés aux acides carboxyliques du nitrophénanthrène. Ils sont métaboliquement activés par nitroréduction en aristolactams I et II capables de former des adduits avec l'adénosine ou la guanosine de l'ADN (151).

Ainsi, six ans après l'arrêt de l'exposition aux plantes chinoises, on retrouvait encore dans le tissu rénal des patientes de la cohorte belge: 1,2 à 16,6 par 10^9 nucléotides normaux de 7 désoxy-adénosine- N^6 yl aristolactam I, 0,6 à 6,8 par 10^9 nucléotides normaux de 7 désoxy-adénosine- N^6 yl aristolactam II et 0,4 à 8,2 par 10^9 nucléotides normaux de 7 désoxy-guanosine- N^2 yl aristolactam I (123).

La toxicité tubulaire des acides aristolochiques pourrait être expliquée par cette altération de l'ADN cellulaire. En effet, dans le modèle des cultures cellulaires du tube proximal d'opossum, il existait une corrélation positive entre les doses d'acides aristolochiques introduits dans le milieu de culture et, d'une part, l'importance de la réduction de l'endocytose protéique et, d'autre part, la quantité d'adduits d'ADN formés par les aristolactams. Ces observations suggèrent que les modifications de l'ADN des cellules tubulaires par les acides aristolochiques ont altéré la synthèse protéique de la mégaline, récepteur de la bordure en brosse responsable de l'endocytose des microprotéines (93).

10.2. *Aristolochia* :

- Nom scientifique : *Aristolochia Clematitis*
- Nom latin : *Aristolochia*
- Nom arabe : زرواند
- Famille : Aristolochiaceae



a. Descriptif botanique :

a.1. Description : C'est une plante d'origine méditerranéenne préférant les sols calcaires et humides (lisière, bosquet). Aujourd'hui, on la rencontre également dans toute l'Europe centrale.

C'est une plante herbacée (20 à 80 cm) à tige dressée et anguleuse. Les feuilles sont larges et cordiformes (en forme de cœur). Le fruit de 5 cm de diamètre est une petite capsule en forme de poire. L'Aristolochie clématite possède également des stolons souterrains.

Les fleurs de l'Aristolochie clématite sont jaunes et dégagent une odeur désagréable. Elles forment un tube d'environ 3 cm, par lequel les insectes pénètrent, attirés par le nectar. Le « piège » ainsi formé contient le pistil et les étamines, organes mâles et femelles de la plante. Les insectes pollinisateurs sont principalement des petites mouches. Une fois dans le réceptacle, les pollinisateurs ne peuvent s'échapper à cause des poils du conduit orientés vers le bas. Ces insectes vont donc se charger du pollen contenu dans les anthères. Les poils se fanent alors, ce qui libère les insectes. Ceux-ci véhiculent à leur insu les gamètes mâles de la plante vers un autre individu, et assurent ainsi la reproduction de l'espèce.

a.2. Usage : *Aristolochia* ; une espèce végétale appartenant à la très cosmopolite famille des aristolochiacées, est très utilisée en médecine traditionnelle, elle est utilisée pour faciliter les accouchements, ainsi dans un document traitant de la médecine arabe, Ibn al-Baytar, l'un des plus illustres botanistes arabes, les mentionne sous le nom d'« aristuluya ».

en Europe, l'espèce commune *Aristolochia clematitis* L. a longtemps joui d'une solide réputation de remède abortif. Cette réputation n'était pas usurpée vu la haute toxicité de cette famille comme nous le verrons plus loin.

L'aristoloche est utilisée pour fixer les buttes. Les feuilles et les souches sont utilisées en médecine pour traiter l'arthrite, la goutte et les rhumatismes. La plante séchée servait autre fois de répulsif pour les puces. **(108)**.

b. Clinique :

b.1. partie et préparation toxique : présence de substance toxique (acide aristolochique) au niveau de ses parties souterraines. Les préparations administrées par voie oral peuvent provoquer une toxicité.

b.2. toxicité : L'Aristoloche clématite possède de l'acide aristolochique au niveau de ses parties souterraines. Cette molécule est toxique pour l'homme avec de multiples conséquences. En particulier, une exposition à l'acide aristolochique peut entraîner l'apparition d'une insuffisance rénale chronique terminale, comme cela a été le cas en Belgique, chez des femmes prenant des capsules pour maigrir contenant des herbes chinoises contaminées **(157)**. L'acide aristolochique a été proposé comme cause de la néphropathie endémique des Balkans**(108)**.

L'exposition se ferait alors par la consommation de farine de blé, contaminée par des graines d'aristoloche clématite lors de la récolte.

Aristolochia est une plante spontanée fréquemment utilisée dans la médecine traditionnelle marocaine pour le traitement des différentes maladies y compris les palpitations de l'aorte abdominale et les maladies digestives, mais le genre aristoloche est classé parmi les plantes dangereuses pour la santé humaine puisqu'il renferme les acides aristolochiques qui sont avérés cancérogènes, néphrotoxiques et hépatotoxiques. Malheureusement, le coté toxique de cette plante est complètement ignoré.

Afin de mettre la lumière sur les effets indésirables de cette plante, nous avons entrepris un travail dans ce sens. Des extraits aqueux des racines de cette plante ont été testés sur des animaux de laboratoire. Deux types de toxicité ont été évalués :

- une toxicité aigue : par voie orale en une dose unique sur des souris des deux sexes durant une semaine.

- une toxicité chronique : des rats de laboratoire ont été gavés par extrait aqueux des racines D'Aristolochia, et ceci pendant une période de 12 semaines. Nos résultats montrent bien la toxicité de l'extrait aqueux des racines de cette espèce. Des altérations ont été révélées, aussi bien au niveau sérologique qu'histologique. Sur base de ces résultats, nous pouvons avancer que l'espèce Aristolochia baetica est une plante médicinale potentiellement toxique qu'elle doit être utilisée avec beaucoup de prudence. **(161)**

11. Plantes à polyphénol :

11.1. Relation structure – activité de polyphénol :

11.1.1. Généralité :

Les polyphénols constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal. On les trouve dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Les polyphénols sont des métabolites secondaires, ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal comme la croissance, ou la production (125).

L'expression de « composés phénoliques » est utilisée pour toutes substances chimiques possédant dans sa structure un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupements hydroxyles. (128).

Un nombre considérable de ces composés sont formés de deux noyaux benzéniques A et B reliés par un hétérocycle de type pyrane. Ces composés diffèrent les uns des autres par la position des substitutions sur les noyaux A et B, par la nature de l'élément central et par la position, la nature et le nombre de molécules de sucre fixées ainsi que par la nature de la liaison hétérosidique.

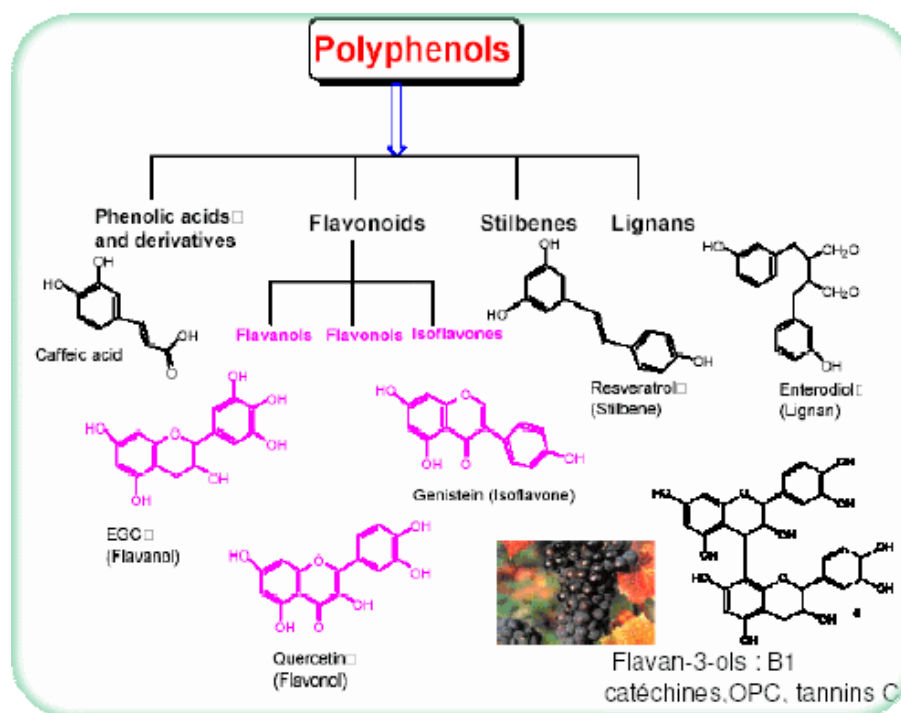


Figure 32 : classification structurale de polyphénols.

Les polyphénols sont des produits de la condensation de molécules d'acétyl-coenzyme

A et de phénylalanine. Cette biosynthèse a permis la formation d'une grande diversité de molécules qui sont spécifiques d'une espèce de plante, d'un organe, d'un tissu particulière. (34).

11.1.2. Mécanisme d'action :

Il semble que, pour un polyphénol donné, la distribution de produit d'oxydation soit peu dépendante de la nature du système oxydant. Selon ce dernier, l'oxydation peut procéder par succession de transfert mono-électronique avec formation d'intermédiaires radicalaires (radicaux aryloxy) ou par oxydation bi-électronique. Malgré la forte délocalisation de leur électron p, les radicaux aryloxy dérivés des polyphénols sont des intermédiaires très instables qui ne sont détectable que par méthodes cinétiques rapides. Ils évoluent rapidement par dimérisation, dismutation voire réaction avec le dioxygène. Il semble que la plupart des radicaux dérivés de polyphénols suivent une cinétique de second ordre, ce qui suggère que la dimérisation, dismutation sont les voies privilégiées. Cette dernière voie requiert en générale un noyau catéchol (voire pyrogallol ou 1,2,3-trihydroxybenzène) tels que la catéchine, la quercétine, l'acide gallique ou l'acide caféique. Elle s'accompagne alors de la formation d'une *ortho*-quinone avec régénération du polyphénol parant. La formation de radicaux semi-quinone à partir d'un polyphénol à noyau catéchol est représentée dans le cas de l'acide caféique. Le renforcement de la liaison H intramoléculaire au cours de la dissociation favorise le transfert d'atome H. (20, 34).

11.2. *Camellia Sinensis* :

- Nom scientifique : *Camellia Sinensis*
- Nom latin : Thé Vert
- Nom arabe : الشاي الأخضر
- Famille : Theaceae



a. Descriptif botanique :

a.1. Description : Le théier est un arbre à feuilles persistantes, pouvant atteindre de 10 m à 15 m, jusqu'à 20 m pour certaines variétés. Sa hauteur est limitée par la taille en culture. Il existe des théiers sauvages plusieurs fois centenaires faisant plus de 30 m. Le théier pousse sur les sols acides entre 1 000 et 2 000 mètres d'altitude, sous climat chaud et humide. Le théier le plus vieux du monde (1800 ans) se situe à Pu'er dans la province du Yunnan en

Chine. La province de Fengqing se targue de posséder le plus vieux théier du monde, âgé de 3750 ans et portant une frondaison de 68 m³.

Les feuilles alternes, persistantes, ont une forme allongée, elliptique longues de 4 à 15 cm, sur 2 à 7 cm de large. Elles sont brillantes, vert foncé, relativement coriaces, avec une texture assez épaisse. Le pétiole est court, de 4 à 10 mm. La base est cunée, l'apex est aigu à acuminé, et les marges sont sciées.

Les fleurs du théier sont blanches à jaune clair, et mesurent entre 2,5 et 4 cm de diamètre. Solitaires ou en petits groupes de 3 ou 4, elles comptent cinq sépales persistants, cinq pétales, parfois plus jusqu'à 7 ou 8, de couleur jaune clair ou blanc-crème, et de très nombreuses étamines jaunes souvent soudées entre elles. L'ovaire est triloculaire.

Les fruits sont des capsules à déhiscence loculicide de 1,5-3 cm de diamètre environ. Les graines peuvent être pressées pour donner une huile.

Le *Camellia sinensis* se rencontre à l'état sauvage dans la zone montagneuse englobant le sud-ouest de la Chine, le nord de la Thaïlande, du Laos et de l'Assam, de sud-est de la Birmanie. **(31)**.

a.2. Usage : Le thé vert, grâce à son taux important en caféine et en vitamine C, est un stimulant utilisé pour lutter contre la fatigue. La consommation de thé favorise la perte de poids, en particulier dans le cas de traitements contre l'obésité, et réduit le taux de cholestérol, grâce à l'action antioxydante des polyphénols. Le thé vert, contenant du fluor, participe à la prévention des caries.

Son effet hypoglycémiant en fait un antidiabétique efficace. Il stimule le système immunitaire et prévient la grippe et le rhume. Les flavanes contribuent à la lutte contre le vieillissement et contre les troubles cognitifs. Son action préventive est efficace contre les maladies cardio-vasculaires, le cancer et les troubles hépatiques. Ses antioxydants s'opposent aussi aux agents responsables de la maladie d'Alzheimer. **(43, 60, 56)**.

b. Clinique :

b.1. Toxicité : Jusqu'en 1999, aucun cas d'hépatotoxicité liée à la consommation d'une plante médicinale à base de thé vert n'avait été décrit dans la littérature. Un extrait hydro-alcoolique fort de thé vert commercialisé sous le nom Exolise® (laboratoires Arko-pharma) a été responsable de 13 atteintes hépatiques entre 1999 (commercialisation en France en février 1999) et avril 2003 **(143)**.

Sur les 9 cas notifiés en France (soit 1 cas pour 83 812 traitements) et les 4 en Espagne, 12 concernaient des femmes âgées en moyenne de 43 ans. Les symptômes ayant

conduit les malades à consulter étaient des épigastalgies, un ictère, une asthénie, des nausées et/ou des céphalées qui survenaient 9 jours à 5 mois après le début du traitement.

Une hépatite mixte a été observée chez 10 des 13 malades. L'évolution a toujours été favorable généralement en 2 mois, avec par la suite un cas de réintroduction positive. Seule une transplantation hépatique a été nécessaire suite à l'apparition d'une encéphalopathie hépatique (hépatite fulminante) mais dans ce cas, l'imputabilité d'Exolise® a été jugée douteuse en raison notamment d'une consommation d'alcool associée (4 bières par jour)

Mécanismes:

Diverses propriétés ont été attribuées au thé vert, parmi les quelles une activité anti-oxydante en piégeant les radicaux libres et en inhibant la peroxydation lipidique **(138)**, un effet hypocholestérolémiant par inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol exogène **(87)**, une réduction du niveau de la pression artérielle **(149)**. Ou encore un effet protecteur contre le cancer **(84)**.

La ville de Shizuoka au Japon, où la production et la consommation de thé vert sont très largement répandues, est devenue célèbre pour son faible taux de cancers notamment gastriques. Le thé vert a été fortement suspecté pour expliquer cette particularité. Les mécanismes impliqués dans l'hépatotoxicité du thé vert ne sont pour l'instant pas connus. Lorsque les premiers cas d'hépatotoxicité liée à la prise d'Exolise® ont été rapportés en France **(143)**.

La contamination d'un lot par un agent extérieur avait été évoquée devant l'absence de molécule connue pour être hépatotoxique entrant dans la composition de ce produit de phytothérapie. Une autre piste pour expliquer l'hépatotoxicité du thé vert pourrait être le mode d'extraction des préparations commerciales. En effet, Exolise® et Mincifit® sont des extraits hydroalcooliques de thé vert. L'alcool, constituant majoritaire de ces 3 produits de phytothérapie, pourrait exercer une toxicité directe sur les hépatocytes mais pourrait surtout permettre d'extraire plus de GEPC du thé vert que l'eau bouillante **(100)**. Et expliquer l'innocuité des extraits aqueux de thé vert utilisés depuis les anciens temps. La feuille de théier non fermentée contient entre autres des composés phénoliques qui peuvent constituer jusqu'à 30 % de la masse de la feuille. **(27)**.

Le GEPC, de nature flavanique, représente 60 % des composés phénoliques du thé vert issu de *Camellia sinensis* Exolise® est un extrait hydro alcoolique de thé vert qui contient 25 % de catéchines dont du GEPC. Mincifit® qui est aussi un extrait hydro-alcoolique de thé vert contient donc une quantité importante de GEPC.

Dynasvelte Forte® est quant à lui un café soluble dont 100 grammes contiennent 187,5 mg de GEPC. L'hypothèse d'un apport extérieur paraît la plus probable pour expliquer l'origine du GEPC dans Dynasvelte Forte® puisque le café ne semble pas en contenir naturellement (14).

Selon Peyrin-Biroulet L et al, dans leur observation, le seul principe actif commun à Mincifit® et Dynasvelte Forte® était le GEPC. (130).

L'hépatotoxicité du GEPC pas été décrite dans la littérature et si son tropisme hépatique ne fait pas de doute, les différentes études publiées à ce jour étaient plutôt en faveur d'une action hépatoprotectrice de cette substance (82).

11.3. *Thymus vulgaris* :

- Nom scientifique : *Thymus vulgaris*
- Nom latin : thym
- Nom arabe : الزعتر
- Famille : Lamiaceae



a. Descriptif botanique :

a.1. Description : Plantes vivaces, à limbe foliaire entier, Inflorescence formée, au moins dans sa partie supérieure de glomérules rapprochés en forme de capitule ou d'épi dense. Pour l'examen de la répartition des poils sur la tige, on se basera de préférence sur le 2^e entrenœud sous l'inflorescence. Étamines dépassant la lèvre supérieure de la corolle (au moins 2 d'entre elles), à filets divergents. Diverses espèces de thym se plaisent généralement bien dans le Sud grâce au climat chaud.

Le thym est très résistant. Il a besoin de soleil et pousse à l'état sauvage sur les collines arides et rocailleuses des régions méditerranéennes. Le thym peut se reproduire par semis ou par division de racines, marcottage, ou bouturage. Les plantations s'effectuent tous les 30 cm. À chaque printemps, il est préférable d'engraisser la terre avec de l'engrais ou de la poudre d'os et de couper la plante de moitié pour favoriser l'apparition de nouvelles pousses. Par contre, il ne faut pas mettre de l'engrais durant l'été car cet apport excédentaire de vitamines rend la plante fragile à l'époque des gelées. Pour la culture en pot, utilisez une terre poreuse.

a.2. usage : Le thym est utilisé comme aromate en cuisine et comme plante médicinale, dans les tisanes ou même dans les bonbons (Ricola par exemple). En tisane, il

sert à soigner les infections respiratoires. Une tisane de thym est également efficace pour drainer le foie, ce qui fait qu'il est recommandé par la naturopathie pour les personnes subissant une chimiothérapie, traitement très destructeur pour le foie.

Le thym est une herbe de Provence, c'est-à-dire une plante condimentaire très utilisée en particulier dans la cuisine provençale et rurale. Avec le laurier le persil le romarin, l'origan, il fait partie du bouquet garni qui relève de nombreuses recettes de viande en sauce.

Il est aussi l'un des principaux ingrédients du zaatar, mélange d'épices utilisé au Moyen-Orient.

En aromate ou en infusion, c'est un désinfectant des voies digestives souvent utilisé en association avec le romarin et la sauge. Le thym soulage les digestions difficiles.

L'infusion de thym peut s'utiliser en bain de bouche en cas d'inflammation des gencives et en gargarisme en cas d'irritation de la gorge ou d'angine. Mais surtout le thym ou des préparations contenant du thym s'utilisent en fumigation pour traiter les rhinites et les sinusites. Le thym aussi peut être utilisé pour la maladie du foie.

Le thym peut être également utilisé pour fabriquer des liqueurs particulièrement parfumées quand elles sont à base de fleurs ramassées l'été. **(07 ; 65).**

b. Clinique :

b.1. partie et préparation toxique : les substances toxiques de la plante (Flavonoïdes) ce trouve dans les feuille. **(Fig. 33)**

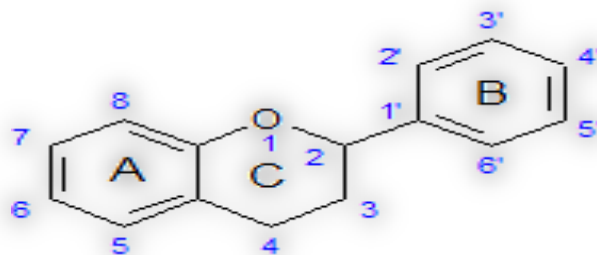


Figure33 : Structure des Flavonoïdes.

b.2. toxicité : La feuille de thym contient des flavonoïdes (pigments jaunes) aux propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et antispasmodiques. Ce sont des dérivés de la quercétine, de l'apigénine et de la lutéoline ; on les retrouve dans beaucoup d'autres plantes.

- thym commun chémotype paracymène (*Thymus vulgaris* et *paracymène*), propriété principale : antalgique avec des précautions spécifiques (forte irritation cutanée, hépatotoxicité).

- thym commun d'Espagne chémotype thymol (*Thymus zygis* et *thymol*), propriété principale : anti-infectieuse majeure avec des précautions spécifiques (dermocausticité, hépatotoxicité).

- thym à feuilles de sarriette (thym blanc, thym à bornéol), *Thymus saturoïdes*, propriété principale : anti-infectieuse avec des précautions spécifiques (forte irritation cutanée, hépatotoxicité). **(80)**.

Chapitre II :

Partie Pratique

1. Etude épidémiologique descriptive et ethnobotanique :

1.1 Enquête ethnobotanique

Cette enquête ethnobotanique a été réalisée dans le but de mettre en évidence l'importance et l'usage des plantes utilisés en médecine traditionnelle présentant un risque toxicologique (les plantes hépatotoxique).

1.2. Déroulement de l'enquête :

Les données concernant l'usage de ces plantes utilisé dans la médecine traditionnelle ont été collectées de chez 34 herboristes exerçant au niveau de la wilaya de Constantine et au niveau des différentes cités suivantes : Daksi, Ouade elhade, Centre ville, Didouche mourad, Hamma bouziane, khroub, Nouvelle ville, Ain Smara, Zighoud Yousef.

(Voire annexe 1).

1.3. Résultats :

Notre échelonnage est composé de : 28 hommes et 6 femmes soit un sexe ration de 4.66 **(Fig. 34).**

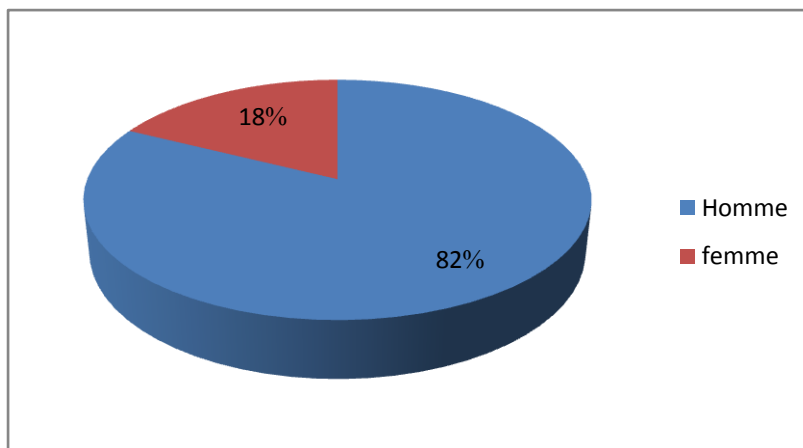


Figure 34 : Répartition des herboristes selon le sexe.

Suite au questionnaire on a constaté que 70 ,58% d'entre eux exercent ce métier depuis 1 à 10 ans, (26,47%) exercent ce métier depuis entre 10-20ans, Le reste 2,94% sont dans ce métier depuis plus de 20 ans. **(Fig35). (Voire annexe3).**

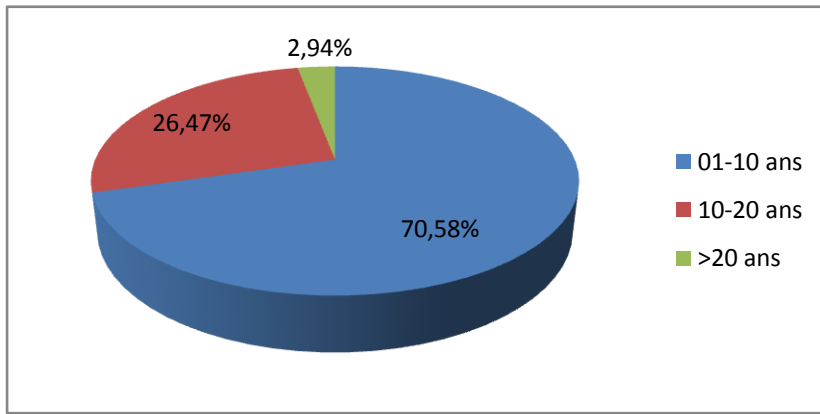


Figure 35 : Répartition des herboristes selon la durée d'exercice.

Selon le niveau intellectuel on a trouvé que la majorité des herboristes (80%) ont appris ces connaissances de médecine traditionnelle par expérience et par pratique.

Seulement 20% sont des diplômés universitaires, notamment en biologie et en botanique (**Fig. 36**). (Voire annexe 3).

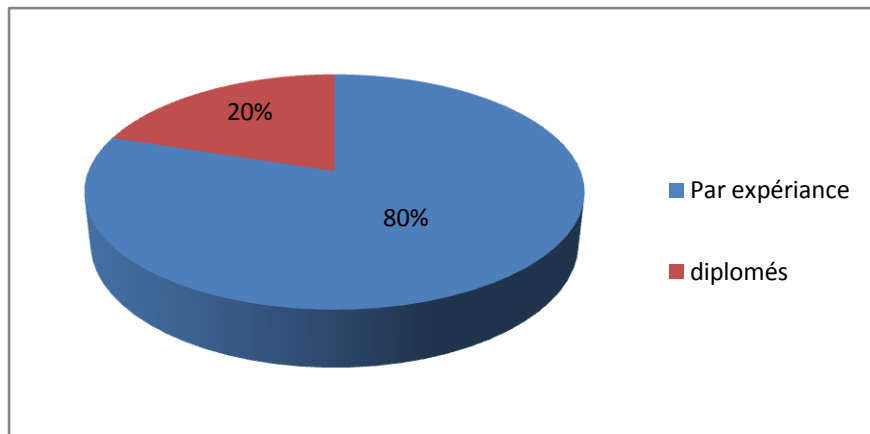


Figure 36 : Répartition des herboristes selon leur niveau d'étude.

Ces herboristes pratiquent leur métier dans les souks populaires (52%), (40%) dans les magasins.

Seulement 8 % d'entre eux travaillent à domicile (sexe féminin). (**Fig37**). (Voire annexe 3).

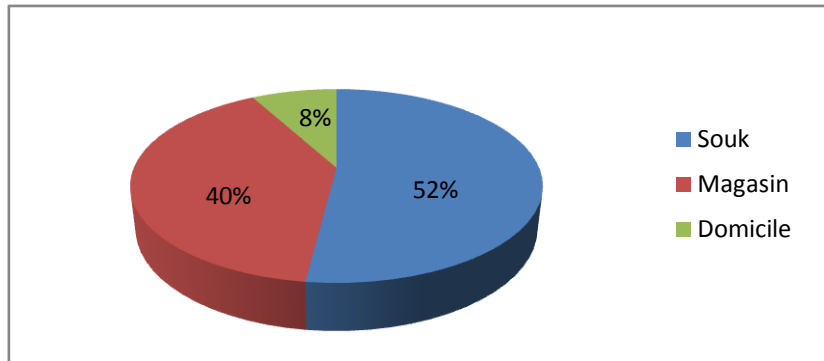


Figure 37 : Répartition Des Herboristes Selon Le site d'exercice.

Les connaissances ancestrales et/ou le charlatanisme a fait que les herboristes connaissent plusieurs plantes à usage thérapeutique dans un but de traiter toutes les pathologies entre autre les pathologies hépatiques.

On a établi une démarche de recoupement entre les démarches commerciales et les études bibliographiques on constaté que seul 3 sur 28 présentent un risque d'hépatotoxicité soit 11% (Fig.38). (Voire annexe 4 et 5).

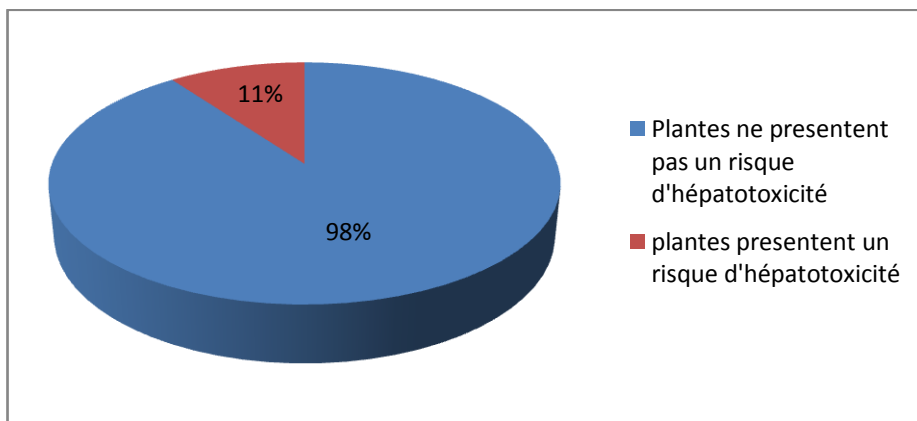


Figure 38 : Evaluation des Connaissances des herboristes.

Parmi la liste des plantes on a choisi *Ecballium elaterium*, le choix de cette plante pour l'étude pratique était basé sur sa large distribution au niveau du territoire algérien, et du fait de son utilisation pour différentes indications en ignorant son vrai danger pour la santé du patient, car sa toxicité n'est pas trop étudiée comme d'autres plantes.

En ce qui concerne la plante, tous les herboristes la connaissent. 74% la désignent par son nom vernaculaire « fagouss l'hmir », 26% la connaissent aussi sous d'autres noms, surtout « fagouss aghyoul » ou « fagouss boughyoul » (Fig39).

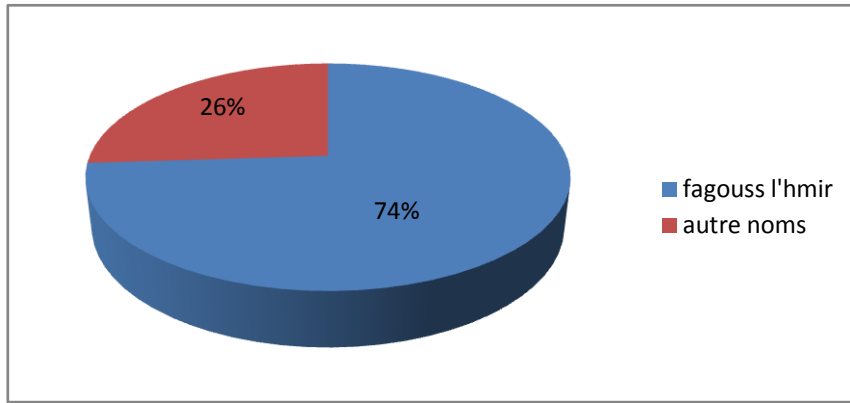


Figure39 : Modalités nominatives de *l'Ecballium Elaterium* lors de la vente.

Cette plante est prescrite, sous sa forme fraîche seulement, par 72% des herboristes, sous sa forme desséchée par 4% seulement le fruit est utilisé (**Fig40**).

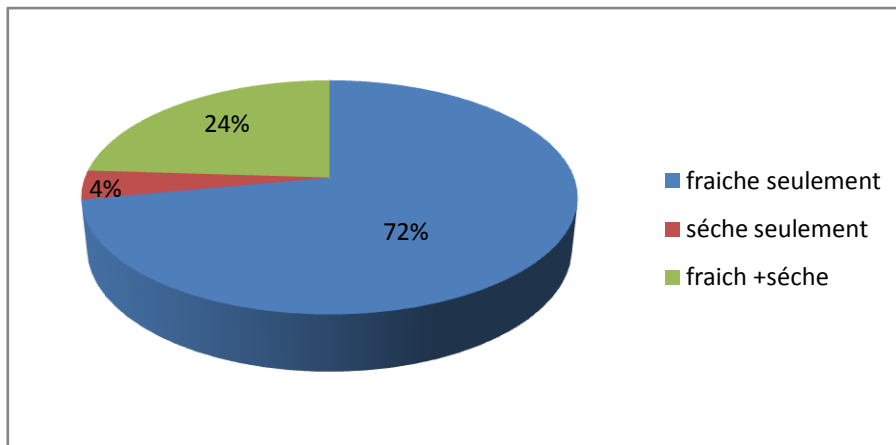


Figure 40 : Forme d'usage de *l'Ecballium Elaterium*.

Le fruit est donné seul par 70 % des herboristes, et 30% le donnent en association avec de l'huile d'olive surtout (et aussi avec: la coloquinte, le curcuma, le henné, le clou de girofle, la cannelle, le cresson alénois, le cyprès, lentisque, le citron, le miel, œufs crus, le lait de chèvre, la viande et graisse de chèvre). (**Fig. 41**)

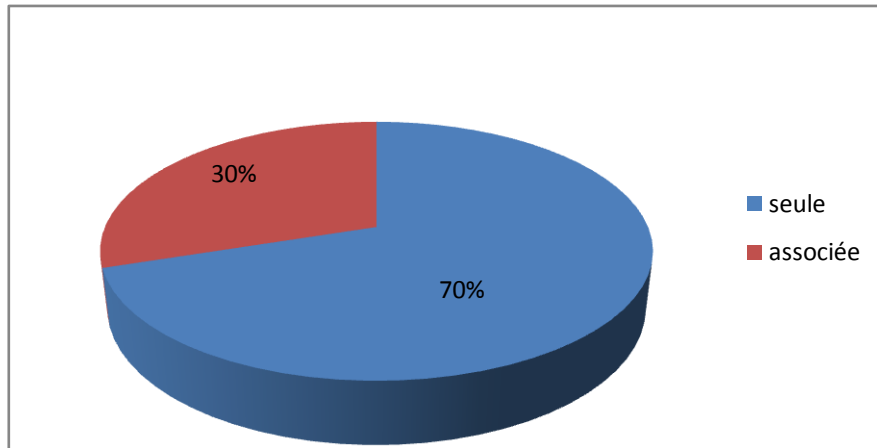


Figure 41 : Usage thérapeutique de l'*Ecballium Elaterium*.

Le fruit est préconisé pour les patients souffrant d'ictère et d'hépatite par 98% des herboristes, (10%) pour traiter les hémorroïdes, (10%) la migraine, (8%) le diabète

Et la constipation (6%).le fruit est aussi prescrit pour soulager d'autres malaises tels les douleurs articulaires et rhumatismales, la fièvre et les otites ; et pour des fins cosmétiques (renforcer les cheveux). (**Fig42**). (**Voire annexe2**).

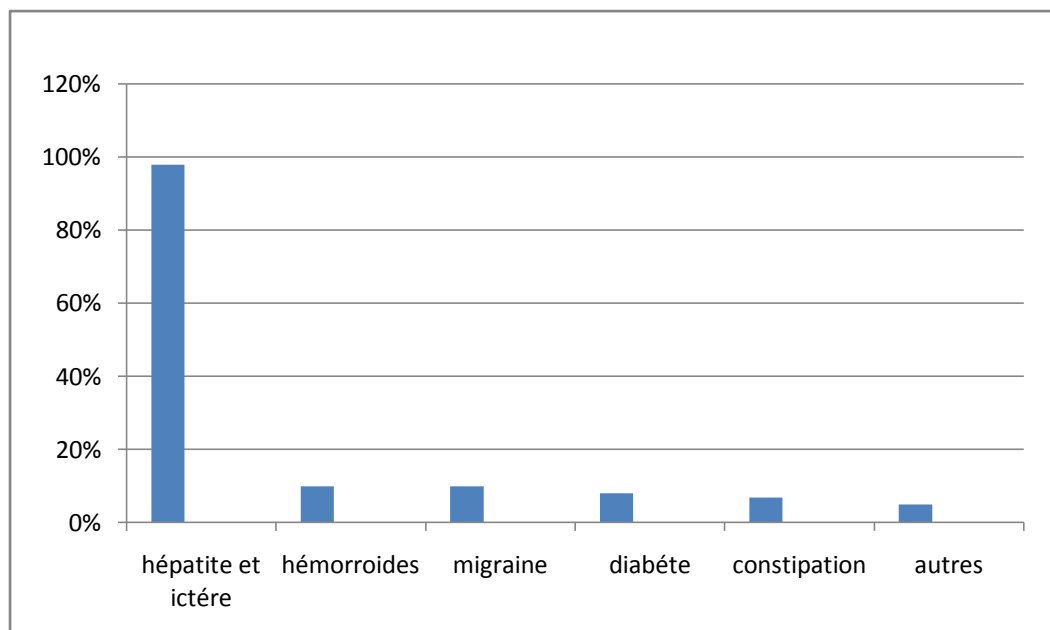


Figure 42 : Usage thérapeutique.

Concernant la voie d'administration, 70% des herboristes sont unanimes sur l'instillation nasale du suc de fruit, la rendant la voie majoritaire d'usage traditionnel, suivie par la macération du fruit sec (26%).

Les autres voies secondaires (rectale, orale et en usage externe) sont minoritaire et sont indiqués respectivement à 12%, 8%, 4% par les herboristes. **(fig43)**.

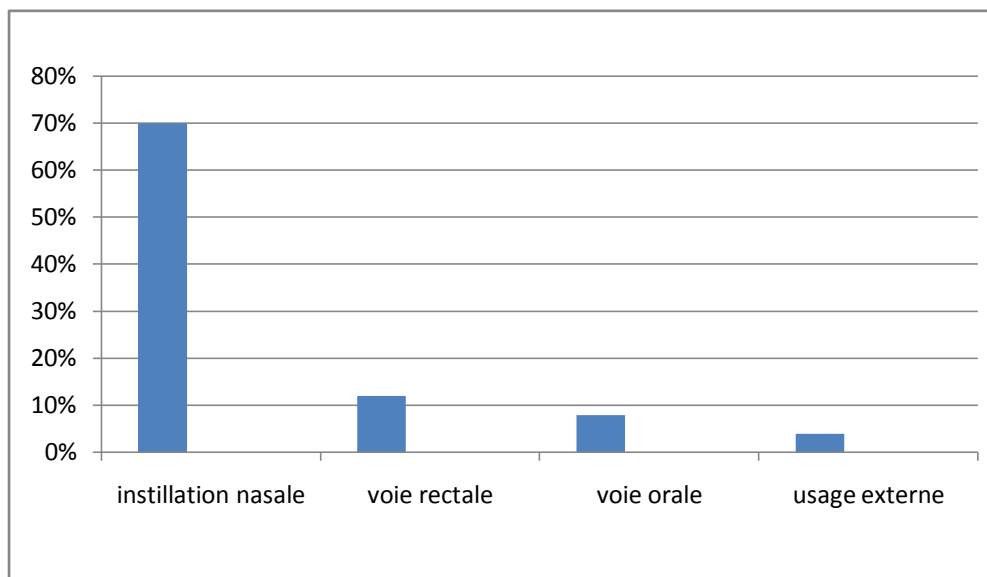


Figure 43 : Mode d'administration de la plante

La déclaration de la toxicité du concombre d'âne est déclarée importante par 62% des herboristes, dont 19.35% disent qu'il est hépatotoxique, voire même mortel. alors que seulement 25.80% disent qu'il est toxique à cause de son effet irritant pour la peau et pour les voies nasales.

Certains herboristes (quatre) attribuent à cette plante d'autres effets indésirables tels les troubles digestifs (diarrhées et vomissements) et les hémorragies internes. **(fig44)**.

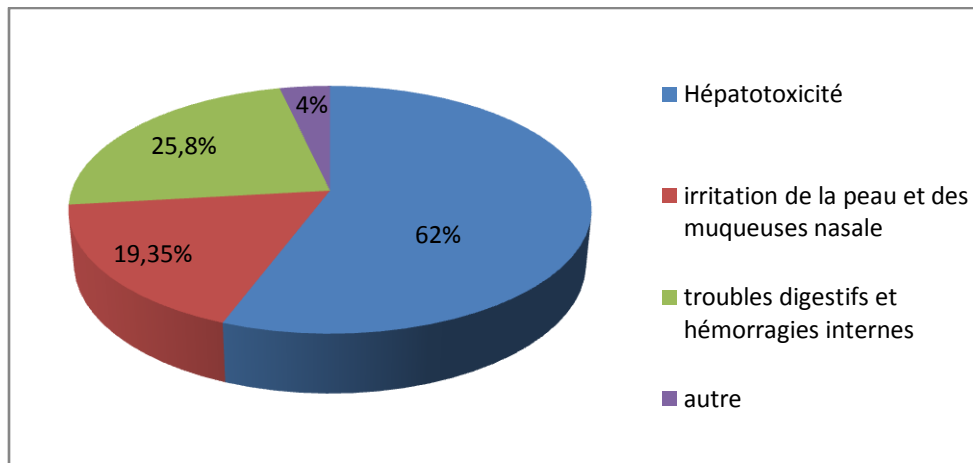


Figure44 : Différents effets indésirables.

A cause de ses effets nocifs, le concombre d'âne n'est utilisé que chez les adultes, et est contre indiqué chez les enfants par tous des herboristes interrogés

2. Etude in vivo des effets hépatotoxiques du suc du fruit de l'*Ecballium elaterium* :

2.1. Objectif :

Une étude des effets hépatotoxiques induits par le fruit d'*Ecballium elaterium* utilisé traditionnellement lors du traitement de l'ictère.

2.2. Protocole expérimentale :

2.2.1. Choix d'animal :

On a utilisé 38 souris blanches de race *Mus musculus* (20 souris pour la voie intra-péritonéale, et 18 souris pour la voie orale) ; de sexe male, et de poids moyen compris entre 20 et 30 g.

2.2.2. Administration du suc du fruit :

Avant l'administration, on a du préparer le suc à utiliser en suivant la recette décrite dans la médecine traditionnelle.

2.2.2.1. Préparation du suc :

L'incision de 1.162kg du fruit frais. Nous a donné 116ml. Du suc d'*Ecballium elaterium*. C'est un liquide verdâtre, de pH=6.75.



2.2.2.2. Détermination des volumes :

a- voie intra-péritonéale:

La DL50 de la *cucurbitacine D* est 1.75mg/kg (**163**), étant le composé le plus toxique du fruit.

Afin d'estimer la valeur de la DL50 pour le suc, on a utilisé 5 lots de 04 souris chacun. La voie d'administration utilisée est la voie intra péritonéale. On a administré une série de volumes du suc.

On a noté la mortalité des souris dans les 24 heures qui ont suivies l'administration. Les résultats figurent dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Nombre de mortalité en fonction des volumes/voie IP.

Volume (ml/Kg)	Nombre de morts
1	0
2	0
3	1
4	2
5	4

Pour déterminer le volume à considérer comme étant une DL50, on a procédé à tracer une courbe de Bliss, qui est une droite dont la formule est la suivante :

$$\text{Probit} = a \text{ Log [volume injecté]} + b$$

Les unités probits correspondent à des écarts types réguliers constants, correspondant chacun à un pourcentage de mortalité, autour de la moyenne qui, elle-même étant fixée à 0 pour éviter des nombres négatifs. Les unités probits sont obtenues en ajoutant 5 à ces valeurs. **(164).**

Le tableau (6) exprime les résultats obtenus, et donnée la courbe suivante (Fig.47) :

Tableau 6 : Courbe de Bliss DL50 du suc / IP.

Log V	% de morts	Probit
0	0	$-\infty$
0.30	0	$-\infty$
0.48	25	4.33
0.60	50	5
0.69	100	$+\infty$

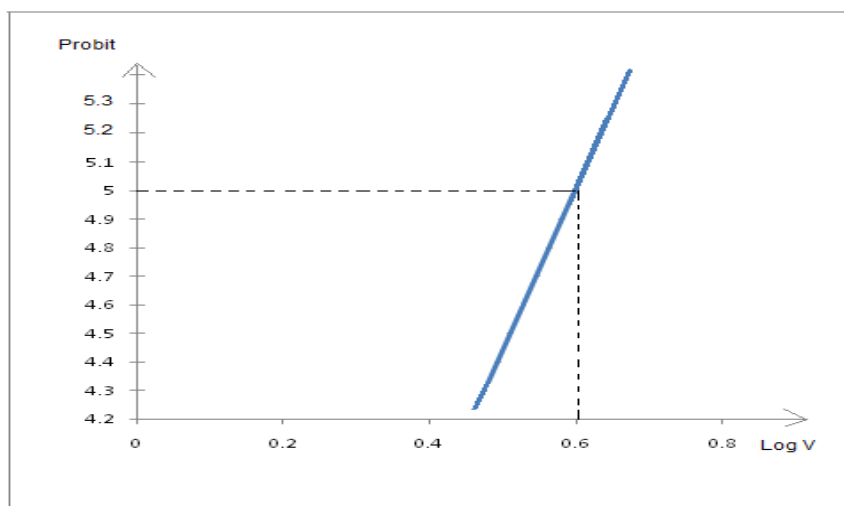


Figure 45 : Courbe de Bliss voie IP

D'après cette courbe on a réalisée une extrapolation du point ayant une unité probit de 5 (qui correspond à 50% de mortalité) et on a déterminé graphiquement l'abscisse. Pour le suc, on a trouvé que $\text{Log } V = 0.60$ et donc le volume correspondant est 3.98 ml/Kg.

Donc, le volume qu'on a estimé comme des DL50 était de 4 ml/Kg pour le suc par la voie intra-péritonéale.

b- voie orale :

La DL50 est estimé de 5mg/kg (39), de poids chez les souris par voie orale. Afin d'estimer la valeur de la DL50 pour le suc, on a utilisé 6 lots de 3 souris chacun. On a administré 500 μ l a tous les lots une série des volumes :

Solution	V de l'eau distillé (ul)	V de l'extrait (ul)
X1 brut	0	500
X2 1/2	250	250
X3 1/4	375	125
X4 1/10	450	50
X5 1/20	470	25

Les résultats qui déterminent le nombre de souris morte en 24h figurent dans le tableau7 :

Tableau 7: Nombre de mortalité en fonction des volumes/voie orale.

Volume (ml)	Nombre de morts
X0	0
X1(1/20)	0
X2(1/10)	2
X3 (1/4)	1
X4(1/2)	3
X5 Brut	3

Pour déterminer la DL50, on a tracé une courbe de Bliss, selon le même procédé réaliser pour la voie IP

Les résultats sont exprime dans Le tableau 8 :

Tableau 8 : Courbe de Bliss DL50 du suc / voie orale.

Log V	% de morts	Probit
1.39	0	2.34
1.69	33	4.58
2.09	67	5.46
2.39	100	8.19
2.69	100	8.35

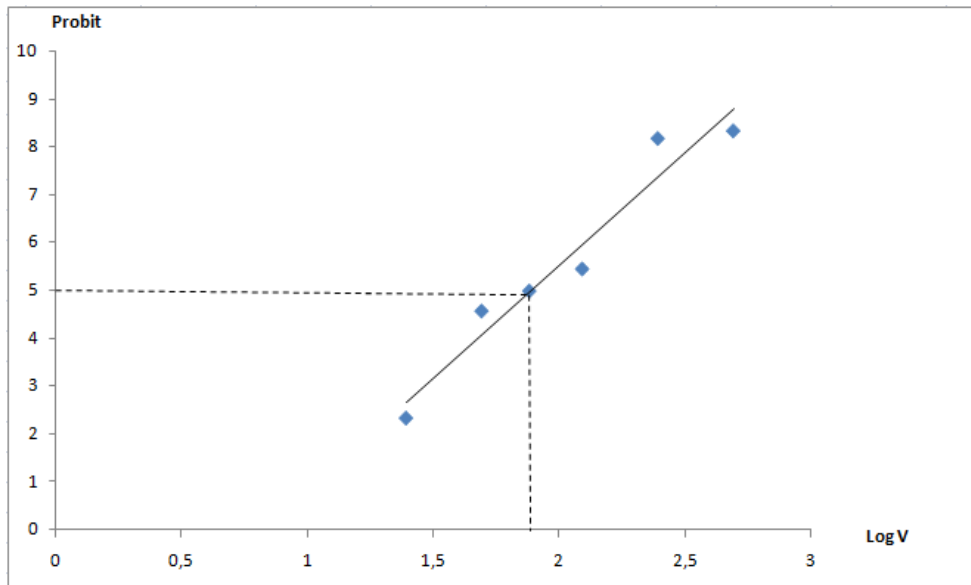


Figure 46 : Courbe de Bliss voie orale.

D'après la courbe on a fait une extrapolation du point ayant une unité probit de 5 (qui correspond à 50% de mortalité) et on détermine graphiquement l'abscisse. Pour le suc, on a trouvé que $\text{Log V} = 1.88$ et donc le volume correspondant est 0.1 ml/Kg.

Et donc, le volume qu'on a estimé comme des DL50 est 0.1 ml/Kg pour le suc par voie orale.

3. Etude macroscopique du foie après dissection :

Après la mort des souris au niveau de chaque lot à différente dose On a procédé à la dissection des souris afin de pouvoir apprécier des éventuelles altérations macroscopiques au niveau du foie.

3.1. Résultats :

a. voie intra-péritonéale :

Chez six souris appartenant à différents lots traités par le suc de l'*Ecballium* on a pu observer des masses blanchâtres dans leurs foies.



Figure 47: Foie sain.



Figure 48 : Foie altéré d'une souris traitée par la DL50 du suc.



Figure 49 : Foie altéré d'une souris traitée par la DL50/2 du suc.

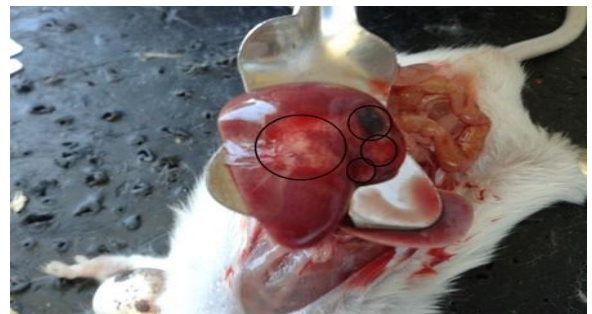


Figure 50 : Foie altéré d'une souris traitée par la DL50/4 du suc.



Figure 51 : Foie altéré d'une souris traitée par la DL50/8 du suc.



Figure 52 : Foie altéré d'une souris traitée par la DL50/16 du suc.

b- voie orale :

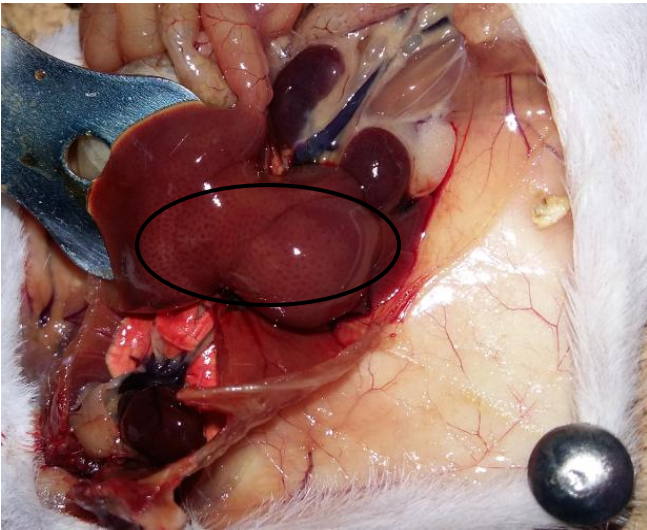


Figure 53 : Foie altéré d'une souris traitée par le suc brut

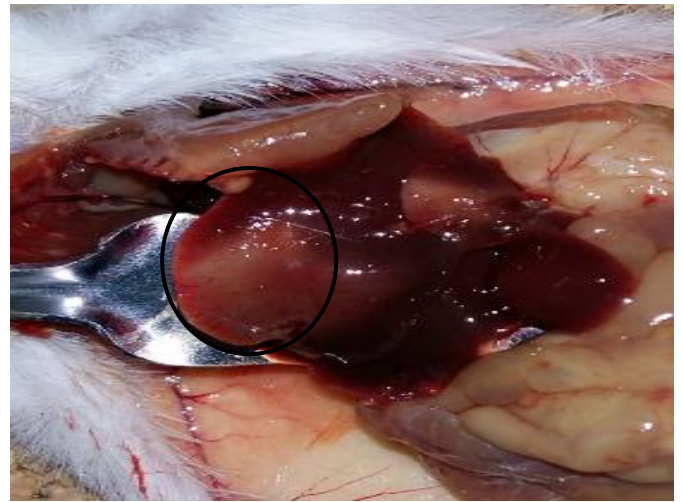


Figure 54 : Foie altéré d'une souris traitée par le suc diluer 1/2.



Figure 55 : Foie altéré d'une souris traitée par le suc diluer 1/4.

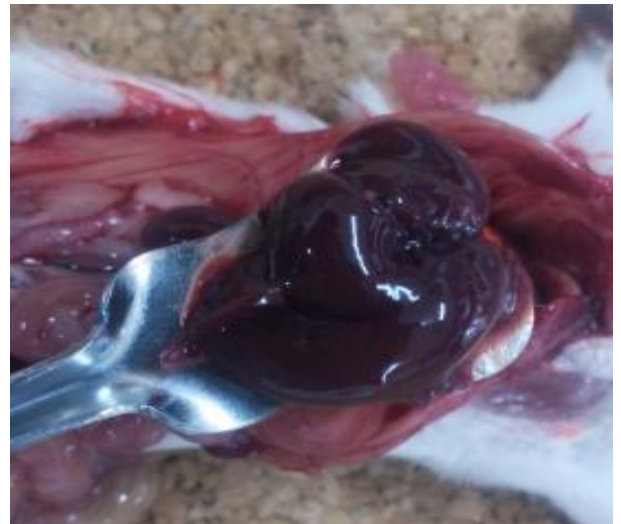


Figure 56 : Foie altéré d'une souris traitée par le suc diluer 1/10.

4. Discussion des résultats :

Suite au test in vivo on a constaté que la dose ne provoquant aucun décès est de 2ml/kg par voie IP et de 1/20 pour la voie orale.

Quant aux DL50 elles sont de 4 ml/kg par voie IP et de 0,1 ml/kg par voie orale ceci s'explique par une action directe lors du premier passage hépatique, avec formation probable de métabolites actifs.

Une modification de l'état morphologique du foie a été observée par rapport au témoin, une hépatomégalie modérée à faible dose et qui augmente progressivement avec les doses administrées.

Une modification de la couleur vers le rouge clair a été constatée suite à l'étude macroscopique suite à l'administration des deux voies IP et voie orale.

Un épaissement qui fait apparaître des taches blanchâtres synonymes d'une atteinte cellulaire à forte dose pour la DL50 et les dilutions au DL/2, DL/4 et DL/8 par voie intrapéritonéale

Contrairement à la voie orale ces protubérances sont observées pour le suc brut et les dilutions au 1/2 et au 1/4

Une étude microscopique a été initiée pour déterminer le type de lésions et qu'il serait souhaitable de compléter l'étude par les paramètres du stress oxydatif tels que le dosage du glutathion, de la vitamine E.....

Conclusion :

L'humanité doit tout aux végétaux, sa nourriture d'abord, un nombre important de matières premières, mais aussi des médicaments. Toutes les sociétés primitives ont su tirer parti de l'aide que leur apportent certaines espèces végétales connues empiriquement, et la recherche pharmaceutique actuelle s'emploie à recueillir les connaissances encore conservées, et explore les potentialités des plantes encore inconnues et immenses.

Mais les plantes qui ont le pouvoir de guérir, ont aussi le pouvoir de faire du mal. En effet, l'homme a constaté, depuis des millénaires, les effets toxiques des plantes qui peuvent toucher tous les organes et toutes les fonctions, voire être mortelles.

L'*ecballium elaterium* est l'une des plantes médicinales les plus utilisées pour ses vertus thérapeutiques anti inflammatoires, purgatives, et elle est largement préconisée traditionnellement pour le traitement des ictères et des hépatites.

Une autre propriété lui est attribuée, et citées dans de nombreuses recherches, qu'est la propriété anticancéreuse.

A cause de la présence de la cucurbitacine D dans toutes ses parties et surtout dans le suc de fruit, le concombre d'âne peut présenter une éventuelle hépatotoxicité..

Notre étude pratique réalisée in vivo nous a permis de conclure que cette plante, malgré ses vertus, présente une certaine toxicité hépatique.

Les résultats obtenus nous poussent à considérer une potentielle toxicité d'autres plantes utilisées traditionnellement, et par la même à reconsidérer l'idée répandue que « tout ce qui est naturel est inoffensif », donc il faut être vigilant vis-à-vis des prescriptions anarchiques des plantes médicinales.

En effet, le bon usage des plantes figure dans les obligations de la phytovigilance, qui veille à prescrire au « bon malade » la « bonne plante » et à la « bonne dose » pendant une durée bien déterminée.

De plus, cet état de fait résulte par l'absence d'un encadrement institutionnel par la mise en conformité l'aspect réglementaire dans tous ses aspects.

Référence :

A

- (1). **Abbas Suzanne**, Etude des propriétés de deux séries de substances d'origine naturelle : les cucurbitacines : analyse de leur biotransformation chez l'homme et mesure du pouvoir cytotoxique des cucurbitacines sur une lignée cellulaire de chondrosarcome humain, thèse : Biologie-Santé-Environnement, Montpellier, 2012, page : 24-25,31.
- (2). **Abiya Chelliah**, Biological Activity Prediction of an Ethno Medicinal Plant Cinnamomum camphora Through Bio-informatics: Ethno botanical Leaflets 2008 page:12: 181-190 ..
- (3). **Ader J L ; Carré F ; Dinh-Xuan A T ; Duclos M ; Kubis N ; Mion F ; Préfaut C ; Rooman S.** Physiologie coure + exos .Physiologie digestive .Ed .Masson Paris 2003.page: 257-260.
- (4). **Ader J L ; Carré F ; Dinh-Xuan A T. ; Duclos M ; Kubis N ; Mercier J ;Mion F ; Préfaut C ; Rooman S.** Physiologie. Masson 2006.
- (5). **Agil A, Miró M, Jimenez J, Aneiros J.** Isolation of anti-hepatotoxic principle form the juice of Ecballium elaterium. Planta Med 1999; 65:673-5.
- (6). **Ait Youssef Mohand**, plantes médicinales de Kabylie, 2006, page : 64-68, 113 -116.
- (7). **Alain Rey**, Dictionnaire historique de la langue française, Robert, 1992
- (8). **Ali Delille Lucienne**, plantes médicinales d'Algérie, 2013. Page: 64-96, 112, 134, 170,194.
- (9). **Almasiova V, Holovska K, Tarabova L, Cigankova V, Lukacinova A, Nistiár F.** Structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate insecticide. Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering2012. Page: 47:1319-1328.
- (10). **Amory H.** Approche clinique des suspicions d'insuffisance hépatique aigue chez le cheval. Prat. Vét. Equine, 2004, Page: 36, 33-38.
- (11). **Andersen JF, Plattner RD and Weisleder D.** Metabolic Transformations of Cucurbitacins by Diabrotica Virgifera Virgifera Leconte and D. Undecimpunctata Howardi Barber. Insect Biochem1988. Page: 18: 71-77.
- (12). **Apostolos P, Athanasios P, Georgios G, Charalambos S.** Severe uvular edema and resulting hypoxemia due to single use of Ecballium elaterium extract. Am J Case Rep 2012; page: 13: 11-3.
- (13). **Aronson J K**, Side effects of herbal medicines, 2009, page: 105,122,145,149
- (14). **Arts IC, van De Putte B, Hollman PC.** Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. 2. Tea, wine, fruit juices, and chocolate milk. J Agric Food Chem 2000; page: 48:1752-7.
- (15). **Australia New Zealand Food Authority (ANZFA):** pyrrolizidine alkaloids in food; a toxicological review and risk assessment, technical report n°2, Canberra & Wellington, 2001.

B

- (16).**Baulanger P ;Perlona J ;Isert G ;autre vaux .** Biochimie médicale-métabolisme et régulation1981.
- (17).**Baulard, L.** Anatomie physiologie microbiologie .Ed .BORDAS. Paris 1981, Page: 342
- (18).**Bedossa,P.** Aspects morphologiques du foie normal et pathologique. Path. Biol. 47(9). 1992. page : 879-885.
- (19).**Bellakhdar J,** Pharmacopée marocaine traditionnelle, 1997.
- (20).**Beloud Abdelkader,** plantes Médicinales d'Algérie, édition office des publications universitaires Alger, 2005, page : 136.
- (21).**Benhamou JP.** Hépatologie clinique. Flammarion, Paris1998. Page: 566-597.
- (22).**Benhamou J et Erlanger S.** Maladie du foie et des voies biliaires. 5ème édition. Paris : Flammarion médecine science2008. Page: 220.
- (23).**Benvegnu L ; Gois M et Bocsato S.** Histoire naturelle de cirrhose compensée virale: une étude prospective de l'incidence et la hiérarchie de complications majeures.2004. Page: 53, 744- 749.
- (24).**Bertholet M,** Traité élémentaire de chimie organique, livre III,Ch X, 1898, page :450.
- (25).**Bonnefont R D ,Thérond P , Delattre J.** Radicaux libres et antioxydants. Biochimie pathologique. Flammarion, Paris2003.page: 317.
- (26).**Brouzas D, Oanta M, Loukianou E, Moschos M.** Keratoconjunctivitis and periorbital edema due to Ecballium elaterium. Case Rep Ophthalmol 2012; Page: 87-90.
- (27).**Bruneton Jean,** Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal plants, 2 édition, 1993, page: 843-7.
- (28).**Bruneton Jean,** Plantes toxiques végétaux dangereux pour l'homme et les animaux,2 édition,2001 ,page :181-184, 204-207, 209, 211-212, 343-345.
- (29).**Bruneton Jean,** plantes toxique végétaux dangereux pour l'homme et les animaux, 3 édition, 2005, page : 428-429.
- (30).**Bruneton J.** Pharmacognosie - Photochimie, plantes médicinales, 4^e éd., revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, 2009, page : 1288 .
- (31).**Bruneton Jean,** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, Edition, 2009, page : 338-339, 511-513, 656, 985, 989-990, 994, 996, 1215, 1021-1022.

C

- (32).**Capdevielle.P,** DARRACA.R, Intoxication par le chardon à glu. Med. Trop, 1980, page : 40.
- (33).**Carrara Alain.** Plante des rizieres de camaragne, 2006, page : 176.
- (34).**Castroviejo S.** Real Jardín Botánico, CSIC, Madrid. 1986. Page: 1-8, 10-15, 17-18, 21.

- (35).**Celik TA, Aslantürk OS.** Investigation of cytotoxic and genotoxic effects of Ecballium elaterium juice based on Allium test. *Meth-ods Find Exp Clin Pharmacology* 2009; page: 31: 591-6.
- (36).**Cenker E, Ozbek Kerem, Canan K, Oktay E.** Severe uvular edema and nasal mucosal necrosis due to Ecbalium elaterium (squirt-ing cucumber): an allergic reaction or direct toxic effect? *Clin Toxicologie* 2008; page : 46: 257-8.
- (37).**Chen JC, Chui MH, Nie RL, Cordell GA and Qui SX.** Cucurbitacins and cucurbitane glycosides: structures and biological activities. **2005.** *Nat. Prod. Rep.*; page : 22: 386-399.
- (38).**Christian MEYER,** éditeur scientifique, Dictionnaire des sciences animales, Cirad, Montpellier, France. 2016.
- (39).*Chimica Therapeutica.* Vol. 4, 1969, Page: 459.
- (40).**Crispe I N.** Hepatic t cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol* 2003. Page:76, 123
- (41).**Cumming katy,** Sassafras tea. Using a traditional method of preparation to reduce the carcinogenic compound safrole, 2012, page: 51.

D

- (42).**Damirco G; Garcia Tsaoc G; Pagliaro N L.** Histoire naturelle et facteurs pronostiques de survie dans la cirrhose. Une revue systématique 118 étude 2006. Page: 44, 217-231.
- (43).**David Keighley .**The origins of Chinese civilization, Berkeley, University of California Press, 1983 Li Hui-li « The domestication of plants in China : ecological considerations » page: 21-63.
- (44).**De Berardinis V, Moulis C, Maurice M, Beaune P, Pessayre D, and Pompon D:** human microsomal epoxide hydrolase is the target of germander-induced autoantibodies on the surface of human hepatocytes. *Mol pharmacol* 2000; page: 58:542-51
- (45).**Delporte C, Muñoz O, Rojas J, Ferrándiz M, Payá M, Erazo S, Negrete R, Maldonado S, San Feliciano A and Backhouse N.** Pharmacological and Toxicological Study of *Kageneckia oblonga*, Rosaceae. *Z. Naturforsch* 57c. 2002; page: 100-108.
- (46).**D'espois M.** L'insuffisance hépatique chronique des équidés : synthèse bibliographique et observations personnelles 2003. Th. : Med.vet. : Toulouse : TOU 3, 40045. page : 118.
- (47).**Dinan L, Whiting P, Girault J P, Lafont R, Dhadialla TS, Cress DE, Mugat B, Antoniewski Ch and Lepesant JA.** Cucurbitacins are insect steroid hormone antagonists acting at the ecdysteroid receptor. *Biochem. J.* 1997, page: 327: 643-650.
- (48).**Divers T.J.** Hepatic disorders. In: Robinson N.E. *Current Therapy in Equine Medicine.* 4th Ed. Philadelphia: Saunders, 1997; page: 214-222.
- (49).**Djellouli F.** Aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques chez les agriculteurs utilisant les pesticides. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister en biologie. 2013.

E

- (50).**El-Demerdash F M., Dewer Y, Elmazoudy R H, Attia A.** Kidney antioxidant status, biochemical parameters and histopathological changes induced by methomyl in CD-1 mice. *Experimental and Toxicological Pathology* 2013. Page: 65: 897-901.
- (51).**Escandell.J.M, Recio.M.C, Manez.S, Giner. R. M,** cucurbitacin R reduces the inflammation and bone damage associated with adjuvant arthritis in lewis rats by suppression of tumor necrosis factor-alpha T lymphocytes and macrophages. *J pharmacolEXp ther.* 2007; page: 320:581-90.
- (52).**Evans J W, Stanfield J, Hoffman L S, Slaussen C.** Relationship of age and consumption of *Senecio vulgaris* to LH/hCG receptors in the stallion testis. *J. Reprod. Fer,* 1987, page: 35, 59-65.

F

- (53).**Fernanada Maria, Gomez Lavieri, Massaca Cristina d'olivera, guilherme Jose, Bonamin Leoni Villano.** comfry (*symphytum officinale L*) and experimental hepatic carcinogenesis, 2007, page : 1-6.
- (54).**Font Quer** *El Dioscorides Renovado.* 6th 1980, 768-770, Labor, Barcelona.
- (55).**Fourment P, Roques H.** *Repertoire des plantes medicinales et aromatiques d'Algerie.* Documents et renseignements agricoles. 1942.
- (56).**François-Xavier Delmas, Mathias Minet, Christine Barbaste,** *Le guide de dégustation de l'amateur de thé,* Edition du Chêne, 2007
- (57).**Francois B.** *Coure de Métabolisme et nutrition-Ictère ; faculté de médecine.Montpellier –Nimes.* 2008.
- (58).**Frank C L.** *Toxicologie.* MASSON Paris Milan Barcelone Bonn1992. Page : 41,8285, 198.

G

- (59).**Ganong W F; Barrett K E; Barman S M; Boitano S; Brooks H.** *Physiologiemédicale .3éme* Edition 2012. Page: 479-487.
- (60).**Georges Métaillé.** *Françoise Saban . Manger en Chine, Vevey, Alimentarium, 1997 .*
- (61).**Gilbert V.** *Anatomie du foie et du pancréas* 2003. Page: 99-107.
- (62).**Giles C J.** *Outbreak of ragwort (Senecio jacobaea) poisoning in horses. Equine Vet. J,* 1983, page: 15, 248-250.
- (63).**Gordon w P, Forte.A J, Mc Murty R J.** *Hepatotoxicity and pulmonary toxicity of pennyroyal oil and its constituent terpens in the mouse; Toxicol.Appl. Pharmacol,* 1982, page: 65.
- (64).**Gori Luigi, Galluzzi paola, Mascherini victorio, Gallo eugenia, Lapi francesco, Menniti-Ippolito francesca, Raschetti roberto, Mugelli alessandro, Vannacci alfredo, Firenzuoli fabio .**

Two contemporary cases of hepatitis associated with *Teucrium Chamaedrys* L. Decoction use. Cas reports and review of Literature, 2011, page: 521-526.

(65).**Grieve, Maud.** Thyme. A Modern Herbal. Hypertext version 1931.

(66).**Guy Ducourthial.** Flore magique et astrologique de l'Antiquité, Belin, 2003, page : 655.

H

(67).**Haetmann. T, Witte L.** chemistry, biology and chemoecology of the pyrrolizidine alkaloids vol 9, 1995, page: 155-233.

(68).**Hatam NAR, Whiting D A and Yousif N.** Cucurbitacin glycosides from *Citrullus colocynthis*. Phytochemistry 1989. Page: 28; 1268-1271.

(69).**Heber David.** PDR for herbal medicines, 2007, page: 151,640.

(70).**Hemmings,H.C ; Egan,T.D.** Pharmacology and Physiology for Anesthesia : Foundations and Clinical Application : Expert consult-online and print ,Elsevier Health Sciences 2013, page:476.

(71).**Highle.yman , L et franciscus A. (2004).** Introduction au foie. HCSP publications version Page: 145-148.

(72).**Hoefblad Klein,** tussialge, pas d'ane-tussilago farfara linné, fiche "faune flore de hesbaye" n 13, 2009.

I

(73). **Iserin paul,** larousse des plantes médicinales, 2001, page : 97, 123, 181, 186,189, 203,245.

(74). **Iserin paul,** larousse des plantes médicinales, 2003, page : 275.

(75). **Iserin paul,** larousse des plantes médicinales, 2007, page : 135, 137, 207-208, 234.

J

(76).**Jacquemin E.** Sécrétion biliaire .MT Pédia1998. Page : 179-185.

(77).**Jacqueson A et Piriou A.** Mécanismes et manifestation de l'action toxique au niveau hépatique .Toxicologie .Collection Le Moniteur Internat 2ème édition .Rueil-Malation : éditions groupe Liaisons SA1999.page : 59-78.

(78).**James a .duke,** handbook of medicinal herbs 2ème édition, 2010, page: 555.

(79).**Jayaprakasam B, Seeram NP and Nair MG.** Anticancer and anti-Inflammatory activities of cucurbitacins from *Cucurbita andreana*. Cancer Letters 2003. Page: 11-16.

(80).**Jean-Michel Hurtel.** Phytothérapie, Plantes Médicinales, Aromathérapie, Huiles Essentielles Revelesence Aromathérapie, une marque des Laboratoires Phytionys. 2016.

(81).**Jocelyn C.** Gènes, environnement et cancérogenèse. UdS/Faculté de Médecine/EA 4438. 2011.

K

- (82).Kagaya N, Tagawa Y, Nagashima H, Saijo R, Kawase M, Yagi K. Suppression of cytotoxin-induced cell death in isolated hepatocytes by tea catechins. Eur J Pharmacol 2002; 450:231-6.
- (83).Kloutsos G, Balatsouras D G, Kaberos A C. Upper airwayedema resulting from use of Ecbalium elaterium. Laryngoscope 111. 2001. Page: 1652-5
- (84).Kohlmeier L, Weterings KG, Steck S, Kok FJ. Tea and cancer prevention: an evaluation of the epidemiologic literature. Nutr Cancer 27.1997.page : 1-13.
- (85).Kolb, E. Physiologie des animaux domestique .Vigot (ed).Paris. 1975, page:974.
- (86).Konopa J, Matuszkiewicz A, Hrabowska M, Onoszka K. Cucurbitacines, cytotoxic and antitumor substances from Bryonia alba L. Part II: Biological studies Arzneimittelforschung 24.1974. Page: 1741-3.
- (87).Kono S, Shinchi K, Wakabayashi K, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y. Relation of green tea consumption to serum lipids and lipoproteins in Japanese men. J Epidemiol 6. 1996. Page: 128-33.
- (88).Kwon GS and Samuel J. Development of a Sensitive and Specific Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Method for the Quantification of *Cucurbitacin I* (JSI-124) in Rat Plasma. J. Pharm. Pharmaceut 2006. Page: 9; 158-164.

L

- (89).Laboratoire Altho | Mentions légales | Huiles essentielles bio et aromathérapie | Produits naturels et 100% purs | Formulations et produits personnalisés.2015
- (90).Laliberte L, Villeneuve J P. Hepatitis after the use of germander, an herbal remedy.CMAJ, 1996; 154(11). Page: 1689-1692.
- (91). Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. Hepatol; 26 (suppl.1). 1997 page: 47-51.
- (92). Larrey D. Drud-induced liner diseases J Hepatol 2000. Page: 77-88.
- (93).Lebeau C, Arlt VM, Schmeiser H H. Aristolochic acid impedes endocytosis and induces DNA adducts in proximal tubule cells. Kidney Int 2001;page : 60 : 1332-42
- (94).Le Floc'H. Edouardo, contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne, 1981, page : 198,240-241,261.
- (95).Lefrance Edward (Pharmacien Major 2 éme Classe), Etude Botanique, Chimique Et Toxicologique Sur L'atractylis Gummifera (El Added Des Arabe), 1866, Page : 26,53.
- (96).Lessard P, Wilson W D, Olander H J, Rogers Q R, Mendel V E. Clinicopathologic study of horses surviving pyrrolizidine alkaloid (*Senecio vulgaris*) toxicosis. Am. J. Vet. Res., 1986, page : 47, 1776-1780.
- (97).Leverve, X. (). Trraité de nutriyion artificielle de l'adulte .Springer Science et Business media 2001, page: 262.

(98).**Lewis Nelson**, Richard.M.D, Shih.D, Michael.M.D, Balick.J, Ph.D. Handbook Of Poisonous And Injurious Plants, 2007, Page: 154-155.

(99).**Leyland A.** Ragwort poisoning in horses. Vet. Rec., 1985, page: 117, 479.

(100).**Lin YS, Tsai YJ, Tsay JS, Lin JK.** Factors affecting the levels of tea polyphenols and caffeine in tea leave. J Agric Food Chem 2003.page: 51: 1864-73.

(101).**Loeper.J, descatoire.V, letteron.P , moulis.C, degott.C, dansette.P.** Hepatotoxicity of germander in mice. Gastroenterology 1994 .page: 106:464-72.

M

(102).**Maatooq G, El-Sharkawy S, Afifi MS and Rosazza JPN.** Microbial transformation of cucurbitacin E 2-O-β-Dglucopyranoside. Journal of Natural Products. 1995 Page: 58; 165-171

(103).**Maddison J E.** Hepatic encephalopathy. Current concepts of the pathogenesis. J. Vet. Int. 6. Med., 1992, page: 341-353.

(104).**Mair T S.** Ammonia and encephalopathy in the horse. Equine Vet. J. 1997, page:29, 1-2.

(105).**Mannulle C.** Les 5 fonctions vitals du corps humain : anatomo-physiopathologie. Ed. lamarre , Paris ; 2008. Page : 265-270.

(106).**Marc, D.** Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. THÈSE pour obteniez le grade de docteur en médecine Université de Lorraine 2012.

(107).**Marianne, H.** Apport de la ponction biopsie echoguide au diagnostique des lésions focales hépatiques. Thèse de doctorat en médecine. 2012.

(108).**Marie-Claude PAUME.** Sauvages et toxiques : Plantes des bois, des prés et des jardins, Aix-en-Provence, France, Édisud, coll. « Je choisis le naturel ! », 2009, 256 page : 30

(109).**Martin, E et Feldmann, G.** Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant. Ed. Masson 1983.page. 64, 157-166.

(110).**Maud et Lawrence.** Les 5 fonctions vitales du corps humain : anatomo-physiopathologie .Ed .Lamarre. Paris. 2011. page : 265-270.

(111).**Mellal,A.** Application pratique de l'anatomie humaine : Viscérees du tronc science biologie. 2005. page : 185.

(112).**Mellal A.** application pratique de l'anatomie humaine. Publi-book. 2010. Page: 174-181.

(113).**Miline E M., Pogson D M , Doxey D L.** Secondary gastric impaction associated with ragwort poisoning in three ponies. Vet. Rec.1990, page: 126, 502-504.

(114).**Mira M** Cucurbitacins ans their pharmacological effects. Phytotherapy research 9.1995.page: 159-68.

(115).**Molavi O, Shayeganpour A, Somayaji V, Hamdy S, Brocks DR, Lavasanifar A, Kwon GS and Samuel J.** Development of a Sensitive and Specific Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Method for the Quantification of Cucurbitacin I (JSI-124) in Rat Plasma. *J. Pharm. Pharmaceut* 2006. Page: 9; 158-164.

(116).**Molinier A.** Pathologie médicale et pratique infirmière : Hépatologie , gastro-entérologie, ,nutrition , endocrinologie , urologie- néphrologie , gynécologie , obstétrique pédiatrie néonatale, pédiatrie du nourrisso et du jeune enfant pédopsychiatrie ; wolters kluwer France 2007,page :28.

(117).**Mostefa-Kara N, Pauwels A, Pines e, Bioum M, Levy, VG.** Fatal hepatitis after herbal tea. *Lancet* 1992; page: 340:674.

(118).**Mostin.M,** plantes toxiques ou suspectes, centre antipoison hôpital central de la base reine astrid bruxelles, 2007, page : 16.

(119). **Mulot Marie Antoine.** Secret d'une herboriste, 2008, page: 350.

(120). **Muthayya, N.M.** Human Physiology .Jaypee Brothers Publishers 2002. Page: 142-147.

N

(121).**Neagu eleha, Paun Gabriela, Radu Lucien Gabriel,** U.P.B.Sci.Bull, series B? VOL 73; Phytochemical study of some symphytum officinale extracts concentrater by membranous procedures, 2011, page: 65, 66.

(122).**Nelson R.**FDA issues alert on ephedra supplement in the U.S.A., 2004; page: 363:135.

(123).**Nortier J, Muniz Martinez MC, Schmeiser HH, et al.** Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000; page: 342: 1686-92.

P

(124).**Pageaux G, Larrey D.** Alternative Medicine, Vitamins and Natural Hepatotoxins. In Drug-Induced Liver Disease. Kaplowitz N and Deleve LD Eds. Marcel Dekker, New York, Basel, 2003

(125).**Pare JRJ, Belanger JMR.** Instrumental Methods in Food Analysis, Elsevier, Amsterdam. 1997.

(126).**Paris René :** Secret Et Vertus Des Plantes Médicinales, Sélection De Reader's Digest, 9 Eme Edition, 1993, Page : 205,352

(127).**Pascal Anthonio,** experience from the montevideo poison control center, 2004, page: 28.

(128).**Pelillo M., Biguzzi B., Bendini A., Gallina Toschi T., Vanzini M., Lercker G.** 2002.page :10-51: 571-581

(129).**Peter Marius Veth,** Sue O'Connor ET Matthew Spriggs, "The Archaeology of the Aru Islands, Eastern Indonesia", *Terra Australis*, Vol. 22, Février 2007.

- (130). **Peyrin-Biroulet L, Petitpain N, Kalt P, Ancel D, Petit-Laurent F, Trechot P, Et Al.** Hépatotoxicité Probable Du Gallate D'épigallocatechol Utilisé En Phytothérapie. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; Page : 28 : 404-6.
- (131). **Pharmacopée européenne**, 6^{ème} édition 2008.
- (132). **Physiologie .ED.** Maloine .Paris .page:454
- (133). **Pierre Lieutaghi, Badasson et Cie.** Tradition Médicinale Et Autres Usages Des Plantes En Haute Provence, Actes Sud, 2009, Page : 715.

R

- (134). **Rachel.T.** Pharmacist, Bpharm, Msc Unité Hospitalière De Recherche Et D'enseignement VIH/Sida Centre Hospitalier De l'Université De Montréal. 2009.
- (135). **Rencuzogullari E, Ila HB, Kayraldiz A.** The Mutagenic and Anti-Mutagenic Effects Of *Ecballium Elaterium* Fruit Juice In Human Peripheral Lymphocytes. *Genetika* , 2006, Page: 42: 768-72
- (136). *Revue Méd. Vét.* 2007, page : 158, 8-9, 425-430.
- (137). **Rhthe, J.** Le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). 2009.
- (138). **Ruch RJ, Cheng SJ, Klaunig JE.** Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis*, 1989; page: 10:1003-8.

S

- (139). **Salhab AS.** Human exposure to *Ecballium elaterium* fruitjuice: fatal toxicity and possible remedy. *Pharmacol Pharm* 2013; page : 4: 447—50.
- (140). **Schaiffer,A ; Nicole,M** .Anatomie 2004.
- (141). **Schmit, A.** Approche biologique des pathologies hépatobiliaires. GT Laboratoire Pathologies hépato-biliaires Version 1.1, 2009, page : 147.
- (142). **Schuppan.D, Jia .J.D,Brinkaus.B,Hahn.E.G.** Herbel Products For Liver Diseases, 1999, Page: 30, 1099-1104.
- (143). **Seddik M, Lucidarme D, Creusy C, Filoche B.** Y a-t-il des risques d'hépatotoxicité avec Exoliset? *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 834-5.
- (144). **Senoo H.** Structure and function of hepatic stellate cells. *Med Electron Microsc.* 2004. P: 16.
- (145). **Shappan D Stickel F, Patsenker E,** Hépatotoxicité Des Plantes, 2005, Page : 43; 209-210.
- (146). **Siecar S.** Principles of medical Physiology; Thieme 2008. Page: 41-133.
- (147). **Skalli S, Alaoui.I, Pineau.A, Zaid.A, Soulaymani.R,** L'intoxication Par Le Chardon A Glu ; A Propos D'un Cas Clinique ; *Santé Publique*, 2002, 95 Page : 284-285.

- (148).Smith M R, Stevens K B, Durham A E., Marr C M.** Equine hepatic disease: the effect of patient- and case-specific variables on risk and prognosis. *Equine Vet. J.*, 2003, page: 35, 549-552.
- (149).Stensvold I, Tverdal A, Solvoll K, Foss OP.** Tea consumption. Relationship to cholesterol, blood pressure, and coronary and total mortality. *Prev Med* 1992; page: 21:546-53.
- (150).Stevens, A et Lowe, J.** *Histologie humaine*. 3ème édition. Paris: Elsevier 2006. Page: 123.
- (151).Stiborova M, Frei E, Wiessler M, Schmeiser HH.** Human enzymes involved in the metabolic activation of carcinogenic aristolochic acids: evidence for reductive activation by cytochromes P4501A1 and 1A2. *Chem Res Toxicol* 2001; page: 14: 11-28-37.
- (152).Sturm S ET Stuppner H.** Analysis of Cucurbitacins in Medicinal Plants by High-Pressure Liquid Chromatography- Mass Spectrometry. *Phytochem. Anal* 2000. Page: 11; 121-127.

T

- (153). Tandon B N, Tandon R K, Tandon H D.** An epidemic of veno-occlusive disease of liver in central india. *lancet* 1976; 2:271-272.
- (154). Thommas D; Boyer Michael, Manns P, Arun J, Zakim Sanyal et boyer's.** *Hepatology:a textbook of liver disease*, 6th edition, 2012, p 465-466.
- (155). Tome.** *Toxicologie*. 2ème édition 1999. Page: 61-66.

U

- (156). Ueng Y F, Hsieh C H, Don M J, Chi C W, Ho L K.** Identification of the main human cytochrome p 450 enzyme involved in safrole 19-hydroxylation. *Chemres toxicol* 17(8). 2004; page: 11-51-6.

V

- (157).Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, et al.** Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*. 1993 Feb 13;341(8842):387-91
- (158). Viala Alain, Botta Alain.** *Toxicologie* 2ème édition. 2007. Page : 412,413.
- (159). Victoria H; Rachida M; Mohamed A.** *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen*. France, Paris 2013. p : 64-67 ,113-117.

W

- (160). Wichtl max, anton robert.** *Plantes thérapeutique*, 2ème édition, 2003, Page : 130-133,591.

Y

(161). Yamani Ama1 et Elachouri Mostafa. Thème 5 - Valorisation des plantes spontanées Toxicite Aigue Et Chronique De L'extrait Aqueux' Aristolochiabaetica Chez Les Rongeurs. Laboratoire de Physiologie et Ethnopharmacologie Université Mohammed Ier, Oujda, Maroc.yamani.amal@yahoo.fr

(162). Yesilada E, Tanaka S, Sezik E, Tabata M. Isolation of an anti-inflammatory principle from the juice of Ecballium elaterium. J Nat Prod 51.1988.Page: 504-8.

Z

(163). Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie. Vol. 130, Pg. 315, 1961.

(164). From C I Bliss. The calculation of dosage mortality curve, ann. Appli. 22/134-167.Reprinted from Table IX of fisher and yates, statistical Tables for biological, agricultural and medical research, oliver and boyd Ltd, Edinburgh, by permission of the authors and publishers.1935.

Les sites web consultés :

1. <http://afppe.poitou.online.fr/formations/img/foie05.jpg>
2. http://images.slideplayer.fr/1/10172/slides/slide_19.jpg
3. <http://www.med.univ-rennes1.fr/serf/edicerf/DIGESTIF/9DG.html>.
4. <http://www.LE FIGARO.fr>
5. <http://www.Analytical Toxicology>.
6. <http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Nouvelles/Fiche.aspx?doc=2004041901>.

annexes

Annexe n° : 1

Fichier Ethnobotanique

Information sur l'herboriste:

Région :

Sexe : femme : homme :

Age :ans

Expérience : ans

Diplôme : oui : non :

Lieu d'exercice du métier : souk magasin domicile

Information sur les plantes :

Nom vernaculaire :

Autre :

Utilisez-vous plante : fraîche desséchée

Parties utilisée :

Est-elle utilisée :

Quelles sont les raisons son utilisée :

Méthode de préparation :

Annexe n° : 2

Listes des plantes médicinales hépatotoxique

N°	Nom scientifique	Nom français	Nom arabe	Aspect	Utilisation		Méthode D'utilisation
					scientifique	commerciale	
1	<i>Aristolochia Clematitis</i>	<i>Aristolochia</i>	زرواند	Racines	Diurétique Crampes	Cancer Fibrome	Utiliser Se Forme De Tisane Ou Se Forme D'un Mélange Avec Du Miel
2	<i>Atractylis gummifera L</i>	Chardon a glu	اللداد	Racines	Hémorragies Oedèmes Epilepsie	Inconnu	
3	<i>Borago officinalis L</i>	Bourrache	لسان الثور	Fleure Feuilles	Affection Pulmonaires Inflammation	Inconnu	
4	<i>Camellia Sinensi</i>	Thé Vert	الشاي الاخضر	Feuilles	La Fatigue La Perte De Poids	Dépression Cancer Minceur	
5	<i>Cassia sema syn C.acutifolia</i>	Séné d'alexandrie	السنا المكّي	Feuilles	Antiseptique Antispasmodique Cholagogue	Inconnu	
6	<i>Cinnamorum camphora</i>	Camphrier	الكافور	Feuilles	Stimulantes Antiseptique Analgésique	Inconnu	
7	<i>Ecballium élaterium</i>	Concombre d'âne	فقوس الحمير	Feuilles Suc de fuit	Jaunisse	Inconnu	
8	<i>Echium vulgare</i>	Vipérine	حشيشة الأفعى	Fleure	Affection respiratoires Maladies de La peau	Inconnu	
9	<i>Ephedra sinica</i>	Raisin de mer	ألندة	Plante entière	Asthme Allergie Rhumatismes	Inconnu	

10	<i>Heliotropium europaem</i>	Héliotrope	المداب	Feuilles Graines	Eliminer les verrues	Inconnu	Utiliser Se Forme De Tisane Ou Se Forme D'un Mélange Avec Du Miel
11	<i>Mentha pulegium L</i>	Menthe pouliot	فليو	Feuilles	Crampes de l'estomac maux de tête	Inconnu	
12	<i>Pertoselinum Crispum</i>	percil	معدنوس	Feuilles	Anémie Prostatite Asthénie	Inconnu	
13	<i>Senecio vulgaris</i>	Séneçon	نبات شيخه	Feuilles	Contre Les Hémorroïdes	Inconnu	
14	<i>Symphytum officinale L</i>	Consoude	الخيطة	Racines Feuilles	Fracture L'acné Furoncles	Inconnu	
15	<i>Syzygium aromaticum</i>	Clous De Girofle	القرنفل	Grains	Améliorer L'haleine Prévenir Les Infections Dentaires	Anesthésique Rhume Kyste	
16	<i>Teucrium chamaedrys</i>	Germendrée petit-chêne	بلوط الارض	Fleure	Antipyrétique Diurétique	Inconnu	
17	<i>Tussilago farfara</i>	Tussilage	حشيشة السعال	Feuilles Fleure	Asthme Bronchite Affection Respiratoire	Inconnu	
18	<i>Tymus Vulgaris</i>	Thym	الزعتر	Feuilles	Pathologies Respiratoires	Infections De L'estomac	

Annexe n° : 3

Fichier des études statistiques des vendeurs

	N°	Sexe	Age	Niveau	Expérience
Centre Ville	1	Homme	68ans	Moyenne	18ans
	2	Homme	45ans	Secondaire	13ans
	3	Homme	42ans	Universitaire	11 ans
	4	Femme	30ans	Terminale	8ans
	5	Femme	33ans	Terminale	6ans
	6	Homme	29ans	Aucun	3ans
	7	Femme	26ans	Universitaire	2ans
Daksi	8	Homme	49ans	Terminale	15ans
	9	Homme	25ans	Universitaire	7ans
	10	Homme	33ans	Secondaire	5ans
	11	Homme	36ans	Secondaire	2ans
	12	Homme	28ans	Secondaire	1 anné
Didouche Mourad	13	Homme	62ans	Aucun	20ans
	14	Femme	35ans	Moyenne	4ans
	15	Femme	29ans	Moyenne	1 anné
Hamma Bouziane	16	Homme	52ans	Moyenne	9ans
	17	Homme	33ans	Secondaire	4ans
	18	Homme	36ans	Secondaire	3ans
khroub	19	Homme	60ans	Secondaire	15ans
	20	Homme	50ans	Universitaire	12ans
	21	Homme	42ans	Terminale	10ans
	22	Homme	38ans	Universitaire	8ans
Nouvelle Ville	23	Homme	40ans	Universitaire	10ans
	24	Homme	42ans	Secondaire	8ans
	25	Homme	28ans	Secondaire	6ans
	26	Homme	30ans	Universitaire	5ans
	27	Homme	27ans	Universitaire	3ans
	28	Homme	36ans	Aucun	3ans
Ouade Alhade	29	Homme	62ans	Primaire	10ans
	30	Homme	55ans	Moyenne	8ans
Ain Smara	31	Homme	45ans	Moyenne	6ans
	32	Femme	36ans	Terminale	4ans
Zigoude	33	Homme	58ans	Moyenne	9ans
	34	Homme	43ans	Moyenne	7ans

Annexe n° : 4

Liste des plantes bénéfique pour le foie Selon les Vendeurs

N°	Nom scientifique	Nom latin	Nom arabe	Aspect
1	<i>Achillée Millefeuille</i>	Achillea	اخيليا (ام ألف ورقة)	- Branches - Fleurs
2	<i>Apium Graveolens L</i>	Céleri	زريعة الكرافس	- Feuilles - Grains
3	<i>Avena Sativa L</i>	Avoine	الشوفان	- Grains
4	<i>Brassica Oleracea L</i>	Chau-Fleur	قرنبيط	- Feuilles - Fruits
5	<i>Chamaemelum Nobile</i>	Camomille	بابونج	- Fleurs -Feuilles
6	<i>Chelidonium Majus</i>	Chélidoine	بقلة الخطاطيف	- Feuilles
7	<i>Chrysanthemum Grandiflorum</i>	Chrysaanthème Horticole	أفحوازن	- Fleurs
8	<i>Ecballium élaterium</i>	Concombre d'âne	فقوس الحمير	- Feuilles - Suc de fuit
9	<i>Syzygium aromaticum</i>	Clous De Girofle	القرنفل	- Grains
10	<i>Curcuma Longa</i>	Curcumine	الكرم	- Branches
11	<i>Cynara Scolymus</i>	Atichaut	الخرشف	- Racines - Grains - Tiges
12	<i>Guaiacum Officinalis</i>	Herbe Saints	عشبة القديسين	- Feuilles
13	<i>Hibiscus Sabdariffa</i>	Roselle	كركدي	- Feuilles

14	<i>Hordeum Vulgare</i>	Orge	الشعير	- Grains
15	<i>Juniperus Sabine</i>	Genévrier Sabine	المقتصد العرعر نوع من العرعر	- Branches
16	<i>Linum Usitatissimum</i>	Grain De Lin	زريعة الكتان	- Grains - Feuilles
17	<i>Melisse Officinale</i>	Melisse	مليليس	- Feuilles
18	<i>Nigella Sativa L</i>	Nigelle Cultivée	الحبة السوداء	- Grains
19	<i>Panax Ginseng C.A. Meyer</i>	Ginseng	الجانسغ	- Racines
20	<i>Pausinystalia</i>	Yohimbe	هدال	- Feuilles
21	<i>Petroselinum Crispum</i>	Persil	البقدونس	- Feuilles
22	<i>Pimpinella Anisum</i>	Herbe Anis	أنيسون	- Grains
23	<i>Pissenlit</i>	Dent De Lion	الهندباء	- Racines - Fleurs
24	<i>Raphanus Sativus</i>	Radis	فجل	- Feuilles
25	<i>Rheum</i>	Rhubarbe	راوند	- Feuilles
26	<i>Romarin Officinal</i>	Romarin	اكليل الجبل	- Branches
27	<i>Serpolet Thym Vulgaris</i>	Thym	الزعتر	- Feuilles
28	<i>Trigonella Foenum Graecum</i>	Frinugrec	الحلبة	- Grains
29	<i>Zingiber Officinale</i>	Gingember	الزنجبيل	- Racines

Annexe n° : 5

Fichier commun

N°	Nom scientifique	Nom latin	Nom arabe	Aspect	Utilisation
1	<i>Ecballium élaterium</i>	Concombre d'âne	فقوس الحمير	Feuilles Suc de fruit	Jaunisse
2	<i>Syzygium aromaticum</i>	Clous de girofle	القرنفل	Grains	Traiter : - Anesthésique - Rhume - Kyste
3	<i>Pertoselinum Crispum</i>	percil	معدنوس	Fruits Racines	- Antiscorbutique - Diurétique
4	Serpolet Thym vulgaris	Thym	الزعرتر	Feuilles	Traiter : -Infections De L'estomac

HÉPATO TOXICITÉ DES PLANTES MÉDICINALES

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie et santé.

Résumé :

La phytothérapie occupe un cadre important parmi les disciplines de médication utilisées dans notre Société. Toute fois, le danger de son utilisation, souvent sous estimé, pose de véritables problèmes de santé. L'hépatotoxicité est l'un des majeurs effets indésirables des plantes médicinales, de part l'importance physiologique du foie, et de la diversité des plantes qui peuvent l'affecter.

Notre travail vise à répertorier quelques plantes algériennes, utilisées en thérapeutique traditionnelle, ayant un risque hépatotoxique et contenant des principes toxiques différents tels que : les alcaloïdes pyrrolizidiniques, la pulégone, les sennosides, l'éphédrine, les diterpènes, et les cucurbitacines.

Notre étude a révélé un usage abusif des plantes dans un but thérapeutique en absence de connaissances. Notre choix s'est portée sur une plante « *Ecballium elaterium* » comme un exemple illustrant le passage de la thérapeutique à la toxicité. L'usage du suc du fruit a provoqué des lésions hépatiques, ce qui nous conduit à conclure que l'*Ecballium elaterium* présente un vrai potentiel d'hépatotoxicité.

Mots clés : Plantes toxiques, Hépatotoxicité, *Ecballium elaterium*, DL50 intra péritonéale et orale.

Laboratoire de recherche : Toxicologie à C. H. U. Constantine.

Jury d'évaluation :

Président du jury :	Mr Menad Ahmad	(Pr- UFM Constantine).
Rapporteur :	Dr Belmahi Mohamed Habib	(MC hépato - Universitaire).
Examineurs :	M^{lle}. Baali Nacera	(MAA - UFM Constantine).
	Mme. Aomrani Amel	(MAA - UFM Constantine).

Date de soutenance : 05/06/2016