

**Réf :.....**

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

## **MASTER**

### *Thème*

**Aspect toxiques des plantes utilisées en  
thérapeutique**

Présenté par :

**Benidir Zahoua & Benkerrou Lydia**

**Soutenu le : 14 Juillet 2022**

**Devant le jury composé de :**

Mme Bakdi H.	MAA	Présidente
Mme BOUREBABA Y.	MCB	Encadreur
Mme ARKOUB L.	MAA	Examinatrice

**Année universitaire : 2021 / 2022**

# Remerciements

Avant tout, nous remercions **DIEU** tout puissant, pour nous avoir donné le courage, la volonté et la force de mener à bien ce travail.

Nous tenons à exprimer notre gratitude et notre profonde reconnaissance à notre promotrice **Mme BOUREBABA Y.**, pour tous ses précieux conseils et sa patience.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements à **Mme BAKDI H.** pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury et à **Mme ARKOUB L.** pour avoir accepté d'évaluer ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements à l'ensemble des **enseignants** qui nous ont comptés parmi leurs étudiants tout au long de notre parcours universitaire, pour leurs efforts afin de nous transmettre leurs savoir.

Enfin, nous tenons à remercier tous **ceux** qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

# Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail*

*À mes très chers **Parents** que Dieu les protège, qui sont pour moi l'exemple d'amour, de confiance et de sacrifice. Qu'ils sachent que ce travail est en partie le fruit de leur soutien.*

*À mes sœurs **Lynda, Nabila** et mon frère **Hocine** qui ont toujours été présents pour moi.*

*À ma chère binôme et amie **Lydia** ainsi que sa famille.*

*À notre promotrice **Mme BOUREBABA** qui a toujours été avec nous.*

*À toute notre **promotion 2022***

*Enfin, à toutes les **personnes** qui m'ont aidé.*

**ZAHOUA .B**



# Dédicaces

*Je Dédie ce modeste travail*

*À mes chers **Parents** pour leurs innombrables sacrifices.*

*À mon très cher frère **Belaid**.*

*À mes adorables sœurs **Zahoua** et **Nour**.*

*À ma chère binôme **Zahoua** mais aussi à sa famille.*

*À notre promotrice **Mme BOUREBABA** qui a toujours été avec nous.*

*À tous mes chers **amis**.*

*À toute la **promotion** de pharmacotoxicologie 2022.*

*Et à toutes les **personnes** qui m'ont soutenu jusqu'à la fin.*

**LYDIA .B**



Remerciements

Dédicaces

## Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction ..... 01

### *Chapitre I. Phytothérapie*

I.1. Définition de la phytothérapie ..... 03

I.2. Historique ..... 03

I.3. Bienfaits de la phytothérapie ..... 04

I.4. Aspects épidémiologiques des plantes utilisées en thérapeutiques..... 05

I.5. Plantes médicinales ..... 05

I.5.1. Origine des plantes médicinales ..... 06

I.5.1.1. Plantes spontanées ..... 06

I.5.1.2. Plantes cultivées ..... 07

I.5.2. Principes actifs..... 07

I.5.2.1. Différents types de principes actifs ..... 07

I.5.2.1.1. Huiles essentielles..... 09

I.5.2.1.2. Alcaloïdes ..... 09

I.5.2.1.3. Flavonoïdes..... 09

I.5.2.1.4. Tanins..... 10

I.6. Médicament à base de plantes..... 10

I.6.1. Formes d'emploi des plantes médicinales ..... 11

I.6.1.1. Formes liquides..... 11

I.6.1.2. Formes solides ..... 11

I.6.1.3. Formes utilisées en usage externe ..... 12

### *Chapitre II. Aspects diagnostics de la toxicité de la phytothérapie*

II.1. Cause de toxicité des plantes médicinales ..... 13

II.1.1. Toxicité intrinsèque des constituants ..... 13

II.1.2. Identification imprécise des espèces végétales ..... 14

II.1.3. Contaminations..... 14

II.2. Monographies des plantes toxiques ..... 15

II.2.1. Plantes à toxicité essentiellement dermatologique ..... 15

II.2.1.1. <i>Urtica dioica</i> .....	15
II.2.1.2. <i>Anacyclus pyrethrum</i> L .....	17
II.2.2. Plantes à toxicité essentiellement digestive .....	19
II.2.2.1. <i>Citrullus colocynthis</i> .....	20
II.2.2.2. <i>Nerium oleander</i> L. ....	23
II.2.3. Plantes à toxicité essentiellement neurologique .....	25
II.2.3.1. <i>Peganum harmala</i> .....	25
II.2.3.2. <i>Artemisia absinthium</i> .....	28
II.2.4. Plantes à toxicité essentiellement cardiovasculaire .....	30
II.2.4.1. <i>Aconitum napellus</i> .....	30
II.2.4.2. <i>Urginea maritima</i> L. ....	32
II.2.5. Plantes à toxicité essentiellement rénale .....	34
II.2.5.1. <i>Rhamnus alaternus</i> .....	34
II.2.5.2. <i>Nigella sativa</i> L .....	36
II.2.6. Plantes à toxicité essentiellement hépatique .....	37
II.2.6.1. <i>Teucrium polium</i> .....	38
II.2.6.2. <i>Borago officinalis</i> .....	40

## ***Chapitre III. Interactions médicamenteuses liées à l'usage de plantes médicinales***

III.1. Définition d'un médicament.....	43
III.2. Origine d'un médicament.....	43
III.3. Formulation d'un médicament .....	43
III.3.1. Principe actif .....	44
III.3.2. Excipients.....	44
III.4. Voies d'administration des médicaments.....	45
III.4.1. Voie entérale .....	45
III.4.2. Voie parentérale ou voie injectable.....	46
III.4.3. Autres voies d'administration de médicaments .....	47
III.5. Interactions plantes – médicaments.....	49
III.5.1. Interactions pharmacocinétiques.....	49
III.5.1.1. Modulation des enzymes .....	50
III.5.1.1. Modulation des transporteurs .....	50
III.5.2. Interactions pharmacodynamiques.....	51
III.6. Conduite à tenir devant une intoxication.....	51
<b>Conclusion</b> .....	52
<b>Références bibliographiques</b> .....	54

### **Résumé**

## *Liste des abréviations*

<b>CAR</b>	Récepteur Constitutif de l'Androstane
<b>C<sub>max</sub></b>	Concentration Plasmatique Maximale
<b>CSP</b>	Contrat de Sécurisation Professionnelle
<b>Gp</b>	Glycoprotéine
<b>HE</b>	Huiles Essentielles
<b>OATP</b>	Polypeptides Transporteurs d'Anion Organique
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PXR</b>	Récepteur de PregnaneX
<b>ROS</b>	Série de Dérivés Réactifs de l'Oxygène
<b>UV</b>	Rayonnement Ultraviolet

## *Liste des figures*

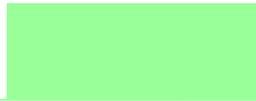
Figure n°	Titre	Page
01	Représentation des différentes parties d' <i>Urtica dioica</i> .....	16
02	<i>Anacyclus perthrum</i> L. ....	18
03	<i>Citrullus colocynthis</i> .....	20
04	Représentation de <i>Nerium oleander</i> L .....	23
05	Aspect de <i>Peganum harmala</i> L. (A) Plante portant des fleurs et des fruits ; (B) fleur ; (C) fruits ; (D) graines .....	26
06	<i>Artemisia absinthium</i> .....	29
07	Aspects morphologiques d' <i>Aconitum napellus</i> .....	31
08	<i>Urginea maritima</i> .....	33
09	<i>Rhamnus alaternus</i> L.....	35
10	Apparence de <i>Nigella sativa</i> L. ....	36
11	Aspect morphologique de <i>Teucrium polium</i> L.....	38
12	<i>Borago officinalis</i> .....	41
13	Processus de mise en forme d'un médicament.....	44
14	Pharmacocinétique d'un médicament .....	49
15	Mesures à prendre face à une intoxication par les plantes .....	51

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau n°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Principes actifs des plantes médicinales ainsi que leurs activités biologiques.....	08
<b>II</b>	Différents types d'excipients et leurs fonctions .....	45

# ***Introduction***

---



Depuis l'antiquité l'homme a utilisé diverses plantes trouvées dans l'environnement pour traiter et guérir diverses maladies. Aujourd'hui les plantes semblent jouer un rôle important dans la guérison à travers le monde. En effet, de part son histoire, l'homme a toujours cohabité avec les plantes, il est de ce fait habitué à les consommer, agréable en terme de gout et dotées de valeur nutritionnelle mais aussi pourvue d'un intérêt médicinales indéniable grâce à leurs composés, ce qui en fait un atout thérapeutique non négligeable en comparaison aux traitements chimiques (**Karou et al., 2011; Benarba et al., 2015**).

Selon l'OMS en 2013 dans certains pays en voies de développements d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine, 80 % des populations n'ayant pas accès à la médecine moderne, dépendent de la médecine traditionnelle en particulier dans les zones rurales en raison de la proximité, de l'accessibilité et du faible cout de revient de ses soins (**OMS, 2013**). En Algérie, l'usage des plantes médicinales occupe une place importante en médecine traditionnelle et continue d'être très actif, notamment auprès des populations locales (**Bouزيد et al., 2017; Lazli et al., 2019**).

Grâce aux nombreuses formes galéniques qui sont aujourd'hui proposées, dont certaines sont plus innovantes que d'autres, rendant les infusions d'organes plus ou moins obsolètes (**Benarba et al., 2015**). Généralement, les plantes médicinales synthétisent et accumulent naturellement des métabolites secondaires à effets pharmacologiques potentiels comme les alcaloïdes, les stérols, les terpènes, les flavonoïdes, les saponines, les glycosides et les tanins (**Hussein et al., 2018; Singh et Sharma, 2020; Zhang et al., 2021**).

Bien que la phytothérapie soit une perspective et une alternative attrayante face aux nombreux médicaments et produits d'origine synthétique, ayant démontrés des effets secondaires indésirables à court et/ou à long terme sur l'organisme, cette première possède également ces limites (**Stickel et al., 2005; Boukandou Mounanga et al., 2015; Kahraman et al., 2021; Odukoya et al., 2022**). La toxicité des plantes médicinales varie avec la composition chimique de la plante en question. Elle peut résulter d'une exposition aiguë ou chronique, même avec des extraits peu toxiques.

Effectivement, pulegone, un composé présent dans les huiles essentielles de *Mentha arvensis* L. a présenté une hépatotoxicité et néphrotoxicité à des concentrations élevées (**Nair, 2001**). De plus, le menthol, un composé vital de cette même espèce a révélé un changement hépatocellulaire chez des rats. Après inhalation d'une quantité excessive de préparation

mentholée, des symptômes tels que nausées, dénutrition, maladies cardiaques, athétose<sup>1</sup> et troubles neurologiques ont été signalés (**Balakrishnan, 2015**).

Décrypter les mécanismes des interactions plantes-hôte est un enjeu majeur de santé publique afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques préventives ou curatives de prise en charge des pathologies dont souffre l'humanité.

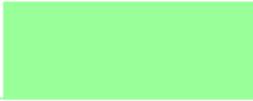
C'est dans ce contexte que s'inscrit notre présent travail car une question subsiste toujours « *L'utilisation des plantes médicinales en thérapeutique est-elle toujours efficace et sans risque ?* ». L'intérêt de cette synthèse bibliographique s'articule autour des aspects toxicologiques des plantes utilisées en thérapeutiques. Pour ce faire, le document a été structuré en trois chapitres, le premier englobe des généralités sur la phytothérapie ainsi que les plantes médicinales, les médicaments à base de plantes, les aspects épidémiologiques des plantes médicinales et les formes d'utilisations. Dans le deuxième chapitre consacré à l'aspect diagnostique de la toxicité de la phytothérapie, il aura pour objectif principal de déterminer les causes de toxicités des plantes médicinales et la monographie des plantes toxiques et enfin le dernier chapitre sera dédié aux interactions médicamenteuses liées à l'utilisation des plantes médicinales où il y sera développé les conséquences des interactions plantes-médicaments tout en déterminant les conduites à tenir en cas d'intoxication, le tout suivie d'une conclusion et de quelques perspectives.

---

<sup>1</sup> C'est un flux continu de mouvements de contorsion involontaires lents et fluides. Elle touche habituellement les mains et les pieds.

# ***Chapitre I. Phytothérapie***

---



Aujourd'hui plus que jamais, l'usage de la médecine traditionnelle ou des plantes est d'actualité en Afrique mais aussi de part le monde, et reste la forme de médecine la plus répandue et la plus ancienne, comme en témoignent les traces retrouvées à des époques très anciennes (**Leca et al., 2015**).

Des usages délaissés avec l'apparition de l'industrie pharmaceutique et de la synthèse chimique, la phytothérapie commence toutefois, à reprendre sa place grâce aux avancées de la science, notamment réussir à démystifier le monde végétale à mesure que les techniques analytiques évoluent, mais aussi la poursuite de la nature et le désir d'avoir une meilleure hygiène de vie (**Laurent-Berthoud, 2013**). A l'heure actuelle, les plantes médicinales sont à la base et font partie intégrante de la médecine et de la pharmacie moderne (**Labbé, 2018**).

### **I.1. Définition de la phytothérapie**

Le terme « *Phytothérapie* », provient du grec « phyton » qui désigne « plante » et « therapein » qui signifie « soigner » (**Vacheron, 2010**). C'est donc une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états aux moyens des plantes et des parties de plantes (**Wichtl et Anton, 2003**). La phytothérapie permet de traiter à la fois la topographie du patient et les symptômes de sa maladie (**Wichtl et Anton, 2003**).

Il est à noter que l'on peut faire une distinction entre deux concepts à savoir la phytothérapie moderne dite « clinique », qui utilise la plante médicinale selon toutes les données issues de la connaissance pharmacologique en plus de certaines données ancestrales confirmées par la pratique clinique (**Carillon, 2009**) et la phytothérapie traditionnelle qui est une thérapie alternative conçue pour traiter les symptômes d'une affection (**Mahmoudi, 1988**). Elle repose sur des vertus découvertes empiriquement dans l'utilisation des plantes (**Prescrire, 2007**). Ces deux sources de connaissances sont complémentaires.

### **I.2. Historique**

L'Homme a toujours utilisé les plantes à des fins thérapeutiques. L'utilisation de ces plantes est très appréciée dans toutes les traditions médicales, et il y a deux cents ans, les remèdes naturels étaient les seuls disponibles pour l'Homme, leur utilisation et leurs effets ont été minutieusement étudiés, documentés et développés (**Grunwald et al., 2006**).

La phytothérapie, aussi appelée « *Simple* », est une science millénaire très ancienne, basée sur des connaissances empiriques transmises et enrichies par d'innombrables

générations (**Satapathy et al., 2009**). Les sumériens en 3000 ans avant J-C. ont écrit le premier texte de la phytothérapie sur une tablette d'argile, en cunéiforme ; ils utilisaient des plantes mais sans aucune notion de dose ou de fréquence d'administration, ni les pathologies pour lesquelles elles étaient utilisées (**Grunwald et al., 2006**). Une autre preuve de l'utilisation ancienne des plantes médicinales vient d'Égypte (**Koemoth, 2010**).

Les grands médecins grecs, dont le plus célèbre est Hippocrate (5<sup>e</sup> siècle avant J-C.), considéré comme le « *Père de la médecine* », a laissé des écrits montrant que la phytothérapie était la base des fondements de la médecine scientifique (**Bézanger-Beauquesne et al., 1986**).

Après la chute et le démembrement de l'empire Romain, c'est au moyen âge que l'on retrouve une personnalité incontournable dans l'histoire de la médecine, la religieuse allemande Hildegarde De Bingen (1098-1179), par sa contribution à l'écriture d'ouvrages médicaux (**Moulinier, 1989**).

C'est ensuite en renaissance qu'il est observé une période d'émergence de nouvelles idées et de découvertes (**Larosse, 2001**). Un éminent médecin suisse, Paracelse, le père de la toxicologie, qui fut l'un des premiers à vouloir retirer "l'âme" des végétaux sous forme de "quintessence", première notion de principe actif (**Corman, 2016**).

### **I.3. Bienfaits de la phytothérapie**

Malgré les progrès considérables de la médecine moderne, les plantes médicinales offrent une variété d'avantages. En effet, à l'exception de ces cent dernières années, les populations du monde n'avaient que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes ou grave (Toux, rhume, tuberculose, etc.) (**Iserin et al., 2001; Bahaz et al., 2010**).

A l'heure actuelle, alors que l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques, considérés comme une solution quasi universelle aux infections graves, a diminué, les remèdes à base de plantes ont reçu un regain d'attention et cela est sans doute due au fait que les bactéries et les virus se soient progressivement adaptés en développant une résistance aux antibiotiques et anti-viraux probablement expliqué par une utilisation excessives de ces derniers (**Iserin et al., 2001**).

De plus, les plantes médicinales à la base des remèdes naturels sont bien acceptées et tolérées par l'organisme. Moins d'effets secondaires sont perçus par rapport à de nombreuses drogues de synthèse (**Iserin et al., 2001**).

#### I.4. Aspects épidémiologiques des plantes utilisées en thérapeutiques

La médecine traditionnelle joue un rôle central dans le système de santé mondial et continuent d'être le traitement de première intention pour un large éventail de maladies (OMS, 2013). Plus de 600 plantes sont employées en phytothérapie dans l'Union Européenne, dont 200 fréquemment employés et 1500 sont utilisées en homéopathie. En 2005, il a été estimé à 50 % le marché mondial occupé par les médicaments à base de plantes thérapeutiques, dont 38 % en Allemagne et 22 % en France (OMS, 2013).

Il est à savoir que sur la surface de la terre, il existe 500 000 espèces végétales recensées, toutefois, seule la moitié a été répertoriée jusqu'à présent et selon l'Organisation Mondiale de la Santé 22 000 plantes sont utilisées en phytothérapie et seulement 3 000 ont jusqu'à présent été étudiés par les scientifiques. Ces données montrent à quel point ce domaine est vaste et qu'il reste tant de chose à découvrir.

En Algérie, les plantes jouent un rôle important dans la médecine traditionnelle et sont elles-mêmes largement utilisées dans divers domaines de la santé (Boumediou, 2017). L'Algérie bénéficie d'un climat très diversifié, avec des plantes poussant en abondance dans les régions côtières, montagneuses et sahariennes. Ces plantes sont des remèdes naturels potentiels tant pour les traitements curatifs que prophylactique (Bitam, 2012). Depuis quelques années, la phytothérapie est courante, les herboristes se multiplient un peut partout, sans aucune formation professionnelle ni connaissances scientifiques de la phytothérapie, prescrivant des mélanges de diverses plantes pour traiter des maladies telles que le diabète, les rhumatismes, perte de poids et même les maladies incurables (Mebarki, 2010).

Les données recueillies auprès du centre national d'enregistrement du commerce montrent qu'à la fin de l'année 2009, il y'avait 1926 vendeurs spécialisés dans la vente de médicaments en Algérie, dont 1393 étaient sédentaires et 533 mobiles (Boumediou, 2017).

#### I.5. Plantes médicinales

La plante, organisme vivant, marque son identité par des spécificités morphologiques, à l'origine de leur classification botanique, mais aussi biochimiques (Mohammedi, 2012). On appelle plantes médicinales ou pharmaceutiques, toute plante utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux (Simon, 2001). Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins certaines parties, qu'elles soient séchées ou traitées, ont des propriétés médicinales (Zeghad, 2009 ; Khireddine, 2013). Elles sont utilisées de différentes manières

(Décoction, macération, infusion, etc.) et une ou plusieurs de leur parties (Racine, rhizome, feuilles, fleurs, etc.) peuvent être utilisées (**Dutertre, 2011**).

Environ 35 000 espèces de plantes sont utilisées à des fins médicinales de part le monde, ce qui représente la plus grande biodiversité à usage humain (**Boumediou, 2017**). Malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne, les plantes médicinales répondent à un besoin important (**Elqaj et al., 2007**). Elles sont utilisées en pharmacie humaine et vétérinaire, en cosmétologie, et dans la préparation de boissons, tant à l'état naturel, en préparation galénique, ou sous forme de principes actifs (**Naghbi et al., 2005; Babulka, 2004; Mebarki, 2010**).

L'appellation de plantes médicinales a toute sa place dans le monde médical, sachant que la plupart des médicaments actuellement utilisés sont issus de plantes, soit par réplification semi-synthétique de la molécule active "naturelle", soit par extraction de celle-ci (**Laurant-Berthoud, 2013**). En effet, deux tiers des médicaments sur le marché sont d'origine naturelle, principalement végétale (**Moreau, 2003**). L'utilisation des plantes médicinales peut répondre directement à certaines préoccupations de santé publique, cependant, avant que l'utilisation de telle ou telle espèce puisse être recommandée pour le traitement de maladies spécifiques, il est nécessaire de vérifier leur effets pharmacologique (**Sofowora, 2010**). Il est également essentiel de vérifier l'innocuité de ces plantes en termes de toxicité (**Mohammedi, 2012**).

### **I.5.1. Origine des plantes médicinales**

Les plantes médicinales proviennent de deux sources. Les premières sont les plantes spontanées, dites "*Sauvages*" ou "*Cueillies*", suivies des plantes cultivées (**Chabrier, 2010**).

#### **I.5.1.1. Plantes spontanées**

De nombreuses plantes médicinales importantes peuvent encore être trouvées à l'état sauvage. Aujourd'hui, les plantes dites spontanées dominent le marché des plantes médicinales (**Chabrier, 2010**). Leur répartition dépend notamment du sol et du biome (Humidité, vent, température et intensité lumineuse, etc.) tel que la grande Berce du Caucase, le Buddleia, l'Ambroisie et *Capparis spinosa* L.

Dans quelques cas, certaines plantes sont cultivées dans des conditions éloignées de leur habitat naturel (Introduit). De e fait, leur degré d'évolution, ainsi que leur teneur en principes actifs varient (**Chabrier, 2010**). Par exemple, *Triticum timopheevi* ou *Solanum tuberosum*.

### **I.5.1.2. Plantes cultivées**

Pour la protection de la biodiversité floristique, le reboisement des plantes médicinales est indispensable afin d'assurer une matière première, la disponibilité en quantités suffisantes pour répondre à la demande et pour que les drogues collectés soient uniformes en apparence et en composition chimique. Un contrôle facile de la qualité et de la quantité des molécules actives est possibles et dont les propriétés médicinales dépendent de l'organe considéré, mais aussi de l'âge de la plante et de la période de l'année choisi pour la collecte (**Bouacherine et Benrabia, 2017**).

La culture des plantes médicinales assure la disponibilité des plantes sans avoir besoin d'aller dans la forêt, et de ce fait, détruire les espèces sauvages et ainsi favoriser la protection des plantes actuellement rares ou en voie de disparition.

### **I.5.2. Principes actifs**

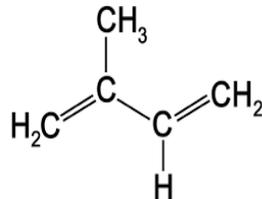
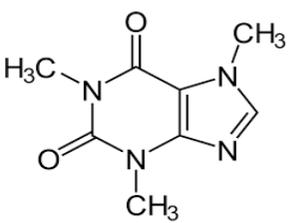
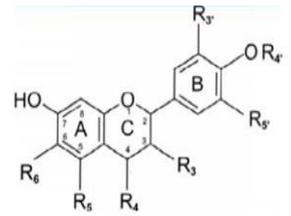
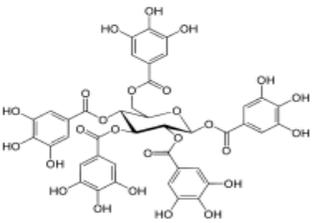
Les principes actifs sont des molécules contenus dans une drogue végétale ou dans une préparation à base de drogue végétale (**Sebai et Boudali, 2012**). Cette molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme ou l'animale, est issue de plantes fraîches ou desséchées des différentes parties la constituant comme les racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, ou encore les graines (**Benghanou, 2012**).

Le métabolisme des plantes vertes produit une série de composés dont certains sont appelés composés primaires car ils interviennent dans le développement et la croissance des plantes, et les métabolites secondaires participent à l'adaptation de la plante avec son environnement, ainsi qu'à leur tolérance aux conditions et aux chocs (Lumière UV, insectes nocifs, variation de la température, etc.) (**Sarni-Manchado et Véronique, 2006**).

#### **I.5.2.1. Différents types de principes actifs**

Les plantes contiennent des composés phytochimiques et peuvent être considérées comme des substances indirectement nécessaires à la vie végétale comme le montre le tableau I qui suit (**Sarni-Manchado et Véronique, 2006**).

**Tableau I.** Principes actifs des plantes médicinales ainsi que leurs activités biologiques

Principes actifs	Composés	Parties de la plante concernée	Activités biologiques	Structure	Références
<i>Huiles essentielles</i>	Molécules volatiles comme les terpènes et diterpènes.	Sommités fleuries, feuilles, racines ou rhizomes, écorces, bois, fruits, graines.	Effet antispasmodique et antimicrobien.		(Pauli, 2001; Vila et al., 2002; Grunwal et al., 2006; Bakkali et al., 2008; Lakhdar, 2015).
<i>Alcaloïdes</i>	Nature azotées	Tissus périphériques, couches externes de l'écorce, de la tige, de la racine et tégument.	Activité antioxydante, antibactérienne, antiparasitaires et antipaludiques.		(Bruneton, 1999; Greger, 2006; Kunkele et Lobmeyer, 2007; Ziegler et al., 2008).
<i>Flavonoïdes</i>	Deux cycles aromatiques de type phényl (A et B).	Cuticule des feuilles et les cellules épidermiques des feuilles.	Antiseptiques, antioxydantes et anti-inflammatoires.		(Bruneton, 1999; Alignan, 2006; Mercader et al., 2008; Wichtl et Anton, 2009; Vania et al., 2014).
<i>Tanins</i>	Composés phénoliques	Feuilles, écorce et fruits.	Antiseptiques, antibactérien, astringent, anti-inflammatoires, anti-diarrhéiques et hémostatiques.		(Silanikove et al., 2001; Naczk et Shahidi, 2004; Ali-Dellile, 2013).

### I.5.2.1.1. Huiles essentielles

Ce sont des molécules à noyau aromatique et à caractère volatil offrant à la plante une odeur caractéristique et retrouvées dans les organes sécréteurs (**Iserin et al., 2001**). Les huiles essentielles (HE) ont de multiples propriétés, en usage interne et externe, beaucoup d'entre elles ont un effet antispasmodique comme pour le basilic (**Grunwal et Janick, 2006**). Les huiles essentielles doivent être distinguées des huiles fixes (**Iserin et al., 2001**). On les retrouve également dans les industries cosmétiques et alimentaires (**Kunkelru et Lobmeyer, 2007**).

### I.5.2.1.2. Alcaloïdes

Les alcaloïdes forment l'un des groupes de principes actifs les plus importants de la matière médicale (**Hess, 2002**). Ce sont des substances naturelles azotées à réaction basique fréquente issues d'acides aminés (**Kunkelru et Lobmeyer, 2007**). En général, ils portent le nom du végétal qui les contient (**Kunkelru et Lobmeyer, 2007**).

Les alcaloïdes sont les plus souvent localisés dans les tissus périphériques ; couches externes de l'écorce de la tige et de la racine, et au niveau du tégument (**Bruneton, 2009**). Ils ont une activité pharmacologique importante et pour certains auteurs, sont issus du seul règne végétal (**Merad et Mahiout, 2019**). Dans ce contexte, on peut citer quelques exemples comme la pipérine qui est un alcaloïde au potentiel antioxydant, abondant dans le poivre noir, et son activité de piégeage des radicaux libres peut être utilisée pour une chimioprévention et le contrôle de la progression tumorale (**Butt et al., 2013**). La galantamine est un piègeur d'une série de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et réduit le stress oxydatif impliqué dans diverses maladies comme l'Alzheimer, Parkinson, le cancer, diabète et rhumatisme psoriasique (**Tsvetkova et al., 2013**). La caféine est un stimulant du système nerveux central, mais il a aussi une activité antioxydante. Cet alcaloïde a des propriétés anticancéreuses en affectant les cellules endommagées par les UV, tout en provoquant des divisions cellulaires (**Herman et Herman, 2013**).

### I.5.2.1.3. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des antiseptiques (**Wichtl et Anton, 2009**). Ils peuvent être exploités de plusieurs manières dans l'industrie cosmétique et alimentaire (**Ladham, 2016**). Ces composés sont constitués de deux cycles aromatiques de type phényle (A et B) reliés par une chaîne de trois atomes de carbone, le plus souvent cyclique, soit le système C6-C3-C6 (52). Ces composés existent sous formes libres ou glycosides appelées aglycones, c'est-à-dire

liées à des sucres et à d'autres substances (**Crozier et al., 2006**). Les flavonoïdes sont présents dans la cuticule des feuilles et les cellules épidermiques des feuilles qui protègent les tissus contre les effets nocifs des rayons ultraviolets (UV) (**Bruneton, 1999**).

#### I.5.2.1.4. Tanins

Ce sont des substances naturelles polyphénoliques (**Silanikove et al., 2001**). Ils possèdent des propriétés antiseptiques mais également antibiotiques, astringentes, anti-inflammatoires, anti-diarrhéiques et hémostatiques (**Ali-Dellile, 2013**). Ils existent sous deux catégories, les tanins condensés (Proanthocyanidines) et les tanins hydrosolubles comme les gallotannins et les ellagitannins (**Bruneton, 2009**).

Condensés chez le sulla (*Hedysarum coronarium*) ou les lotiers (*Lotus pedunculatus* et *Lotus corniculatus*), ils jouent un rôle dans la défense contre les herbivores (**Bogs et al., 2005; Holderness et al., 2008**). Hydrolysable comme le pentagalloyl et les punicalagines, ils sont sensibles aux acides faibles qui les hydrolysent en acides gallique (**Holderness et al., 2008**).

### I.6. Médicament à base de plantes

Les médicaments à base de plantes désignent les médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des préparations à base de drogues végétales (**Jamet, 2008**). *Ils sont définis par l'article L5121-1 du CSP modifié par l'Ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 - art. 2 comme étant « Tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ».*

Ils possèdent des propriétés préventives ou curatives à l'égard de maladies humaines ou animales, leurs composants à effets thérapeutiques connus sont des substances ou des groupes de substances, définis chimiquement, dont la contribution à l'effet thérapeutique d'un médicament ou d'une préparation à base de plante est connue (**Jamet, 2008**). Les médicaments à base de plantes ont des traitements spécifiques en médecine humaine (**OMS, 2000**). Il est à noter que ces médicaments, d'après leur réglementation, sont sélectionnés sur la base de leur qualité, de leur innocuité et de leur intérêt thérapeutique, on peut citer l'exemple d'*Alvityl Appétit* utilisée pour l'appétit sous forme de gouttes, *Charbonel* plus utilisée pour réduire la mauvaise haleine, *Ginkorfort* utilisée pour les Hémorroïdes sous forme de gélules et *Gastromil* employé pour le traitement des brûlures d'estomac (**OMS, 2000**).

### I.6.1. Formes d'emploi des plantes médicinales

La forme du médicament est l'état dans lequel le médicament est présenté et fournie par l'entreprise pharmaceutiques afin d'assurer et garantir sa stabilité. Les médicaments à base de plantes ou l'utilisation de plantes brutes peut être de différente façon en comprimé, gélule, ampoules injectables, etc. (**Grunwald et al., 2006**).

#### I.6.1.1. Formes liquides

L'utilisation des plantes médicinales sous forme liquide peut être variée. Les tisanes sont des boissons contenant une substance végétale obtenue soit par infusion, macération ou décoction en utilisant un ou plusieurs médicaments à base de plante et c'est une préparation aqueuse buvable (**Adouane, 2016**).

Les teintures sont des préparations homéopathiques qui sont utilisées en phytothérapie. Elles sont obtenues par macération de la plante sèche dans un mélange d'eau et d'alcool pendant plusieurs semaines (**Taylor, 2004**). En effet, le principe de la teinture consiste à capter les principes actifs de la plante en la faisant macérer, généralement dans de l'alcool (**Nogaret, 2003**).

Les sirops sont des liquides composés de substances aromatiques ou médicamenteuses obtenu en faisant dissoudre une importante quantité de sucre dans l'eau (**Delille, 2007**). Ils ont également des propriétés adoucissantes. La saveur sucrée des sirops aide à masquer le goût désagréable de certaines plantes les rendant plus facile à boire par les enfants (**Iserin et al., 2001**).

Les gargarismes sont des liquides préparés à partir de plantes astringentes, par infusion ou décoction (**Ghedabnia, 2008**). Le liquide obtenu est mis en bouche par petite gorgée après refroidissement sans avaler (**Delille, 2007**). Ils ont un effet désinfectant et calmant pour la bouche, la gorge, et les muqueuses (**Tarabet et Toumi, 2017**). L'application se fait plusieurs fois par jour.

#### I.6.1.2. Formes solides

Les médicaments à base de plantes médicinales peuvent être présentés sous forme solide. Les gélules sont l'une des formes médicinales constituées de petite capsule de gélatine. En ce qui concerne leur contenu, on distingue deux grands types à savoir les gélules de poudre de plantes (**Chabrier, 2010**) qui est une forme qui respecte le concept général des plantes, de sorte que les effets pharmacologiques sont produits par tous les composants des

médicaments botaniques et les gélules végétales d'extraits secs pulvérulents, qui s'obtiennent par extraction à partir de poudre de plante par un solvant (Eau, éthanol, etc.) (**Limonier, 2018**).

Les comprimés, est aussi une forme pharmaceutique solide contenant chacune une dose unitaire d'un ou plusieurs principes actifs (**Raynaud, 2006**). Ce sont des préparations à partir d'extraits secs ou de poudres de plantes (**Chabrier, 2010**). Tout comme les gélules, ils sont additionnés de diluants, liants, lubrifiants, aromatisants et colorants (**Limonier, 2018**). L'avantage principal des comprimés réside dans leur longue durée de conservation, leur libération concentrée de principes actifs (Moins d'excipients).

### **I.6.1.3. Formes utilisées en usage externe**

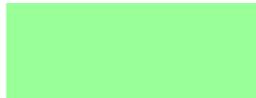
Les pommades sont des produits médicaux d'une préparation semi-solide à base d'huile ou de tout autre corps gras dans laquelle sont dissous les principes actifs de plantes (**Raynaud, 2006**). On distingue trois types, à savoir les pommades hydrophiles, les pommades hydrophobes et les pommades absorbantes. Elles sont appliquées sur les plaies pour empêcher l'inflammation. Les onguents sont efficaces contre les hémorroïdes ou les gerçures des levures (**Bouziane, 2017**).

Les crèmes sont également des préparations semi-solide, la seule différence entre celle-ci et la pommade réside en l'ajout d'eau (**Nogaret, 2003**). Elles ont une action adoucissante, tout en laissant la peau respirer et transpirer naturellement (**Bouziane, 2017**). Cependant, elles se dégradent rapidement et doivent être conservées à l'abri de la lumière, dans un pot hermétique au réfrigérateur (**Iserin et al., 2001**).

Les compresses sont des tissus fins qui s'appliquent sur la peau. Pour faire une compresse, on utilise une infusion ou une décoction botanique, dans laquelle on imbibe un linge propre et on le place sur le point sensible (**Ghedabnia, 2008**). Les compresses contribuent à soulager les gonflements, les contusions et les douleurs, à calmer les inflammations et maux de tête, et à faire tomber la fièvre (**El Alami et al., 2016**).

# ***Chapitre II. Aspects diagnostic de la toxicité de la phytothérapie***

---



De part le monde, les différentes populations utilisent largement la phytothérapie traditionnelle. Malgré la nature relativement sûre des plantes médicinales, elles ne sont toutefois pas complètement exemptes d'effets secondaires ou de toxicité (**Boukandou Mounanga et al., 2015**). Leur toxicité dépend de la composition chimique de celles-ci mais aussi de l'exposition qui peut être chronique ou aigue conduisant par conséquence à des effets mutagène ou cancérigène (**Ferreira-Machado et al., 2004**). Dans ce chapitre-ci, il y sera développé les principales causes de toxicité des plantes médicinales ainsi que la monographie des plantes toxique utilisé en thérapeutiques.

## II.1. Cause de toxicité des plantes médicinales

Les plantes peuvent être utilisées de la même manière que tout autre médicament, mais quelques fois les plantes peuvent s'avérer être toxiques. Cette toxicité peut s'expliquer de diverses manières soit par la présence de molécules potentiellement toxique pour l'organisme à faible ou à forte dose, une mauvaise identification de l'espèce végétale ou encore une contamination des espèces végétales par de multiples polluants comme les métaux lourds, les pesticides, etc.

### II.1.1. Toxicité intrinsèque des constituants

Il est largement admis que les vertus thérapeutiques des plantes utilisées en médecine traditionnelle sont attribuées aux métabolites secondaires potentiellement bioactives tels que les flavonoïdes, les composés volatils, les saponosides, les coumarines, les alcaloïdes, les tanins, les mucilages, les stérols et les terpènes identifiés au niveau des différentes parties de ces plantes (**Alain et al., 2019**). Toutefois, ces mêmes plantes synthétisent également un éventail de métabolites secondaires potentiellement toxiques, caractérisés comme étant des "*Phytoprotecteurs*" destinées à la défense naturelle et à l'adaptation aux environnements difficiles ainsi qu'à la coexistence avec des herbivores et des microorganismes pathogènes (**Kennedy et Wightman, 2011; Ifeoma et Oluwakanyinsol, 2013**). En effet, certaines substances toxiques ne se distinguent nullement de celles à potentialités thérapeutiques chez diverses espèces végétales toxicologiquement et médicalement pertinentes comme *Hyoscyamus niger*, *Digitalis purpurea*, *Physostigma venenosum*, *Atropa belladonna*, *Podophyllum peltatum* ou encore *Solanum nigrum* (**Ifeoma et Oluwakanyinsol, 2013**).

De plus, il est reconnu que la plupart des voies impliquant le métabolisme des glucides, des protéines, des lipides et des acides nucléiques sont assez similaires et hautement conservées chez l'homme et les insectes, par conséquent, certains composés phytochimiques

synthétisés de base contre les insectes herbivores peuvent aussi affecter l'homme lors de sa consommation de ce genre de plantes (**Kawashima et al., 2007**). Chez les espèces d'*Aristolochia* par exemple, l'acide aristolochique a été caractérisé comme étant une substance toxique à l'origine du développement de néphropathies et de carcinogenèse (**Arlt et al., 2002**). D'autre part, l'inhibition de la cholinestérase a été induite chez les mammifères par certains terpènes liposolubles présent au niveau d'huiles essentielles extraites des espèces de *Salvia* et de *Pinus* (**Savelev et al., 2004; Bonesi et al., 2010**). Plusieurs alcaloïdes ont une activité agoniste sur les systèmes neurotransmetteurs (**Wink, 2003**). En plus de ceux-ci, les saponines sont de puissants tensioactifs pouvant perturber les membranes cellulaires riches en lipides des érythrocytes humains et des microorganismes, ce qui explique les puissantes propriétés antimicrobiennes de ce groupe de composés phytochimiques (**Francis et al., 2002**).

### II.1.2. Identification imprécise des espèces végétales

Les cas d'intoxication ou d'effets secondaires indésirables liés aux végétaux sont, de plus en plus fréquents et l'une des raisons à ceci revient à une mauvaise appréciation de la nature de ces plantes en question. En effet, il a été assez souvent constaté des méprises ou confusions quant à l'identification des plantes médicinales, en plus de la méconnaissance, d'erreur ou d'imprécision, tous facteurs considérés la plupart du temps à l'origine des accidents de phytotoxicité (**Fourasté, 2000**).

A titre d'exemple, la racine de *Stephania tetrandra*, Fan-ji en chinois, possède des capacités amaigrissantes mais peut facilement être confondu avec *Aristolocia fangchi*, de nom chinois très voisin de la première, Fang-chi, produisant de l'acide aristolochique ayant des effets néphrotoxiques assez grave (**Vanherweghem et al., 1993; Vanhaelen et al., 1994**).

### II.1.3. Contaminations

Actuellement, l'une des préoccupations majeures des scientifiques réside dans les risques environnementaux croissants de pollution. En effet, les plantes médicinales traditionnelles peuvent avoir un effet toxique due à la contamination de celles-ci, suite à leur contact avec des polluants environnementaux, présent dans leur habitat naturel ou durant leur traitement et conservation (**Aydu et al., 2016**). Les microorganismes produisant des exotoxines, des endotoxines ou des mycotoxines (Aflatoxines et ochratoxine), les minéraux toxiques ou les métaux lourds comme le mercure, le cadmium, l'arsenic, et le plomb, les résidus agricoles à savoir les pesticides (Fongicides, insecticides, etc.) et les engrais chimiques mais aussi les déchets industriels sont les principaux polluants pouvant se retrouver

d'une manière ou d'une autre en contact avec les plantes potentiellement médicinales (Dwivedi et Dey, 2002; Aydin et al., 2016).

En raison de leurs effets toxiques potentiels, ces polluants peuvent interférer sur l'efficacité de ces plantes et provoquer de graves troubles neurologiques, hépatiques et allergiques lors de l'ingestion d'une préparation à base de plantes médicinales contaminée (Ifeoma et Oluwakanyinsol, 2013).

## II.2. Monographies des plantes toxiques

De nombreuses espèces végétales sont utilisées dans les quatre coins du monde par les différentes populations en médecine traditionnelle, pratiques hérité de leurs ancêtres puis renforcé par les recherches scientifiques. En effet, les nombreuses études scientifiques ont démontré les nombreuses propriétés pharmacologiques des métabolites secondaires que possèdent les plantes mais d'autres ont démontré également l'effet toxique que celles-ci peuvent avoir sur l'organisme humain et animal.

### II.2.1. Plantes à toxicité essentiellement dermatologique

Les plantes peuvent causer de l'urticaire de contact, de l'eczéma de contact ou aérien, de la phototoxicité, de la photosensibilité et une exposition répétée peut causer de l'eczéma généralisé ou érythrodermique. De multitude de plantes utilisées en thérapeutique peuvent causer des problèmes au niveau de la peau, on citera :

#### II.2.1.1. *Urtica dioica*

L'ortie dioïque est aussi appelée grande ortie, ortie commune, ortie vivace, ortie majeur, ortie femelle, ortie de grain, ou encore ortie à tige rouge. C'est une plante herbacée vivace à fleurs et à feuilles velue (Figure 01), originaire d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Afrique du Nord et d'Asie (Bisht et al., 2013). Cette espèce appartient à la famille des *Urticaceae*, à l'ordre des *Urticales* et au genre *Urtica* qui regroupe une trentaine d'espèces, et *U. dioica* est considérée comme étant le membre le plus connu et la plus importante de ce genre (Nafiu et al., 2013).

Les espèces d'*Urtica* présentent une distribution sous-cosmopolite, se trouvant dans le monde entier, sauf en Antarctique et dans certaines régions tropicales (Taheri et al., 2022). La plante se trouve couramment comme mauvaise herbe, principalement dans des endroits humides et ombragés et souvent dans des habitats anthropiques. Le genre comprend 46

espèces, originaires d'Europe, d'Afrique, d'Asie, d'Amérique du Nord et naturalisées dans d'autres régions tempérées du monde (Kregiel et al., 2018).



**Figure 01** : Représentation des différentes parties d'*Urtica dioica* (Wilhelm Thomé, 1885).

*Urtica dioica* est très riche en métabolites secondaires, sa composition phytochimique a montré qu'elle contient de grandes quantités de composés phénoliques à savoir les flavonoïdes, les coumarines, les lignanes et les tanins, mais aussi des stérols, polysaccharides, acides gras et isolectines (Orčić et al., 2014; Adhikari et al., 2016; Đurović et al., 2017).

L'ortie est une espèce largement utilisée en médecine traditionnelle grâce à ces nombreuses vertus et avantages pour la santé, probablement lié à la large gamme de molécules bioactives présentes dans les différentes parties de la plante (Esposito et al., 2019). En effet, dans la littérature, il a été rapporté qu'elle présente des propriétés thérapeutiques anti-arthritiques et analgésiques (Randall et al., 1999; Gülçin et al., 2004; Alford, 2007), anti-inflammatoires et anti-oxidantes (Schulze-Tanzil et al., 2002; Di Sotto et al., 2015; Bisht et al., 2017; Zemmouri et al., 2017), antimicrobiennes et anti-ulcéreuses (Gülçin et al., 2004; Ghaima et al., 2013; Kregiel et al., 2018), ou encore anti-diabétiques (Domola et al., 2010; El Haouari et Rosado, 2018), anti-cancer (Batool et al., 2017; Esposito et al., 2019), diurétiques mais aussi pour traiter les troubles de l'estomac et les rhinites allergiques.

Des extraits d'*U. dioica* ont également montré une efficacité clinique dans le soulagement des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (Krzeski et al., 1993; Safarinejad, 2005; Levy et al., 2014), en plus de son effet antiprolifératif rapporté au niveau des cellules de carcinome prostatique (Konrad et al., 2000).

Il est indéniable que les utilisations de l'ortie soit étendues à d'autres domaines que la phytothérapie dont l'alimentation, l'industrie textile, la teinturerie, et la cosmétologie en vue de produire des lotions anti-chute (**Di Virgilio et al., 2015**).

Bien que cette plante ait des effets considérables non négligeables, elle n'en reste pas moins toxique pour l'organisme. En effet, il a été rapporté chez un patient ayant développé une gingivostomatite œdémateuse, une réaction épicutané suite à une utilisation régulière comme tonique de thé d'ortie (**Bossuyt et Dooms-Goossens, 1994**). De plus, selon Uslu et al. (2011) dans le but de soigner les crevasses des mamelons, l'application sur deux jours d'une décoction d'ortie sur les mamelons, à raison de deux applications et ce avant et après l'allaitement a conduit à la manifestation d'une urticaire généralisée chez un nourrisson âgé d'a pêne 17 jours suite à son contact indirect avec *U. dioica* via l'alimentation. L'analyse du sérum total chez le nourrisson et la mère a révélé une élévation des IgE et IgE spécifiques de l'ortie (**Uslu et al., 2011**).

En fait, l'ortie est toxique, en partie car ses poils entrent en contact avec la peau qui provoque l'irritation due à des complexes chimiques contenus dans les poils ; acide formique, histamine, acétylcholine et sérotonine (**Draghi, 2005**). Il y'a libération de médiateurs inflammatoires via les mastocytes ou les leucocytes basophiles, pourvus de récepteurs à affinité élevé pour les IgE (**Pizzorno et al., 2016**). D'autres facteurs non immunologiques peuvent également médier la réaction urticante, notamment les prostaglandines, les leucotriènes, les cytokines et les chimiokines (**Pizzorno et al., 2016**).

#### **II.2.1.2. *Anacyclus pyrethrum* L.**

*Anacyclus pyrethrum* ou pyrèthre africain est une plante de la famille des *Asteraceae*, herbes endémiques et vivaces (**Kalam et al., 2015**), qui proviennent de la région méditerranéenne de l'Afrique du Nord et de l'Algérie (**Tauheed et al., 2017**). Cette famille est composées d'environ 900 genres et de plus de 13 000 espèces (**Elazzouzi et al., 2014**).

Le pyrèthre d'Afrique est une plante vivace rampante qui ressemble à la camomille. Chaque tiges porte une grande fleur terminale dont le cœur jaune sont composées de fleurons rayonnants blancs à l'intérieur et violets à l'extérieur, les feuilles sont lisses, alternes, pennées et de couleur vert pâle (**Elazzouzi et al., 2022**). La racine est longue, épaisse, fibreuse, brune à l'extérieur et blanche à l'intérieur (**Elazzouzi et al., 2022**). Les fleurs ont un point commun, celui d'être réunies en capitules serrées les unes contre les autres (Figure 02).



**Figure 02 :** *Anacyclus pyrethrum* L. (Annalakshmi et al., 2012).

Diverses études ont rapporté un certain nombre de constituants chimiques au niveau des différentes parties de cette plante. Le criblage phytochimique des racines, des feuilles et des fleurs a révélé la présence d'alcaloïdes, de composés réducteurs et de tanins catéchiques. En outre, la plante contient d'autres substances chimiques telles que des tanins galliques, des triterpènes, des stérols, des mucilages, des coumarines, des saccharides et des holosides ainsi que certains métaux traces comme le Zn, Fe, Cu, Cd, Cr, Ni et Pb (Subasri et John, 2016). Les teneurs en flavonoïdes, phénols totaux et polyphénols sont plus élevées dans les fleurs que dans les feuilles et les racines (Sandeep et al., 2018). Les racines sont riches en alcaloïdes tandis que les parties aériennes sont riches en tannins et en flavonoïdes. La racine contient une résine acre brune, de l'acide tannique en trace, de l'inuline, de la gomme, divers sels et de la lignine (Cherrat et al., 2017). Sept alkamides purs ont été identifiés par des méthodes spectroscopiques de masse et de RMN comme l'isobutylamide de l'acide déca-2E,4E,9-triénoïque, l'isobutylamide de l'acide déca-2E,4E-diénoïque isobutylamide (pellitorine), 2-phényléthylamide de l'acide déca-2E,4E-diénoïque, isobutylamide de l'acide tétradéca-2E,4E-diénoïque (anacycline), undéca-2E,4E-diénoïque isopentylamide, 4-hydroxy-2-phényléthylamide de l'acide dodéca-2E,4E-diénoïque et isobutylamide de l'acide tétradéca-2E,4E,12Z-triénoïque-8,10-diénoïque (Sandeep et al., 2018; Jawhari et al., 2020).

L'espèce *Anacyclus pyrethrum* a fait l'objet de recherches chimiques, et a montré la présence de divers métabolites secondaires ; l'huile essentielle du pyrèthre d'Algérie est dominée par le germacrene-D (Usmani et al., 2016), trois acides gras, un stérol et dix amides insaturés, principalement la pellitorine (Verysse et al., 2014; Singh et al., 2015), anacycline,

phényléthylamide, inuline, amides polyacétyléniques I-IV, sesamine, tanins et des traces de pyréthrine (Abbas Zaidi et al., 2013).

La médecine traditionnelle en Algérie utilise l'*A. pyrethrum* pour traiter les infections respiratoires et traiter les maladies hépatiques et est considérée comme un tonique pour le système nerveux (Hamza et al., 2019). La racine d'*A. pyrethrum* est utilisée pour traiter les maux de dents, les maux de tête, problèmes digestifs, engourdissement de la langue et léthargie mais également utilisée comme bain de bouche pour le traitement de l'angine de poitrine (Gupta et al., 2014). L'extrait de racine d'*Anacyclus* inhibe l'acétylcholinestérase, améliorant ainsi la mémoire (Gupta et al., 2014) ou encore pour traiter le diabète sucré (Azzi et al., 2014).

Cette espèce peut être également utilisée comme insecticides et antifongiques, leurs infusions sont efficace contre l'asthme, les rhumes, les rhumatismes et les névralgies (Selles et al., 2012). Il a été rapporté que l'administration d'extrait de poudre de racine d'*A. pyrethrum*, riche en alkylamides, avait des effets aphrodisiaques chez les rats mâles en améliorant le comportement sexuel (Shahraki et al., 2015).

La plante n'est pas sans toxicité, en effet, des inflammations sévères des muqueuses digestives, des voies respiratoires ou de la peau ont été rapportés après usage thérapeutique et peut provoquer des maux de tête, des bourdonnements d'oreille, une pâleur, des douleurs épigastriques, des nausées et parfois même une perte de conscience chez l'homme (Usmani et al., 2016). Chez les mammifères, le pyrèthre est rapidement hydrolysé dans l'appareil digestif. Il est plus toxique par inhalation. Cependant, la toxicité des pyrèthres est 3000 fois plus faible pour les mammifères que pour les insectes. La toxicité pour les poissons est intermédiaire.

### II.2.2. Plantes à toxicité essentiellement digestive

Un grand nombre de désordres touchant le système digestif existe, exerçant une influence substantielle sur les taux de morbidité et de mortalité, dans le monde entier (Tangjitman et al., 2015). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la cinquième cause de mortalité de part le monde était due aux troubles du système digestif, en particulier la diarrhée, en effet, environ 100 millions de personnes sont décédées dans le monde en 2012 à cause de ces types de troubles (OMS, 2013). L'utilisation des plantes médicinales en vue de remédier aux problèmes digestifs est une pratique courante, toutefois, ces mêmes plantes peuvent avoir un effet toxique.

### II.2.2.1. *Citrullus colocynthis*

*Citrullus colocynthis* aussi connus sous le nom de coloquinte officinale ou coloquinte vraie, appartient à la famille des *Cucurbitaceae* et est connu pour son énorme diversité génétique et sa capacité d'adaptation aux régions tropicales, subtropicales et arides (Giwa et al., 2010). C'est une plante monoïque originaire des régions désertiques sablonneuses d'Afrique, sa pollinisation se fait naturellement par les insectes (Pravin et al., 2013).

La coloquinte est une herbe annuelle, entièrement couverte de poils courts, avec des vrilles sur les stolons, elle possède des feuilles velues, lobées, profondément incisées et des fleurs jaunes solitaires (Figure 03), les graines sont de petites tailles, ovoïdes et aplaties, lisse de couleur variant de l'orange au brun noirâtre et ont une saveur amère (Pravin et al., 2013).

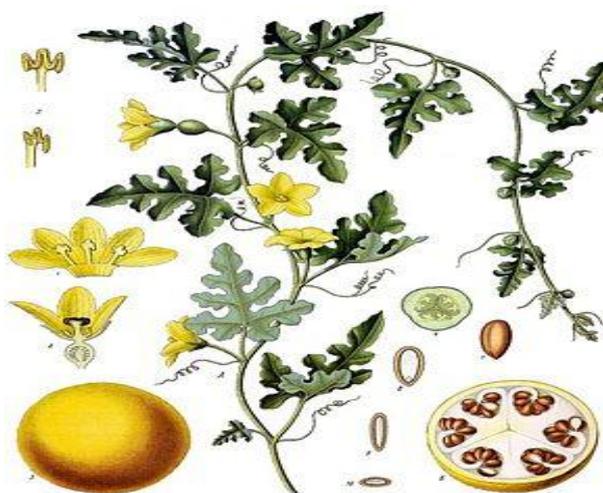


Figure 03 : *Citrullus colocynthis* (Khare, 2007).

L'analyse phytochimique des extraits de plante a révélé la présence de glucides, de protéines, d'acides aminés, de composés phénoliques, de tanins, de saponines, de flavonoïdes, d'alcaloïdes, de terpénoïdes, d'antranol, de stéroïdes, de cucurbitacine A, B, C, D, E ( $\alpha$ -élatérine), J, L, acide caféique et glycoïdes cardiaques (Jayaraman et Christina, 2013; Kapoor et al., 2021).

*Citrullus* a de puissants effets antidiabétique (Abdel-Hassan et al., 2000; Shafaei et al., 2012), antihyperlipidémiant (Daradka et al., 2007; Rahbar and Nabipour, 2010), laxatif (Huseini et al., 2009), anti-inflammatoire et antalgique (Marzouk et al., 2010), vermifuge (Rahimi et al., 2012), stimulant la pousse des cheveux (Dhanotia et al., 2011), antibactérien et antifongiques (Marzouk et al., 2009; Kapoor et al., 2021), antioxydants (Tannin-Spitz et al., 2007), anti-tumoraux, anti-œdème, anti-goutte, anti-arthrite et peut

traiter les rhumatismes et sciatique (**Armougom, 1998**). Il est également utilisé pour traiter les hémorroïdes et les varices (**Khare, 2007**). Un cataplasme de feuilles est utilisé pour traiter la migraine et la névralgie (**Khare, 2007**).

Malgré de multiples avantages médicaux, il a été rapporté certaines complications assez fréquentes, a fortes doses, telles que les coliques, la diarrhée, les vomissements, rétention urinaire, fatigue, hypothermie, l'hématochézie<sup>2</sup>, la néphrose<sup>3</sup>, et l'insuffisance hépatique (**Al-Yahya et al., 2000; Nmila et al., 2000**), ce qui a conduit à la placer parmi les 10 plantes les plus toxiques (**Jouad et al., 2001**).

En effet, plusieurs cas d'intoxications conduisant à des colites<sup>4</sup> aigue, des diarrhées dysentériques sévères suite à la consommation de coloquinte ont été rapportés (**Goldfain et al., 1989; Contreras et al., 1996; Khan et al., 2003; Javadzadeh et al., 2013**). Pour exemple, une femme au foyer de 28 ans sans aucun antécédent de maladie inflammatoire de l'intestin, de causes périanales communes de rectorragie ou encore d'ulcère, a développé une diarrhée muqueuse avec ténésme, ayant progressivement évolué en une diarrhée sanglante et une rectorragie manifeste quatre heures après sa consommation pour la première fois d'environ 1.5g de fruits secs de *Citrullus* afin de remédier à un épisode de constipation intermittent (**Javadzadeh et al., 2013**). Trois autres cas de femme au foyer ayant été diagnostiqué diabétique et ayant commencé à consommer à raison de deux fois par jours pour l'un des fruits frais de *Citrullus* (1.6 g/j) et pour les deux autres de l'extrait infusé comme agent naturel hypoglycémiant ont développé une rectorragie soudaine sans avoir d'antécédents (**Goldfain et al., 1989**). La seule observation coloscopique était une érosion muqueuse qui a été complètement résolue lors d'une coloscopie de suivi après 14 jours (**Javadzadeh et al., 2013**).

Dans une autre étude menée par Bahlouli et al. en 2020, où il a été administré pendant 20 jours par voie orale différentes doses (100, 200 et 300 mg/kg) de l'extrait de fruit de *C. colocynthis* à des souris albinos mâles adultes répartie en quatre groupe, a démontré que l'utilisation de cette plante offre un avantage par rapport aux traitements conventionnels mais avec une dose ainsi qu'une durée appropriées (**Bahloul et al., 2020**). Effectivement, le poids corporel a significativement diminué dans les groupes 2 et 3 ayant reçu les doses de 100 et

---

<sup>2</sup> C'est l'émission, par l'anus, de sang rouge non digéré. Elle caractérise les hémorragies digestives basses.

<sup>3</sup> C'est une affection au cours de laquelle les reins laissent échapper les protéines du sang dans les urines.

<sup>4</sup> C'est une inflammation de toute ou partie de la muqueuse colorectale, causée par un agent infectieux ou une maladie inflammatoire.

200 mg/kg sur quatre semaines. Les neutrophiles, les lymphocytes, les monocytes et les basophiles étaient considérablement élevés ( $p < 0,05$ ) dans le groupe ayant ingéré 300 mg/kg d'extrait ; tandis que l'hémoglobine et la concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (MCHC) étaient réduites ( $p < 0,05$ ) (Bahloul et al., 2020).

Le niveau d'interleukine-8 (IL-8) était vraiment élevé aux concentrations de 200 et 300 mg/kg d'extrait de *Citrullus* par rapport au groupe témoin (control négatif) ( $p < 0,05$ ). Seul le groupe ayant reçu 300 mg/kg d'extrait avait des niveaux d'interleukine-6 (IL-6) largement élevé ( $p < 0,05$ ). De même, les cytokines anti-inflammatoires ont montré une diminution remarquable ( $p < 0,05$ ) dans tous les groupes traités (Bahloul et al., 2020).

Les tissus de l'estomac ont révélé que l'extrait induisait une perte focale superficielle de l'épithélium protecteur muqueux de surface, l'atrophie des cellules peptiques et un épaissement du tissu conjonctif muqueux. La sous-muqueuse présentait une congestion vasculaire et une infiltration des cellules inflammatoires. Des modifications histologiques sévères ont été signalées dans le groupe traité à 300 mg/kg d'extrait de fruit (Bahloul et al., 2020).

L'utilisation de l'extrait pendant 20 jours a entraîné une élévation du nombre différentiel de globules blancs (WBC) ainsi que la destruction de la muqueuse gastrique à fortes doses. Selon l'auteur, cela serai probablement dû à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et à une diminution des cytokines anti-inflammatoires (Bahloul et al., 2020).

Dans une étude sur des lapins traités durant 1 mois avec 100 et 200 mg/kg/jour de pulpe ou d'extrait de graines, seul les animaux traités avec 100 mg/kg d'extrait de pulpe ont survécu, cependant, ils présentaient de grave lésions au niveau de l'intestin grêle mais aussi au niveau du foie et des reins. Toutefois, les lapins traités avec l'extrait de graines n'avaient qu'une atteinte intestinale mineure. Ceci montre clairement l'effet mortel de l'extrait de pulpe de *Citrullus colocynthis* (Shafaei et al., 2012).

Le surdosage de *C. colocynthis* semble être la cause principale des scénarios cliniques mentionnés et des études *in vivo* cités. La toxicité de cette plante est due à la présence de saponine et de cucurbitacine sous forme de glycosides, en particulier dans les fruits et les graines (Li et al., 2022), responsable de l'activité membranolytique, considérée comme le principal mécanisme physiopathologique des lésions intestinales (Shafaei et al., 2012). Des doses létales (à partir de 2 g) entraînent des convulsions, une paralysie et, si elles ne sont pas traitées, la mort par collapsus circulatoire (Al-Snafi, 2016).

Selon la médecine folklorique iranienne et la phytothérapie moderne, la dose acceptable de fruits de *C. colocynthis* à consommer varie de 0.6 à 1.75 g/jour et de 0.1 à 0.4 g/jour, respectivement. La graine doit être administrée à raison de 120–300 mg avec un maximum autorisé de 600 mg/j, et la poudre de racine de 0.2 à 0.4 g/jour. Si le fruit est administré avec ses correctifs tels que la gomme arabique, les effets indésirables sont réduits et des doses plus importantes sont autorisées (**Rahimi et al., 2012**).

#### II.2.2.2. *Nerium oleander* L.

Le laurier-rose de son nom commun, appartient à la famille des *Apocynaceae*. Il est parfois appelé oléandre, laurelle ou encore nérion, est un grand arbuste spontané, vivace pouvant atteindre trois ou quatre mètres de haut (**Ceci et al., 2020**). Le laurier-rose a un feuillage persistant vert foncé et dense. Il a des feuilles opposés ou en triplets à court pétiole comme le montre la figure 04 (**Gorodetsky, 2014; Botineau, 2015; Ceci et al., 2020**). Pendant les mois d'été, de grandes grappes de fleurs blanches, roses, rouges ou jaunes (Pour le laurier-rose jaune) apparaissent aux extrémités des branches (**Gorodetsky, 2014**).



**Figure 04 :** Représentation de *Nerium oleander* L. (**Blanco, 1880**).

Cette espèce est largement répandue dans le monde et surtout au niveau des régions méditerranéennes et d'Asie (**Bañon et al., 2006**). En Algérie, sa présence est assez fréquente, notamment sur les sols alluviaux<sup>5</sup> et caillouteux, il avance le long des oueds au Nord du Sahara et se termine dans les massifs montagneux du Tassili et du Hoggar (**Boukerker et al., 2016**).

<sup>5</sup> Ce sont les sables durcis et cimentés par les infiltrations.

Le laurier rose produit de nombreuses métabolites secondaires ayant des applications pharmacologiques telles que les alcaloïdes, des flavonoïdes et des stéroïdes mais aussi des glycosides cardiaques, notamment la nériine, les cardénolides, l'odoroside, l'oléandrine, le gentiobiosyl, la digitoxigénine, la folinerine et la rosagénine collectivement appelés cardénolides (Duke, 2002; Anadón et al., 2012; Farooqui et Tyagi, 2018).

*N. oleander* est une plante médicinale importante dans la médecine populaire indienne mais pas que, cette espèce végétale est employée pour le traitement de nombreuses maladies et fait d'ailleurs partie de plusieurs pharmacopées locales (Almahy et Khalid, 2006; Dey et Chaudhuri, 2014). En médecine, elle a des propriétés biologiques notables comme antibactériennes, vermifuges, anti-inflammatoires, hépatoprotectrices, immunopotentielles, antipyrétiques, antioxydantes, antifongiques, anticancéreuses et anti-VIH (Dey et Chaudhuri, 2014; Farooqui et Tyagi, 2018).

Cependant, c'est une plante potentiellement mortelle dans de nombreux cas et des empoisonnements ont été signalés dans les régions tropicales et subtropicales du monde, ainsi qu'un certain nombre de cas suicidaires répandus dans les pays d'Asie du Sud, en particulier en Inde et au Sri Lanka (Farooqui et Tyagi, 2018). En effet, feuilles, fleurs, écorce, tiges et bois mais aussi les racines du laurier-rose à très faibles doses sont toxiques (Plumlee, 2004). Ils peuvent provoquer de graves maladies digestives et cardiaques (Gorodetsky, 2014; Ceci et al., 2020). La dose toxique chez l'adulte est de dix fleurs ou feuilles. Deux ou trois feuilles ou fleurs peuvent provoquer des symptômes chez les enfants. En cas d'ingestion, les symptômes apparaîtront dans les deux heures. La digestion (Nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales) et les affections générales (Frissons, sueurs, maux de tête) étaient les plus précoces.

En raison d'une lipophilie relativement élevée entraînant une absorption gastro-intestinale rapide et étendue et un taux d'excrétion urinaire lent, la molécule la plus active est l'oléandrine (Praveen et al., 2012). L'atteinte du tractus gastro-intestinal chez les ruminants entraîne fréquemment des douleurs abdominales, de l'atonie<sup>6</sup> et du tympanisme<sup>7</sup>; cependant, des diarrhées ont été observées lors d'intoxications aiguës accidentelles de lauriers-roses chez les bovins ainsi que chez d'autres espèces animales (Galey et al., 1996; Aslani et al., 2004). Il a été suggéré que ces signes cliniques sont probablement dus au contact direct des toxines de laurier-rose avec la muqueuse plutôt que d'être secondaires à une atteinte nerveuse ou

<sup>6</sup> Diminution de la tonicité normale d'un organe contractile.

<sup>7</sup> État de l'abdomen quand l'intestin est distendu par des gaz.

circulatoire (Aslani et al., 2004) comme rapporté chez l'Homme (Katzung et Parmley, 1998). De même, les troubles neurologiques sont causés par l'effet direct des toxines, capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (Ceci et al., 2020). Cependant, les lésions endothéliales vasculaires et l'insuffisance cardiaque aiguë sont susceptibles de contribuer à l'atteinte du système nerveux central (Aslani et al., 2007).

Dans un autre cas rapporté par Khan et al. (2010), une femme de 21 ans ayant consommé de l'extrait aqueux de feuilles de laurier rose (10 à 20 feuilles) afin de favoriser la fertilité a montré des signes d'intoxication par la manifestation de vomissements excessifs et d'étourdissements 15 heures après l'ingestion de la plante (Khan et al., 2010).

Des études ont déterminé les doses toxiques médianes de feuilles de laurier-rose mouluës chez les chevaux et les génisses de boucherie croisées. La dose toxique médiane de laurier-rose chez le cheval a été estimée à 26 mg/kg de plante par poids corporel (Environ sept feuilles de taille moyenne) et à 45 mg/kg de plante par poids corporel pour les bovins, un niveau équivalent à environ 12 feuilles de taille moyenne (Plumlee, 2004). Une génisse qui avait reçu 1 g de plante/kg de poids corporel est morte dans les 45 minutes suivant l'ingestion sans aucun signe de lésion (Plumlee, 2004). Ces résultats démontrent clairement la grande toxicité du laurier rose.

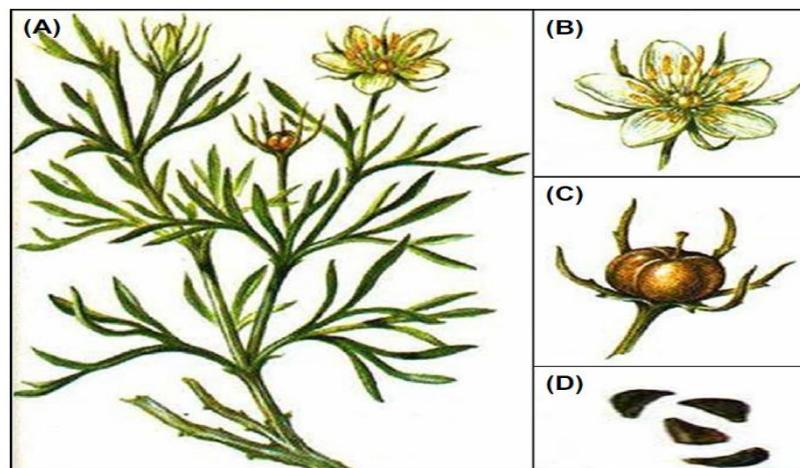
### II.2.3. Plantes à toxicité essentiellement neurologique

Le cerveau peut subir des dommages physiques suite à une exposition à des neurotoxines, cet état de fait est qualifiés de neurotoxicité (Nudrat et Naira, 2016; Kahraman et al., 2021). La neurotoxine est une substance qui provoque des changements dans l'activité du système nerveux en perturbant ou en tuant les neurones (Kahraman et al., 2021). Les symptômes de neurotoxicité sont généralement des troubles émotionnels, une déficience visuelle, une défaillance des extrémités, un dysfonctionnement sexuel, des maux de tête et une altération du comportement (Kahraman et al., 2021). *Atropa belladonna*, *Catharanthus roseus*, *Cannabis sativa* L., *Conium maculatum* L., *Datura stramonium* L., *Hyoscyamus niger* L. et *Papaver somniferum* L. sont les herbes médicinales courantes qui ont des effets neurotoxiques potentiels (Wattanathorn et al., 2006; Nudrat et Naira, 2016).

#### II.2.3.1. *Peganum harmala*

*Peganum harmala* L. plus connus sous le nom d'harmel est un arbuste vivace, glabre, avec de nombreuses branches, pouvant atteindre une hauteur de 30 à 60 cm, possédant des fleurs solitaires étroites et blanches, les graines sont de petite taille brune et de forme

anguleuse (Moshiri et al., 2013). Lorsque le sol dans lequel elle pousse est très sec, *Peganum* déploie de courtes racines rampantes qui peuvent atteindre une profondeur de 6.1 m (Figure 05). Il fleurit entre Juin et Août dans l'hémisphère Nord (Yousefi et al., 2009).



**Figure 05** : Aspect de *Peganum harmala* L. (A) Plante portant des fleurs et des fruits ; (B) fleur ; (C) fruits ; (D) graines (Marwat et Rehman, 2011).

*Peganum Harmala* appartient à la famille des *Zygophyllaceae*, communément appelé rue syrienne, rue sauvage ou harmel est une espèce largement distribuée dans plusieurs parties du monde et indigène de la Méditerranée à l'Asie centrale et du Sud-Ouest et surtout retrouvée au niveau des régions arides et semi-arides des déserts (Mahmoudian et al., 2002). Elle a par la suite été introduite dans le Sud-Ouest des États-Unis et dans le Nord du Mexique (Abbassi et al., 2002; Khan et al., 2017). En Algérie, le Harmala est commune aux hauts plateaux, Nord et Sud du Sahara, et montagnes du Sahara central (Maire, 1940; Ozenda, 2004).

Harmel, en particulier sa racine et ses graines, contient plusieurs alcaloïdes pharmacologiquement actifs (Puziř et al., 1980; Marwat et Rehman, 2011; Moshiri et al., 2013). Ceux-ci comprennent les bêta-carbolines telles que l'harmine, l'harmaline (Identique à l'harmidine), l'harmalol, l'harmol, la tétrahydroharmine ainsi que les dérivés d'harman et de quinazoline tels que la vasicine (Péganine), la vasicinone et désoxyvasicinone (Marwat et Rehman, 2011; Passos et Mironidou-Tzouveleki, 2016).

Cette espèce végétale possède une longue histoire en médecine folklorique algérienne, maghrébine mais aussi iranienne, syrienne, etc. Presque toutes les parties de la plante sont utilisées pour le traitement d'un certain nombre de maladies humaines, notamment le lumbago, l'asthme, l'infertilité féminine en général, antitussifs, antiseptique et cicatrisant,

eczéma, les coliques et la jaunisse, et peut être utilisées comme emménagogue<sup>8</sup> stimulant (Monsef et al., 2004; Goel et al., 2009; Marwat et Rehman, 2011). En médecine, les fruits et les graines ont des activités digestives, diurétiques, hallucinogènes, hypnotiques, antipyrétiques, antispasmodiques et émétiques. Il est également connu pour avoir des effets antimicrobiens (Harsh et Nag, 1984; Arshad et al., 2008), antifongiques (el Bahri et Chemli, 1991; Moloudizargari et al., 2013), antiprotozoaires (Arshad et al., 2008), anticancéreux (Al-Allaf et al., 1999; Lamchouri et al., 1999), vermifuge ; antipaludique; oreillons, également utilisé pour traiter d'autres maladies telles que le diabète, l'hypertension artérielle et les rhumatismes. Il a aussi été rapporté que l'harmine réduit les tremblements dans la maladie de Parkinson (Chevallier, 2001). En outre, les effets inhibiteurs de l'extrait de graines de *P. harmala* et de ses alcaloïdes bêta-carboline sur l'ADN topoisomérase I humaine ont déjà été démontrés (Sobhani et al., 2002).

Comme tout médicament, *P. harmala* a des effets toxiques potentiellement neurologiques, en particulier lorsqu'il est consommé accidentellement à fortes doses. La plante entière est toxique, mais a une teneur en alcaloïdes beaucoup plus élevée dans les graines (3 à 4%) que dans les racines, les tiges (0.36%) et les feuilles (0.52%). Cette teneur en alcaloïdes augmente fortement en été, à maturité du fruit, lorsque les graines sont récoltées la teneur atteint 4.3% et 5.6%, respectivement pour l'harmine et l'harmaline, l'harmalol à 0.6% et la tétrahydroharmine à 0.1%. Les racines contiennent de l'harmine et de l'harmol à 2.0% et 1.4%, respectivement (Herraiz et al., 2010).

L'harmaline est l'alcaloïde majeur de *P. harmala* et constitue environ 3% des graines (Frison et al., 2008; Herraiz et al., 2010; Marwat et Rehman, 2011). La toxicité de cet ingrédient est deux fois supérieure à celle de l'harmine (Jahaniani et al., 2005). L'harmaline peut induire des tremblements et des convulsions sans aucune augmentation de l'excitabilité du réflexe spinale, tout comme il provoque une paralysie respiratoire et une hypothermie (Moshiri et al., 2013). Il provoque également une dépression du système nerveux central (Mahmoudian et al., 2002). D'autres effets neurologiques d'une dose élevée d'harmaline comprennent des troubles visuels, un délire, une perte de coordination et une paralysie (Chen et al., 2005).

Il a été suggéré que ces phénomènes sont liés à un puissant effet inhibiteur réversible de la monoamine oxydase humaine (MAO) conduisant au passage à une hypothermie

---

<sup>8</sup> Qui provoque ou régularise le cycle menstruel.

(Herraiz et al., 2010), inhiber l'absorption de la 5-hydroxytryptamine (5-HT), ainsi que les récepteurs de la dopamine et de l'imidazole (Chen et al., 2005). De plus, la liaison de l'harman et de l'harmaline aux récepteurs 5HT2A et 5HT2c peut entraîner des hallucinations (Chen et al., 2005).

Plusieurs cas d'intoxication ont été rapportés généralement 3 à 4 heures après ingestion de l'harmel avec pour premiers symptômes nausées et vomissements suivi de perturbations neurologiques telles qu'un état mental altéré. Comme celui d'une femme âgée de 45 ans qui avait ingéré environ 50 g de graines de *P. harmala* combinés avec une cuillère de miel afin de traiter l'hyperménorrhée<sup>9</sup> (Moshiri et al., 2013). Des nausées ainsi que des épisodes de vomissements, de vertiges, de tremblements, d'ataxie<sup>10</sup> et de confusion ont été signalés trois heures après l'ingestion de la plante. Elle n'a présenté aucune hallucination, toutefois, sa conscience était réduite avec confusion. Sa température corporelle (36.8°C) et sa saturation sanguine en oxygène (95%) étaient normales (Moshiri et al., 2013).

Chez les animaux l'intoxication par *P. harmala* est assez rare mais pas impossible et se manifeste par des symptômes nerveux commençant par une excitabilité évoluant vers des tremblements et une raideur musculaires et digestives, souffrent d'anorexie, de vomissements et d'hypersalivation (el Bahri et Chemli, 1991). La neurotoxicité aiguë des animaux est généralement un mauvais pronostic et meurent dans les 30 à 36 heures après le début des symptômes (Moshiri et al., 2013). Des rats traités avec *P. harmala* ont montré des tremblements et des convulsions avec des paramètres biochimiques normaux (Pranzatelli et Snodgrass, 1987). Cependant, l'administration orale chronique d'extrait aqueux de l'harmel pendant 3 mois à des rats a augmenté les taux de transaminases (Marwat et Rehman, 2011).

### II.2.3.2. *Artemisia absinthium*

Le genre *Artemisia* L. est l'un des plus grands genres appartenant à la famille des *Asteraceae*, composée de plus de 350 espèces selon le concept taxonomique de l'auteur (Nikolova et al., 2010). *Artemisia absinthium* est connue sous le nom d'absinthe (Mubashir et al., 2017). C'est une plante aromatique, herbacée et vivace qui atteint 40 à 100 cm ou plus de longueur et a des tiges ligneuses (Tariq et al., 2009). Feuilles lobées, ovales, gris-vert dessus, soyeuses, pétiolées profondes coupées en lanières émoussées (Figure 06). Les racines

<sup>9</sup> Abondance excessive des règles ou menstruations.

<sup>10</sup> Ensemble de pathologies neurodégénératives du cervelet et/ou du tronc cérébral, qui se traduisent par des troubles de la coordination des mouvements volontaires sans faiblesse musculaire, de l'équilibre et une atteinte oculaire.

sont des racines pivotantes de 5 cm de diamètre avec des branches s'étendant dans toutes les directions jusqu'à 72 cm (Mubashir et al., 2017).



Figure 06: *Artemisia absinthium* (Köhler, 1879).

Originnaire des régions continentales tempérées d'Europe, d'Asie et d'Afrique du Nord, il pousse sur des terres incultes et sèches, sur des coteaux Rochers, bords de chemins et de champs (Nikolova et al., 2010).

Les espèces d'*Artemisia* sont largement utilisées comme plantes médicinales en médecine traditionnelle (Nikolova et al., 2010). En effet, l'absinthe a fait l'objet de plusieurs études chimiques rapportant la présence de nombreux types de métabolites secondaires tels que les huiles essentielles. Connue pour contenir des thuyones (alpha et bêta-thuyones). Il existe également de nombreux chémotypes : chémotypes Z-époxy-alpha-ocimène (26-47%) et acétothrine. On note également la présence de polyglycosides (Bruneton, 2010), de flavonoïdes, de coumarines, de lignanes, de polyphénols et de lactones (Absinthe, attabucine, matrine et artémisinine) (Aberham et al., 2010).

L'*A. absinthium* est utilisé depuis longtemps en médecine traditionnelle et en pharmacologie moderne pour traiter les troubles de la ménopause, mais aussi comme vermifuge et antipyrétique (Padosch et al., 2006). Traditionnellement, l'infusion de la partie supérieure de l'absinthe, préparée sous forme de boisson, a été utilisée pour traiter les problèmes d'estomac, les coliques et pour éliminer les parasites intestinaux (Rodríguez-Torres et al., 2019). Il sert à préparer les anti-rhume, anti-inflammatoire, antispasmodiques et antibactérien et possède également des effets antiseptique, antidépresseur, digestif, carminatif, cholérétique et tonique (Nguyen et al., 2018), tout en traitant la fièvre chronique.

L'absinthe a des effets convulsivants et de fortes doses de thuyone peuvent provoquer des convulsions, des troubles mentaux et sensoriels, des tremblements, ainsi que des douleurs

à l'estomac, des vomissements et des nausées. Son utilisation prolongée peut provoquer une sorte d'empoisonnement appelé absinthisme qui engendre un processus de dégénérescence nerveuse (Lachenmeier, 2010).

#### II.2.4. Plantes à toxicité essentiellement cardiovasculaire

La cardiotoxicité est un terme utilisé pour caractériser les dommages sur le cœur (Muscle cardiaque) ou tout changement des fonctions cardiaques (Electrophysiologique), affaiblissant le cœur et provoquant une mauvaise circulation sanguine (Nudrat et Naira, 2016; Kahraman et al., 2021). Cela peut être détecté par des symptômes tels que faiblesse, toux sèche et improductive, vertiges, inflammation des membres inférieurs et supérieurs (Chevilles, mains et pieds), rythme cardiaque irrégulier, tachycardie, cardiomégalie, etc. (Nudrat et Naira, 2016).

Les médicaments à base de plantes qui ont un effet direct sur le cœur comprennent l'*Aconitum napellus* L., *Atropa belladonna* L., *Catharanthus roseus* (L.) G.Don, *Digitalis purpurea* L., *Ephedra Distachya* L., *Glycyrrhiza Glabra* L., *Mandragora officinarum* L., et bien d'autres encore.

##### II.2.4.1. *Aconitum napellus*

Plante de la famille des *Ranunculaceae*, le genre *Aconitum* contient plus de 350 espèces de plantes à fleurs (Figure 07). On le trouve dans le monde entier et il est connu depuis longtemps comme étant un puissant poison (Senthilkumaran et al., 2015). La fleur est communément bleue ou violette (Imazio et al., 2000). Elle est retrouvée dans les régions tempérées de l'hémisphère Nord, dont plus de la moitié sont réparties en Chine, en particulier les monts Hengduan centre d'origine et de diversité le plus important du genre, mais aussi en Europe, en Amérique du Nord et en Asie (Sheth et al., 2015; Hao, 2019).

L'*Aconitum* est une source botanique riche en divers composés pharmaceutiquement actifs, en particulier les alcaloïdes diterpénoïdes, qui sont couramment utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise depuis des milliers d'années, asiatiques et indiennes (Chen et al., 2005; Chan, 2009; Dhesi et al., 2010). L'intérêt croissant pour les ressources pharmaceutiques d'*Aconitum* a conduit à de nouvelles découvertes d'alcaloïdes diterpénoïdes, de polysaccharides, de flavonoïdes et de nombreux autres composés dans les diverses espèces d'*Aconitum* mais aussi à des recherches sur leur chimiotaxonomie, leur phylogénie moléculaire et leur pharmacologie (Hao et al., 2015).



**Figure 07 :** Aspects morphologiques d'*Aconitum napellus* (Köhler et *Medizinal-Pflanzen*, 1897).

En Chine, les racines d'aconit ne sont utilisées qu'après traitement pour réduire la teneur en alcaloïdes toxiques (Chan, 2009). Le trempage et l'ébullition pendant le traitement ou la préparation de la décoction hydrolyserait les alcaloïdes d'aconit en dérivés moins toxiques et non toxiques (Chan, 2009). Cependant, le risque d'empoisonnement ne peut totalement être écarté en cas de surdosage.

Cette espèce possède de nombreuses activités biologiques telles qu'anticancéreuse, des effets sur les systèmes cardiovasculaire et nerveux, des activités analgésiques et anti-inflammatoires, des effets sur le métabolisme énergétique et les activités antimicrobiennes et pesticides mais aussi pour traiter les rhumatismes, l'anxiété, l'insomnie, la migraine et l'affaiblissement général (Anadón et al., 2012; Hao et al., 2015; Hao, 2019; Shoaib et al., 2019). En effet, l'aconit stimule initialement puis paralyse les nerfs qui communiquent la douleur, le toucher et la température, produisant une anesthésie médiée par de nombreux alcaloïdes bloquant le courant sodique (Canaux sodiques voltage-dépendants) (Anadón et al., 2016).

Les espèces d'aconit contiennent une variété d'alcaloïdes diterpéniques comme l'isonapelline, de la luciculine et de la napelline mais aussi de l'aconitine, l'hypoaconitine, la mésoaconitine, lycaconitine, néopelline, et néoline dont les concentrations varient en fonction de l'origine géographique de la plante (Moritz et al., 2005; Senthilkumaran et al., 2015).

Plusieurs espèces d'*Aconitum* ont été utilisées comme poisons de flèches, pour le suicide et l'homicide en raison de sa forte toxicité (Senthilkumaran et al., 2015). Effectivement, les racines d'aconit peuvent provoquer une grave insuffisance cardiaque. Parmi les autres

symptômes de l'empoisonnement à l'aconit figurent un engourdissement de la bouche et de la langue, des troubles gastro-intestinaux, une faiblesse musculaire, une incoordination et des vertiges (Chan, 2009; Sheth et al., 2015). Une revue de Hong Kong a rapporté 17 cas d'empoisonnement à l'aconit après l'administration de mélanges d'herbes chinoises. La dose létale estimée d'aconitine pure peut être aussi faible que 2 mg (Chan, 2009). La dose recommandée de racines d'aconit transformées a été abaissée à 1.5–3 g ; en effet, une toxicité a été signalée suite à la consommation de 7 à 11 g de racines d'aconit (Lin et al., 2004).

La toxicité cardiovasculaire comprend l'hypotension, la bradycardie, divers degrés de tachyarythmies telles que la fibrillation auriculaire et la tachycardie ventriculaire (Weijters et al., 2008). La tachycardie biventriculaire est rare et est généralement associée à une toxicité digitale, mais a également été observée dans l'empoisonnement à l'aconit (Smith et al., 2005). L'empoisonnement à l'aconit entraîne parfois la mort par arrêt cardiaque causé par une arythmie fatale telle que la fibrillation ventriculaire ; cependant, aucune anomalie cardiaque macroscopique et histologique n'a été observée dans les quelques cas autopsiés (Dickens et al., 1994). La cardiotoxicité et la neurotoxicité de l'aconitine et des alcaloïdes apparentés sont dues à leurs actions sur les canaux sodiques sensibles à la tension des membranes cellulaires des tissus excitables, y compris le myocarde, les nerfs et les muscles (Chan, 2009). L'aconitine et la mésaconitine se lient avec une grande affinité à l'état ouvert des canaux sodiques sensibles au voltage au niveau du site 2, provoquant ainsi une activation persistante des canaux sodiques, qui deviennent réfractaires à l'excitation (Chan, 2009). Le mécanisme électrophysiologique de l'induction de l'arythmie est une activité déclenchée, due à une post-dépolarisation retardée et à une post-dépolarisation précoce. Les propriétés arythmogènes de l'aconitine sont en partie dues à ses effets cholinolytiques (Anticholinergiques) médiés par le nerf vague (Chan, 2009). Cette molécule a un effet inotrope positif en prolongeant l'influx de sodium pendant le potentiel d'action. Il a des actions hypotensives et bradycardiques dues à l'activation du noyau ventromédian de l'hypothalamus (Chan, 2009). Par son action sur les canaux sodiques sensibles au voltage dans les axones, elle bloque la transmission neuromusculaire en diminuant la libération quantique évoquée d'acétylcholine. L'aconitine, la mésaconitine et l'hypaconitine peuvent induire de fortes contractions de l'iléon par libération d'acétylcholine par les nerfs cholinergiques postganglionnaires (Chan, 2009).

#### II.2.4.2. *Urginea maritima* L.

L'espèce *Urginea maritima* plus communément connus sous le nom de scille rouge, appartient au genre *Urginea*, de la famille des *Liliaceae* (Bruneton, 2010). C'est une grande

plante médicinale très ancienne, vivace ressemblant à un oignon, qui pousse dans les régions côtières le long de la mer Méditerranée et aux États-Unis et bien adaptée à son type climatique (Kopp et al., 1996; Baer et Geiger, 2012; Darracq, 2014). En Algérie, le bulbe mesure 20 à 30 cm de diamètre et pèse 5 à 7 kg. La tige florale (Environ 1m) porte une grappe de petites fleurs blanches avec une corolle étoilée à son extrémité (Figure 08) (Bruneton, 2010).



Figure 08 : *Urginea maritima* (Köhler and Medizinal-Pflanzen, 1897).

D'un point de vue phytochimique, ces plantes sont riches en glycosides cardiaques de type bufadiénolide (1 à 3%) et scilliroside (Kopp et al., 1996; Darracq, 2014). Des anthocyanes, des flavonoïdes (Fernandez et al., 1972), des acides gras, des polysaccharides (Spies et al., 1992) et de l'oxalate de calcium sont également présents. Tanins, composés réducteurs, anthraquinones combinées, mucilage, triterpènes et stéroïdes sont aussi des métabolites de cette plante (Belhaddad et al., 2017).

Toutes les parties de la plante contiennent du scilliroside mais il est plus concentré dans le bulbe (Darracq, 2014). La scille rouge est connue et utilisée depuis longtemps en médecine. La première référence à la scille rouge se trouve dans le papyrus Ebers comme traitement de l'hydropisie (Insuffisance cardiaque) (Darracq, 2014). L'utilisation comme traitement de la toux, bronchite chronique, l'asthme, de l'arthrite, la pneumonie, les plaies, les hémorroïdes, les problèmes de verrues, les fausses couches, les morsures de serpent, l'ictère et comme diurétiques généraux et émétiques ont également été décrites (Al-Tardeh et al., 2006; Adams et al., 2009; Darracq, 2014; El Hafian et al., 2014).

La scille agit comme diurétique par action cardiovasculaire comme la digitaline, aussi par action rénale directe en augmentant le flux sanguin au niveau du rein.

A faible dose, il provoque une hypertension artérielle et un ralentissement des pulsations cardiaques (Al-Tardeh et al., 2006). A doses élevées, les symptômes se manifestent par des vomissements, raideur, respiration excessive, pouls rapide, rythme cardiaque lent et troubles nerveux (Al-Tardeh et al., 2006). La personne ayant ingéré cette plante développe des coliques sévères, une hypothermie, une hématurie fréquente, puis tombe dans le coma. Le décédé survient suite à un arrêt cardiaque après une période de tachycardie et d'arythmies (Al-Tardeh et al., 2006).

### II.2.5. Plantes à toxicité essentiellement rénale

Les plantes naturelles tout comme les médicaments peuvent provoquer des lésions rénales suite à un surdosage, appelé "néphrotoxicité". Dans ce cas, il y a une augmentation des électrolytes sanguins, tels que le potassium et le magnésium (Kahraman et al., 2021). Ces cas d'intoxication peuvent être passagers, cependant, ils peuvent également s'avérer grave si cela n'est pas détecté de manière précoce. Les niveaux d'azote de l'urée sanguine (BUN) et de créatinine dans le sang sont deux tests simples appelés tests de fonction rénale utilisés pour détecter la néphrotoxicité (Kahraman et al., 2021).

La cause probable de néphrotoxicité suite à une prise de plantes naturelles ou de préparations à base de plantes peut être due à l'ajout de substances potentiellement toxiques comme les métaux lourds et certains produits pharmaceutiques réduisant intentionnellement les coûts ou augmentant l'efficacité (Nudrat et Naira, 2016).

De nombreuses plantes liées à des cas de dommages rénaux ont été rapportés au cours de ces dernières années. Les herbes incluent *Aristolochia fangchi*, *Artemisia herba-alba* Asso, *Callilepis laureola*, *Hypericum perforatum* L., *Cupressus funebris*, *Ephedra Sinica*, *Taxus celebica* (Warb.) et *Tripterygium wilfordii* Hook.f. (Brown, 2017).

#### II.2.5.1. *Rhamnus alaternus*

*Rhamnus alaternus* L. dite "Imlisse ou Safir" au Nord de l'Algérie, est une espèce végétale appartenant à la famille des *Rhamnaceae* (Cuoco et al., 2014; Nekkaa et al., 2021), une famille endémique d'arbres, d'arbustes et de plantes herbacées, composée d'environ 50 genres et 900 espèces (Richardson et al., 2000). En Algérie, neuf espèces végétales appartenant à trois genres sont répertoriées dans les différentes régions et sont classées selon leurs caractéristiques morphologiques (Quézel et Santa, 1962). La tige est dressée et ramifié, les rameaux sont alternes et sans épines (Figure 09) (Chancerel, 1920).

Cette plante pousse largement dans un climat méditerranéen avec un été chaud et sec et une période hivernale modérée à froide (Longo et al., 2005; Miralles et al., 2011; Nekkaa et al., 2021).



Figure 09 : *Rhamnus alaternus* L. (Penzig, 1902).

*Rhamnus alaternus* est caractérisée par des substances phénoliques abondantes notamment les anthraquinones telles que les tanins, les émodynes, les chysophanols, les alaternines et les physcions (Izhaki et al., 2002). La plante contient également des flavonoïdes glycosylés à savoir kaempferol 3-O-Bisorhamninoside, rhamnocitrin 3-O-Bisorhamninoside et rhamnetin-3-O-bisorhamninoside (Ben Ammar et al., 2009) mais aussi des flavonoïdes aglycones et riche en flavones hétérosides (Stocker et al., 2004; Ben Ammar et al., 2008, 2009).

En médecine traditionnelle, *R. alaternus* a été utilisée comme agent digestif, diurétique, laxatif, hypotensif et pour le traitement des complications hépatiques et cutanées (Nekkaa et al., 2021). Des études antérieures ont montré que l'extrait brut de *Rhamnus alaternus* est un puissant antioxydant et antimutagène (Ben Ammar et al., 2008; Bhourri et al., 2011), mais aussi un agent antibactérien (Kosalec et al., 2013). Le fruit était utilisé comme purgatif doux en Algérie. Au Maroc et dans le Haut et le Moyen Atlas, il est encore utilisé comme laxatif (Aït Youssef, 2006).

Les fruits mûrs et écorce sont les parties de la plante les plus toxiques. Cette plante contient des glycosides qui sont hydrolysés en anthraquinones comme l'émodyne. Ces substances ont un effet purgatif et laxatif. La consommation de fruits provoque des vomissements, des crampes, une mydriase et des convulsions.

### II.2.5.2. *Nigella sativa*

La Nigelle fait parti des Spermapytes renonculacées. C'est l'une des grandes familles d'angiospermes, avec 40 à 50 genres et 1500 à 2000 espèces. Le genre *Nigella* comprend plusieurs espèces dont les plus connus sont *Nigella sativa* (nigelle cultivée), *Nigella arvensis* (Nigelle des champs), *Nigella damascena* (Damascus) et *Nigella orientalis* (Nigelle oriental) (**Dönmez et al., 2021**). *Nigella sativa* L. est une plante annuelle herbacée originaire du moyen orient. Sa hauteur atteint 30 à 60 cm. Les feuilles sont pennatifides, divisées en feuilles étroites, lancéolées à linéaires, avec des nectaires dans les griffes, les feuilles inférieures sont petites et pétaloïdes, et les feuilles supérieures sont longues (**Ghedira, 2006**), de petites fleurs à pétales blanc avec des sépales pétaloïdes et de nombreuses étamines insérées sur le réceptacle. Ils peuvent être de différentes couleurs allant du bleu foncé ou bleu clair au rose en passant par le blanc (Figure 10).



**Figure 10 :** Apparence de *Nigella sativa* L. (**Attokaran, 2017**).

La recherche sur les composants des graines de *N. sativa* a commencé avec Greenish en 1880, où il a été publié le premier rapport mentionnant la présence de 37 % d'huile et 4.1 % d'éléments minéraux (**Ahmad et al., 2021**). Par la suite, des études ont montré l'existence de diverses substances naturelles comme les lipides, dérivés terpéniques, flavonoïdes, alcaloïdes et saponines. *N. sativa* est également une excellente source de protéines et de sel minéraux (Phosphore, calcium, potassium, magnésium et sodium) (**Aboul-Ela, 2002**). Ils contiennent également des sucres simples comme le glucose, le rhamnose, le xylose, l'arabinose et des polysaccharides non amylacés sous forme de fibres alimentaires (**Ahmad et al., 2021**). Ces produits chimiques varient selon la position géographique (Climat, nature de la terre, etc.), et

les méthodes d'extraction et de détection. La majeure partie de l'activité biologique de *Nigella sativa* est attribuée à la thymoquinone (Ghedira, 2006).

Le cumin noir est utilisé dans la médecine traditionnelle du monde entier pour traiter et prévenir de nombreuses maladies telles que l'asthme, la diarrhée et dyslipidémie (Ali et Blunden, 2003). La plupart des propriétés pharmacologiques sont attribuées aux huiles essentielles et à leur composé principal ; la thymoquinone (Hammiche, 2015).

Les propriétés pharmacologiques de l'extrait de graine brut incluent la protection contre l'hépatotoxicité. De plus, les extraits de graines sont anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques, hypocholestérolémiants, antibactériens et antitumoraux (Ali et Blunden, 2003), immunostimulants, hypoglycémiant, antiulcéreux et antiparasitaires (Ghedira, 2006). Il est également utilisé pour stimuler la fonction immunitaire dans l'intestin, les reins, le foie, la circulation sanguine et pour la santé générale. Ensuite, en raison de ses propriétés thérapeutiques, il est utilisé pour traiter diverses maladies telles que l'asthme, l'eczéma, les infections fongiques, le psoriasis, l'acné, les brûlures, les rhumatismes, les douleurs articulaires, les vertiges, les maux de dents, les rhumes et certains cancers (Ahmad et al., 2013).

La toxicité de la nigelle est bien connue par la plupart des herboristes. La plupart des études montrent clairement que la nigelle a un indice thérapeutique élevé et une excellente innocuité à des doses inférieures à 4 g/kg/jour. Les études de Khader et al., (2009) ont montré un effet toxique cytogénétique, en effet, la thymoquinone a induit des effets antiprolifératifs à des concentrations de 20 µM. La thymoquinone peut être métabolisée en espèces réactives et augmenter le stress oxydatif (Khader et al., 2009).

Une étude publiée en 2012 a confirmé les effets toxiques de l'huile végétale de *N. sativa* après administration de doses quotidiennes de 15 et 25 mL/kg de poids corporel à des rats par voie orale pendant un mois. Des changements structurels histologiques du cortex rénal ont été constatés (Zaghlol et al., 2012).

#### II.2.6. Plantes à toxicité essentiellement hépatique

L'hépatotoxicité implique des dommages hépatiques causés par les médicaments, les suppléments chimiques, à base de plantes ou diététiques (Kahraman et al., 2021). Fatigue fréquente, faiblesse, fièvre, crampes d'estomac, nausées, vomissements, changement de la couleur de l'urine et des selles, éruption cutanée et ictère sont les principaux symptômes des dommages liés au foie.

Les causes de lésions hépatiques sont à la fois des mécanismes hépatocellulaires et extracellulaires tels que la perturbation des hépatocytes, des mitochondries, des protéines de transport, l'apoptose des hépatocytes, l'activation des cellules T, les blessures du canal biliaire, la toxicité des médicaments à base de plantes ou non ainsi qu'aux interactions médicamenteuses (Nudrat et Naira, 2016).

Certains tests de fonction hépatique effectués sur des échantillons de sang permettent de détecter l'hépatotoxicité en laboratoire. Ces tests comprennent le test d'albumine, de transaminase alanine, de transaminase aspartate, phosphatase alcaline et de bilirubine (Nudrat et Naira, 2016; Kahraman et al., 2021).

### II.2.6.1. *Teucrium polium*

Le genre *Teucrium* est l'un des genres les plus importants de la famille des *Lamiaceae*. Ce genre est représenté par 340 espèces et variétés, d'un point de vue taxonomique, elles sont identifiables par la forme du calice et de l'inflorescence (Velasco-Negueruela et Pérez-Alonso, 1990; Jurišić Grubešić et al., 2007). C'est un grand genre et ne diffère des autres genres que par la corolle qu'il forme avec une fente labiale supérieure, au-dessus de cette fente il y'a des étamines droites, ainsi, la corolle semble n'avoir qu'une lèvre inférieure à cinq lobes (Ozenda, 2004).



**Figure 11** : Aspect morphologique de *Teucrium polium* L. (Hayne, 1822).

*Teucrium polium* est une espèce spontanée très variable. En effet, de nombreuses sous-espèces ont été décrites, dont certaines sont parfois élevées au rang d'espèce (Naghibi et al., 2005). C'est une plante herbacée vivace qui sent le poivré lorsqu'on la frotte, les tiges mesurent 10 à 30 cm de haut, les feuilles opposées sessiles à poils blancs comme le montre la figure 11 (Autore et al., 1984).

*Teucrium polium* L. est largement réparti en Asie du Sud-Ouest, en Europe et en Afrique du Nord, principalement dans la région méditerranéenne et dans différentes régions de l'Iran, en particulier dans les parties semi-arides des montagnes et des plaines (**Galati et al., 2000; Naghibi et al., 2005; Bahramikia et Yazdanparast, 2012**).

Plusieurs chercheurs ont évalué la composition chimique de *T. polium* prélevée de différentes zones géographiques, la plupart de ces études basées sur l'analyse d'extraits a montré la présence de plusieurs composés comprenant principalement des flavonoïdes, des polyphénols (**Proestos et al., 2006**), divers terpénoïdes dont des diterpènes, néoclérodanes, des stérols et des iridoïdes, tanins, huiles essentielles riche en sesquiterpènes et alcaloïdes (**Shakhanbeh et Atrouse, 2001; Parsaee et Shafiee-Nick, 2006**).

Traditionnellement, *T. polium* a été utilisée depuis près de 2 000 ans pour différentes pathologies vue son large spectre d'effets pharmacologiques telles que les troubles gastro-intestinaux (Douleurs abdominales, l'indigestion, ulcères gastroduodénaux, etc.), les inflammations, le diabète et les rhumatismes (**Bahramikia et Yazdanparast, 2012**). Elle est également utilisée pour le traitement de symptômes de l'état neurotonique chez l'adulte surtout les enfants en cas de trouble mineurs du sommeil, comme diurétique, antirhumatismal, diaphorétique, tonique, antipyrétique et antispasmodique, hépatoprotecteurs, hypolipidémiques, antibactériens et antifongiques, antioxydants et anticancéreux (**Abdollahi et al., 2003; Parsaee et Shafiee-Nick, 2006; Jurišić Grubešić et al., 2007; Bahramikia et Yazdanparast, 2012; Khazaei et al., 2018**).

Bien que cette plante ait démontré un certain nombre d'effets pharmacologiques, il a été rapporté que certaines espèces peuvent dont *T. polium* être toxiques pour le foie (**Stickel et al., 2005**). Dans la plupart de ces études, *T. polium* avait provoqué des modifications dégénératives, une nécrose, une toxicité hépatique et des effets secondaires généraux. Zal et al. (2001) ont observé des changements dégénératifs dans les lobules hépatiques chez les rats diabétiques et il a été conclu que bien que *T. polium* ait un effet hypoglycémiant, il faut être prudent avant de le prendre (**Zal et al., 2001**). Dans une autre étude menée en 2013, Mehdinia et al. ont évalué les fractions d'éther de pétrole de *T. polium* sur la toxicité hépatique des souris et leurs résultats ont révélé que l'administration de l'extrait diminuait de manière significative le poids corporel et modifiait certaines enzymes hépatiques (**Mehdineya et al., 2013**).

Chez l'homme, plusieurs cas de lésions hépatiques ont été signalés. Parmi eux, après avoir mangé *T. polium* il a été rapporté, une hépatite est survenue nécessitant une transplantation hépatique. Les enzymes hépatiques et la jaunisse ont disparu après 8 semaines d'arrêt de prise de la plante (**Laliberté et Villeneuve, 1996**). Effectivement, l'exemple d'une femme de 37 ans qui a reçu deux traitements à six mois d'intervalle, chaque infusion de *Teucrium polium* pendant environ dix jours a été rapporté et dont le résultat du traitement suivie a donné lieu à une dégradation rapide de la fonction hépatique qui conduisit irrémédiablement à une greffe du foie. Chez cinq patients qui ont reçu *T. polium*, pendant au moins 1 mois, une biopsie hépatique a montré une hépatite aiguë chez ces patients. Les tests de la fonction hépatique, 10 à 30 jours après l'utilisation, se sont améliorés et la fonction hépatique était normale après 2 à 6 mois. Puis, après avoir pris le médicament pendant 4 mois, un ictère et une biopsie du foie ont révélé une hépatite aiguë et une nécrose (**Mazokopakis et al., 2004**).

L'injection de *T. polium* à des doses de 50 à 150 mg/kg pendant 10 jours a considérablement réduit les taux sériques de cholestérol et de triglycérides chez les rats atteints d'hyperlipidémie (**Niazmand et al., 2007**). Un certain nombre d'études ont également mentionné que la consommation de *T. polium* a des effets cholestatiques et provoque des symptômes d'hépatite (**Polymeros et al., 2002; Shahraki et al., 2007**). La nécrose des hépatocytes, consécutive à la consommation de *T. polium*, a également été mentionnée dans plusieurs études, avec des enzymes hépatiques élevées telles que la phosphatase alcaline (ALP), l'alanine aminotransférase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST) (**Feridoni et al., 2012; Forouzandeh et al., 2013**).

#### II.2.6.2. *Borago officinalis*

*Borago officinalis* L. appartient à la famille des *Boraginaceae* et est connu sous le nom de bourrache (**Dufresne et Ouellet, 2010**). La bourrache (*Borago officinalis*) est une plante annuelle cultivée à des fins médicinales, bien qu'elle soit utilisée commercialement pour produire de l'huile de graines de bourrache. La plante est originaire d'Europe, d'Afrique du Nord, d'Inde, d'Iran et est largement distribuée dans les pays méditerranéens (**Zemmouri et al., 2019**).

Entièrement recouvert de poils durs et épineux, avec une tige épaisse, creuse, arrondie, larges feuilles alternes avec de longs poils hérissés, la partie verte de la plante dégage une forte odeur de concombre (Figure 12). Cette plante endémique commune est largement

répartie sur les lisières des forêts, les bords de routes et les décombres. C'est une plante au comportement théliophile, mais appartient à l'espèce qui supporte un demi-ombrage. Elle préfère les sols avec une abondance suffisante de bases, un pH proche de la neutralité et des réserves en eau suffisantes (Dufresne et Ouellet, 2010).



**Figure 12 :** *Borrago officinalis* (Masclef, 1891).

L'herbe de bourrache contient 11% de mucilage qui, lorsqu'il est hydrolysé, produit du glucose, du galactose et de l'arabinose comme sucres principaux (Asadi-Samani et al., 2014). La plante contient également des flavonoïdes, des tanins, des cyanosides ; les feuilles sont riches en alcaloïdes pyrrolizidiniques (Gupta et Singh, 2010).

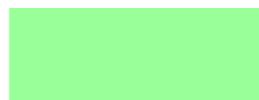
Vu ses vertus thérapeutiques, ses usages ne sont pas seulement médicaux, mais aussi culinaires. Les infusions de feuilles ou de fleurs de bourrache ont une longue tradition en médecine folklorique. L'herbe fraîche a été utilisée pour traiter les plaies et les gonflements inflammatoires, et elle est également transformée en collyre (De Smet, 1993). En médecine populaire, elle est connue pour ses nombreuses vertus thérapeutiques : expectorante, tonique, prolactine, et combat également la toux, la fièvre, et la dépression (Barnes et al., 2002). De plus, (Gilani et al., 2007) ont révélé que cette plante médicinale peut avoir des effets pharmacologiques représentés par une activité antispasmodique importante, qui peut agir au niveau des systèmes cardiovasculaire, respiratoire et gastro-intestinal par un mécanisme antagoniste avec les ions calcium. L'huile de bourrache inverse également les effets neurotoxiques et réduit la potentialisation à long terme de la neurodégénérescence bêta-

amyloïde et de la perte cognitive dans la maladie d'Alzheimer. Cet effet est dû aux propriétés antioxydantes (**Zargooshnia et al., 2015**).

Il est à noter que les parties aériennes de la bourrache contiennent une petite quantité de pyrrolizidine. Il a été démontré que cette molécule est toxique pour le foie lors d'essais sur des animaux. Toutefois, il a été noté que l'hépatotoxicité des alcaloïdes ne se produit que lorsqu'ils sont utilisés de façon interne et à long terme de la plante ou d'une partie de celles-ci. Si ces alcaloïdes sont absorbés, ils provoquent de graves dommages à tous les organes vitaux qui évoluent à long terme vers une intoxication chronique. Ils peuvent également induire une mort rapide dont l'autopsie peut révéler une nécrose hépatique, hémorragie importante avec des cellules géantes envahissant tout l'organe (**Bruneton et Bruneton, 1995**). L'utilisation à long terme de bourrache peut induire des tumeurs de type cancer du foie, dégénérescence à long terme du tissu hépatique (**Bruneton et Bruneton, 1995**).

***Chapitre III. Interactions  
médicamenteuses liées à  
l'usage de plantes  
médicinales***

---



Jusqu'au XX<sup>e</sup> siècle, les médicaments ont été découverts le plus souvent par fruit du hasard ou de l'empirisme (OMS, 2014). Aujourd'hui, pour la plupart ce sont le résultat de long processus de recherche et de développement technologiques utilisant les dernières connaissances scientifiques et médicales afin de créer des milliers de molécules naturelles ou synthétiques (Yangni-Angaté, 2004).

Dans ce qui suit, il y sera défini ce qu'est un médicament, son origine, sa formulation et ces principaux constituants, les diverses voies pouvant être utilisées pour leur administration mais aussi les éventuelles interactions médicamenteuses liées à l'utilisation des plantes médicinales et la conduite à tenir en cas d'intoxication.

### III.1. Définition d'un médicament

L'article L5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme *«Toute substance ou composition ayant des propriétés curatives ou préventives pour une maladie humaine ou animale ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée, pour établir un diagnostic médical ou pour restaurer, corriger ou modifier sa fonction physiologique en exerçant des effets pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques»*.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il s'agit de toute substance ou produit utilisé ou destiné à être utilisé pour altérer ou pour étudier des systèmes physiologiques ou dans l'intérêt du sujet auquel il est administré (N'diack et al., 1999).

### III.2. Origine d'un médicament

Les molécules utilisées en thérapie sont issues de la synthèse chimique ou biochimique ou encore de l'extraction à partir de plantes ou d'autres organismes, éventuellement suivie d'une semi-synthèse, et de minéraux naturels (Moulin et Coquerel, 2002). Pour les médicaments commercialisables, les molécules doivent passer par plusieurs étapes de test, au cours desquelles des informations très importantes sur leurs propriétés physicochimiques, leur efficacité, leur toxicité et leur pharmacocinétique ; de l'absorption à l'élimination ; sont obtenues.

### III.3. Formulation d'un médicament

Un médicament comprend la partie responsable de son action sur l'organisme humain, le principe actif, et une partie inactive constituée d'un ou de plusieurs excipients. La figure 13 qui suit montre, en effet, le processus global de fabrication d'un médicament donné.

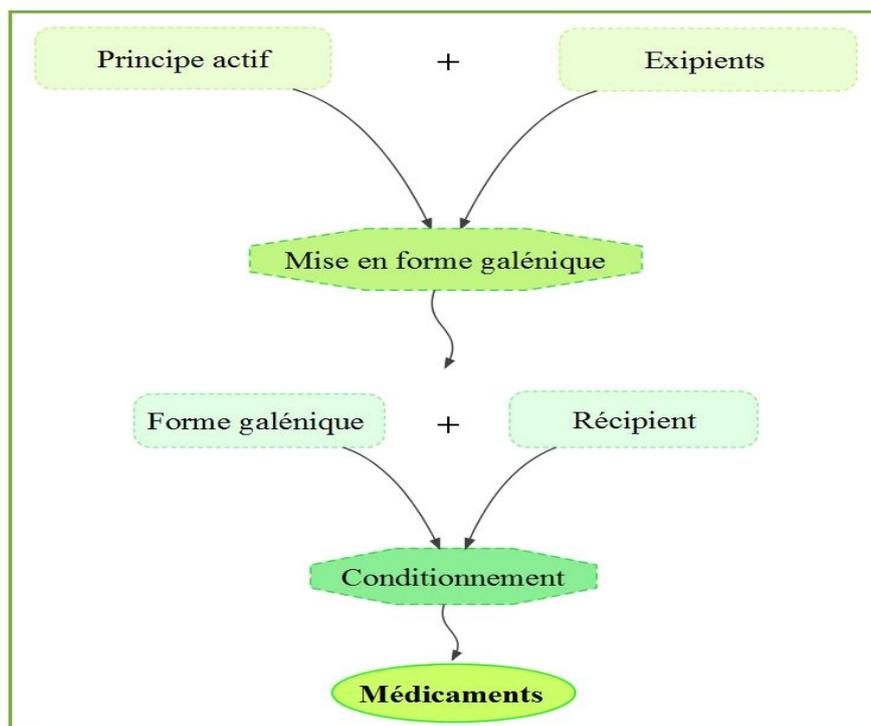


Figure 13 : Processus de mise en forme d'un médicament (Talbert et al., 2001).

### III.3.1. Principe actif

Un principe actif est considéré comme étant toute substance active dotée de propriétés pharmacologiques ayant une action au niveau de l'organisme et établissant des indications thérapeutiques (Talber et al., 2017).

Les principes actifs peuvent être issus d'origine végétal, animal, micro-organismes ou encore d'origine biotechnologique et synthétique (Mahdi, 2020; Damman, 2020). Le choix de l'utilisation du principe actif peut dépendre de nombreux paramètres comme le mode d'administration, la stabilité, la solubilité et la biodisponibilité de celui-ci (Le Hir et al., 2009).

### III.3.2. Excipients

Selon The National Formulary Admission Policy (1994), les excipients sont définis comme étant « *Tout composé autre que la substance active qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication* ». Ces excipients sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique et sont classés selon leurs fonctions en lubrifiants, diluants, conservateurs, aromatisants, agglutinants et liants ou encore substances tampons comme le montre le tableau II (Belbacha, 2019).

**Tableau II.** Différents types d'excipients et leurs fonctions (Belbacha, 2019).

Types d'excipients	Fonctions
Lubrifiants	Pouvoir anti-adhérent et anti-friction.
Agglutinants ou liants	Pouvoir liant entre les particules qui ne peuvent être liées que par l'action de la pression.
Diluants	Jouent le rôle de charges lorsque la quantité de matière active est insuffisante pour obtenir la qualité souhaitée.
Substances tampons	Leur rôle est de protéger le principe actif des changements de pH pendant le stockage.
Conservateurs	Permet la conservation des formulations galéniques, prolongeant ainsi leur durée de vie.
Aromatisants et édulcorants	Atténuent les saveurs désagréables.

### III.4. Voies d'administration des médicaments

La voie d'administration est considérée comme étant le moyen par lequel le médicament et, de ce fait, le principe actif pénètre dans l'organisme et atteint son site d'action (Kim et al., 2022; Thomas, 2014). Le choix des voies d'administration d'un médicament donné dépend non seulement de la commodité et de l'observance, mais aussi de la pharmacocinétique et du profil pharmacodynamique du médicament (Kim et al., 2022).

#### III.4.1. Voie entérale

Les voies d'administration entérales sont celles dans lesquelles le médicament est absorbé à partir du tractus gastro-intestinal (Bardal et al., 2011). Celles-ci comprennent les voies sublinguale, buccale, orale et rectale (Bardal et al., 2011).

L'administration orale de médicaments est considérée comme la plus couramment utilisée car pratique et rentable. Le principal site d'absorption du médicament est généralement l'intestin grêle, et la biodisponibilité du médicament est influencée par la quantité de médicament absorbée à travers l'épithélium intestinal (Goinard et al., 2011; Kim et al., 2022). Cette voie est efficace pour les médicaments ayant une biodisponibilité orale modérée à élevée et pour les médicaments à pKa variable car le pH intestinal varie considérablement le long du tractus gastro-intestinal (Bardal et al., 2011). Par cette voie, a lieu également une réduction significative de la concentration du médicament avant qu'il n'atteigne la circulation systémique, souvent en raison du métabolisme au niveau du foie (Kim et al., 2022).

Certaines formes à base de plantes permettent une administration orale comme les gélules, capsules molles, comprimés pelliculés, solutions, émulsions à boire, gouttes à boire, ampoules buvables, sirops, gelées, etc. (Faure et al., 2014).

La voie sublinguale ou buccale est une autre forme de voie entérale présentant des avantages d'absorption rapide, de commodité et de faible incidence d'infection (Kim et al., 2022). En appliquant le médicament directement sous la langue (Sublinguale) ou sur la joue (Buccale), celui-ci diffuse passivement à travers le sang veineux dans la cavité buccale, qui contourne la veine porte hépatique et s'écoule dans la veine cave supérieure (Mathias et al., 2010). Comparé au tissu sublingual, qui a une muqueuse hautement perméable avec un accès rapide aux capillaires sous-jacents, le tissu buccal est moins perméable et a une absorption de médicament plus lente (Mathias et al., 2010).

Cette voie d'administration est indiquée pour les médicaments à fort métabolisme de premier passage qui doit éviter sa clairance par le foie (Kim et al., 2022). La nitroglycérine, par exemple, est éliminée lors d'un seul passage dans le foie à plus de 90% (Kim et al., 2022).

La voie rectale est aussi une voie entérale d'administration de molécules médicamenteuses généralement sous forme suppositoire, préconisé pour les personnes ayant des problèmes de motilité gastro-intestinale comme la dysphagie<sup>11</sup> ou encore l'iléus<sup>12</sup>, pour leurs effets topiques locaux, par exemple, les anti-inflammatoires dans le traitement de la colite, mais aussi pour les patients en fin de vie recevant des soins palliatifs (Levy et al., 1990; Bardal et al., 2011). En effet, cette voie permet une absorption rapide et efficace via la muqueuse rectale hautement vascularisée (Van Hoogdalem et al., 1991). Semblables aux voies sublinguale et buccale, les médicaments administrés par voie rectale subissent une diffusion passive et environ 50% de la dose contournent partiellement le métabolisme de premier passage, ce qui est un avantage si le médicament a une faible biodisponibilité orale (Van Hoogdalem et al., 1991; Bardal et al., 2011).

#### III.4.2. Voie parentérale ou voie injectable

C'est la voie la plus directe car elle met le médicament en contact avec la circulation sanguine et évite, de ce fait, le tube digestif (Thomas, 2014). Les médicaments administrés par voie intraveineuse sont généralement les préparations parentérales sous forme de solutions, émulsions, suspensions ou solide (Implants) (Goinard et Bardou, 2011).

---

<sup>11</sup>Sensation de gêne ou d'obstacle à la progression des aliments au cours de la déglutition, pouvant survenir par intermittence. Ce n'est pas une maladie en soi mais un symptôme retrouvé dans plusieurs pathologies, oto-rhino-laryngologiques ou œsophagiennes.

<sup>12</sup>C'est un arrêt temporaire du péristaltisme intestinal.

L'injection intraveineuse est la voie parentérale la plus courante d'administration de substances médicamenteuses et a l'avantage de contourner le métabolisme de premier passage hépatique (Thomas, 2014; Kim et al., 2022). Compte tenu de leur emplacement superficiel sur la peau, les veines périphériques offrent un accès facile au système circulatoire et sont souvent utilisées dans l'administration parentérale de médicaments (Kim et al., 2022). Le membre supérieur est généralement le site de prédilection pour les médicaments intraveineux car il a une incidence plus faible de thrombophlébite et de thrombose que les membres inférieurs (Kim et al., 2022). Les veines médianes basiliques ou céphaliques du bras ou les veines métacarpiennes du dos de la main sont couramment utilisées (Kim et al., 2022). Au membre inférieur, le plexus veineux dorsal du pied peut être utilisé (Kim et al., 2022).

Une voie de médication intramusculaire peut être utilisée dans différents muscles du corps, y compris les muscles deltoïdes, dorsoglutaux, ventroglutaux, droits fémoraux ou vastes latéraux (Nicoll et Hesby, 2002; Thomas, 2014 ; Park et al., 2019; Kim et al., 2022). Cette manière d'administrer le médicament est généralement utilisée lorsque l'absorption de la molécule thérapeutique par voie orale se produit de manière erratique ou incomplète, de fait, il possède un métabolisme de premier passage assez élevé.

La voie d'injection sous-cutanée est une autre forme d'injection parentérale du médicament comme l'insuline, l'héparine ainsi que les anticorps monoclonaux. La molécule thérapeutique est administrées au niveau de la couche de peau appelée "cutis", juste en dessous des couches du derme et de l'épiderme (Abdomen, épaule, cuisse, etc.) (Kim et al., 2022; Thomas, 2014). Sachant que le tissu sous-cutané est peu vascularisé; par conséquent, les médicaments injectés sont absorbés à un rythme lent et soutenu (Kim et al., 2022).

Celle-ci est généralement utilisée lorsque la taille moléculaire du médicament est trop grande pour être efficacement absorbée dans le tractus intestinal ou lorsqu'une meilleure biodisponibilité est nécessaire (Kim et al., 2022).

#### III.4.3. Autres voies d'administration de médicaments

Mise à part les voies entérale et parentérale qui sont jusqu'à présent les plus employés, d'autres voies peuvent être adopté en fonction de la cible à atteindre et la forme du médicament à administrer comme la voie intranasale, pulmonaire ou vaginale.

La voie pulmonaire est une administration par inhalation du médicament sous forme de gaz et aérosols sous forme de sprays, de nébuliseurs ou encore d'inhalateurs à poudre sèche favorisant ainsi une rapidité de diffusion sur la grande surface de l'épithélium des voies

respiratoires en entrant directement dans la circulation systémique via la veine pulmonaire, contournant de ce fait le métabolisme de premier passage (**Kim et al., 2022**). L'efficacité de l'administration du médicament aux poumons dépend non seulement de la taille et de la morphologie des particules de médicament, mais également de la physiologie respiratoire du patient, comme le volume courant et la vitesse d'inspiration trachéale (**Gonda, 2006**).

La voie intranasale facilite l'absorption du médicament par diffusion passive à travers l'épithélium respiratoire monocouche, bien vascularisé, directement dans la circulation systémique (**Kim et al., 2022**).

La voie vaginale est une voie d'administration du médicament sous-explorée qui n'est pas couramment utilisée mais qui présente les avantages de contourner l'effet de premier passage et peut servir de méthode efficace pour la thérapie locale et systémique (**Srikrishna et Cardozo, 2013; Kim et al., 2022**). En effet, cette méthode permet d'inoculer une dose faible et continue du médicament en question aidant ainsi à stabiliser ce dernier (**Srikrishna et Cardozo, 2013**). Les plexus veineux du vagin communiquent avec les plexus veineux vésicaux, utérins et rectaux et se drainent dans les veines iliaques internes. Les veines du vagin moyen et supérieur se drainent directement dans la veine cave inférieure et contournent le système hépatoportal (**Kim et al., 2022**).

Diverses formulations peuvent être administrées par voie vaginale, notamment des comprimés, des crèmes, des gels, et des pommades (**Srikrishna et Cardozo, 2013**). Les médicaments courants administrés par voie vaginale comprennent l'oestrogénothérapie vaginale pour l'atrophie urogénitale, les anneaux contraceptifs, les antibiotiques ou encore les antifongiques (**Srikrishna et Cardozo, 2013**).

L'administration oculaire de médicaments est aussi une autre voie d'administration qui rencontre des défis majeurs en raison des caractéristiques anatomiques et physiologiques uniques de l'œil qui est conçu pour se protéger des substances externes dangereuses et toxiques par la présence de barrières physiologiques dynamiques et statiques (**Weiner et al., 2010; Moreno Raja et al., 2019; Özsoy et al., 2019**). Cette protection naturelle limite, toutefois, l'administration de la molécule médicamenteuse aux sites d'action ciblés à des concentrations thérapeutiquement efficaces (**Özsoy et al., 2019**). La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire nécessitent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles (Collyre, pommade, etc.).

### III.5. Interactions plantes - médicaments

Les plantes médicinales se comportent comme d'authentiques médicaments puisque les substances chimiques dont elles sont constituées peuvent avoir une activité biologique chez l'homme et l'animal (**Kahraman et al., 2021**). Pour cette raison, leur administration conjointe avec des "médicaments conventionnels" peut produire des variations dans l'ampleur de l'effet. Ce type d'interaction, tout comme celles qui se produisent entre deux ou plusieurs médicaments, peut produire des mécanismes pharmacocinétiques s'ils affectent les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, ou des mécanismes pharmacodynamiques s'ils affectent le résultat de l'action pharmacologique (**Hussain, 2011**).

Dans la littérature médicale, il y a peu d'articles et de déclarations de cas concernant les effets indésirables et les interactions qui surviennent entre médicaments et plantes médicinales, ce qui reflète probablement une sous-déclaration de ces phénomènes. Si l'on ajoute à cela le manque de données expérimentales et d'études contrôlées, la perception de leur prévalence est difficile voire impossible.

#### III.5.1. Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques entre les plantes médicinales et les médicaments sont les plus fréquentes (Figure 14). Ils agissent en modifiant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (**Wichtl et Anton, 2003**). Le principal mécanisme d'action de cette interaction herbe-médicament est notamment la modulation des enzymes métaboliques (Inhibition ou induction) et/ou des transporteurs dans l'intestin et le foie (**Manuela et Toccafondo, 2012**).

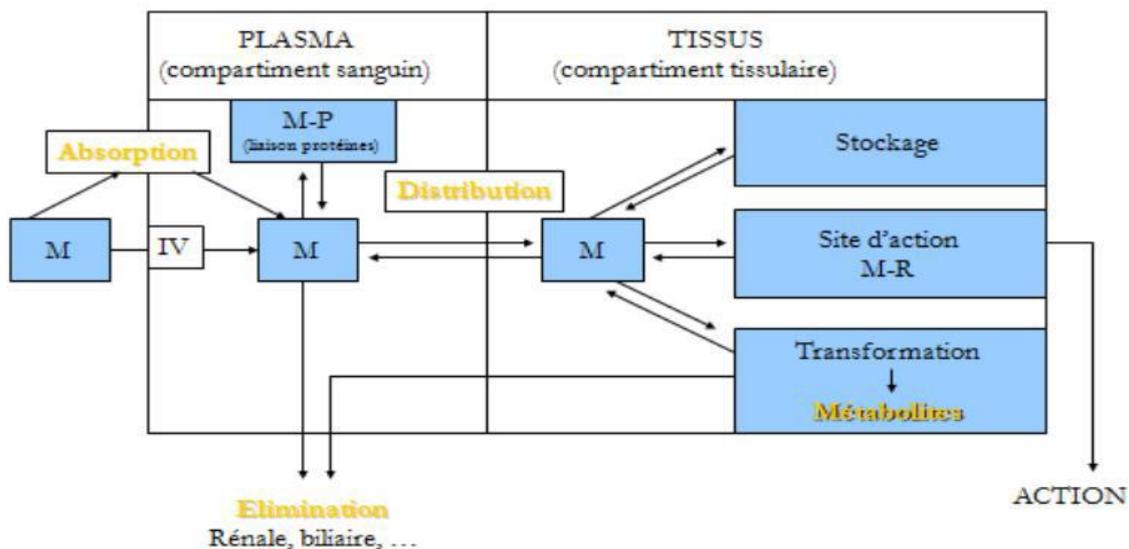


Figure 14 : Pharmacocinétique d'un médicament (**Pouget, 2021**).

### III.5.1.1. Modulation des enzymes

La modulation des enzymes métaboliques implique deux grandes familles d'enzymes. Nous citerons les cytochromes P450 (CYP) : CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9/19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5, qui sont tous impliqués dans le métabolisme oxydatif (Phase I). L'UDP-glucuronyl-transférase (UGT), l'UGT1 et l'UGT2 sont distinctes et sont responsables de la phase II de la conjugaison de l'acide glucuronique ou du métabolisme hépatique (**Guillemette, 2003**).

L'inhibition du CYP par les inhibiteurs enzymatiques apparaît rapidement, le plus souvent avec augmentation de la concentration plasmatique et de la demi-vie de médicaments qui inhibent le métabolisme et présentent un risque de toxicité (**Touitou, 2003**).

Ces interactions font intervenir également les transporteurs de médicaments, comme la glycoprotéine P (gpP) qui réduit l'absorption intestinale des substrats médicamenteux et augmente leur élimination hépatique (**Aegerter et Gunten, 2011**). L'induction de l'expression de la glycoprotéine P entraîne une diminution des concentrations de médicaments apparentés, elle

joue aussi un rôle dans leur distribution, comme au niveau de la barrière hémato-encéphalique où elle s'oppose à leur diffusion dans le cerveau. Comme le CYP, la gpP est sensible à l'induction ou l'inhibition par les plantes ou les constituants de plantes. L'induction de l'expression de la gpP entraîne une diminution des concentrations des médicaments associés, qui sont des substrats de cette protéine ; à l'inverse, son inhibition entraîne une augmentation des concentrations de ces médicaments (**Aegerter et Gunten, 2011**).

### III.5.1.2. Modulation des transporteurs

Parmi les transporteurs, on trouve la glycoprotéine, inhiber ou induire cette protéine trouvé dans plusieurs tissus corporels et régulé par récepteur de pregnane X (PXR) et récepteur constitutif de l'androstane (CAR), peut altérer la pharmacocinétique de plusieurs principes actifs : modifications de l'absorption, de la distribution, métabolisme et élimination (**Marchetti et al., 2007**). L'interaction entre le millepertuis et le substrat par exemple, la P-gp comme la digoxine semble induire une activité de transporteur. Cela entraîne une diminution de la concentration plasmatique maximale  $C_{\max}$  de la digoxine après un traitement prolongé par le millepertuis (**Dasgupta, 2008**). Une autre famille de transporteurs est impliquée dans les interactions pharmacocinétiques, il s'agit des polypeptides transporteurs d'anion organique

(OATP), retrouvée dans tout le corps humain. Au niveau de l'intestin grêle, les OATP1A2 et les OATP2B1 sont les plus abondants (Manuela et al., 2012).

### III.5.2. Interactions pharmacodynamiques

Le rôle des plantes médicinales dans l'amélioration de l'action des médicaments est l'antagonisme des plantes médicinales dans la réduction de l'efficacité des médicaments (Hussain, 2011).

Par exemple, l'association du salbutamol et de la terbutaline dans le traitement de l'asthme mène à une bronchodilatation par stimulation des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques des bronches (Cherai, 2020).

### III.6. Conduite à tenir devant une intoxication

En cas d'ingestion de plantes inconnues, il faut faire identifier la plante par un fleuriste, horticulteur, botaniste ou pharmacologue (Figure 15) (Flesch, 2005). En cas d'ingestion, le sujet est conscient et traité rapidement, l'évacuation de l'effet toxique est toujours justifiée et peut être fait en provoquant des vomissements ou des bouffées vasomotrices (Hammiche et al., 2013).

Lorsqu'un patient en état d'ébriété arrive aux urgences, les médecins doivent toujours essayer d'identifier la toxine en cause, et cette étude ne retarde pas les mesures thérapeutiques salvatrice (Hammiche et al., 2013). Le charbon actif peut être recommandé en cas d'ingestion d'une quantité importante de plante toxique (Flesch, 2005). Le traitement est le plus souvent symptomatique à savoir anticonvulsivants, réhydratation, atropine en cas de bradycardie (Flesch, 2005). Une fois la situation critique temporairement maîtrisée, il faut chercher à obtenir un maximum d'informations pour établir un diagnostic précis et établir un traitement plus efficace et plus important pour évaluer le pronostic (Hammiche et al., 2013).

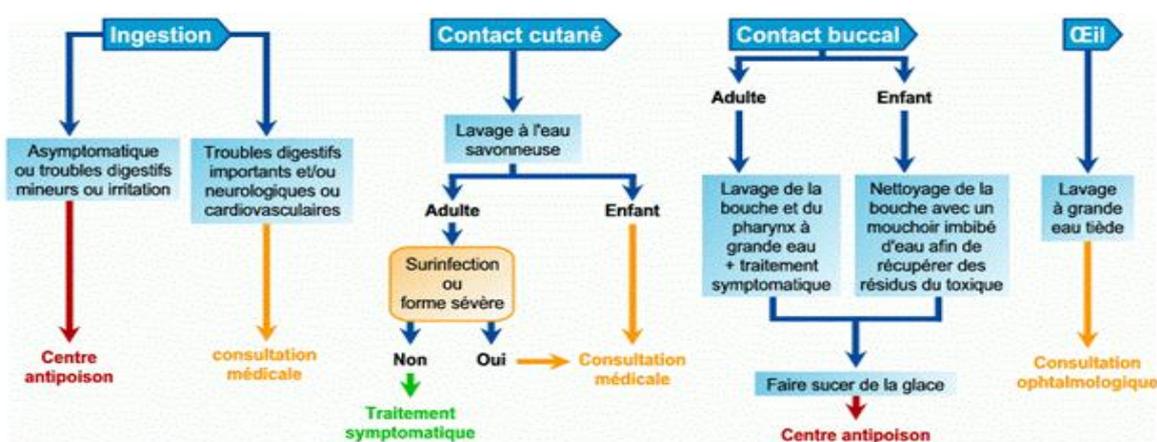
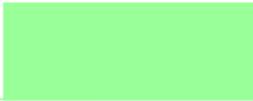


Figure 15 : Mesures à prendre face à une intoxication par les plantes (Flesch, 2005).

## ***Conclusion et Perspectives***

---



La phytothérapie est une pratique très populaire dans la société algérienne mais aussi de part le monde, toutes les populations quelque soit son origine utilisent les plantes et leurs extraits pour leurs soins, la plupart de manière traditionnelle. L'apport de remèdes naturels est bien accepté par l'organisme et il est souvent associé à des traitements conventionnels. Celle-ci connaît aujourd'hui une renaissance remarquable en Occident, notamment dans le traitement des maladies chroniques.

Les plantes médicinales sont encore un domaine de curiosité pour les chercheurs, et leur utilisation en thérapeutique suscite un grand intérêt dans la recherche biomédicale et est devenue aussi importante que la chimiothérapie. Les plantes représentent une source inépuisable de substances et de composés naturels biologiquement actifs. Les recherches ne cesse de s'accroître sur celles-ci du fait de la nécessité et du besoin de trouver une meilleure médication plus accessible sur les produits naturels ayant peut ou pas d'effets secondaires sur l'organisme.

Bien qu'il s'agisse de remèdes naturels, les plantes ne sont pas toujours sans danger. Elles paraissent anodines mais peuvent être toxiques ou mortels pour l'organisme due à la présence de métabolites secondaires à effet nocif et toxigène. L'utilisation combinée des plantes médicinales avec les médicaments peut parfois conduire à des interactions nocives et doit être évitée ou contre-indiquée dans certains cas. En effet, l'utilisation au hasard de la phytothérapie peut causer de réels problèmes de santé publique, et des centaines de personnes en souffrent. Des intoxications se produisent chaque jour dû à une ingestion accidentelle de plantes mal identifiées pour la plupart ou possédant des molécules potentiellement toxiques sur l'organisme.

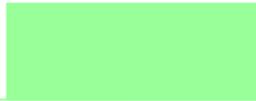
L'utilisation de remèdes naturels peut être très dangereuse pour ceux qui n'ont pas les connaissances nécessaires pour les utiliser. De nombreuses plantes apparemment inoffensives n'en sont pas moins toxiques. En outre, il a été également constaté la prolifération anarchique d'herboristes immobiles ou mobiles ayant peu ou pas de formation adéquate concernant les effets indésirables et la toxicité potentielle des plantes médicinales. En l'absence de surveillance officielle et d'éducation appropriée des patients, les plantes à potentialités bioactives pourraient fréquemment être administrées et prises de manière inappropriée.

Ainsi, d'autres études sont nécessaires et précisément en « Algérie » ; pour mettre en évidence et élargir le plan de recherche sur les plantes médicinales utilisés en thérapeutique traditionnelle pour la prise en charge des différentes pathologies. En commençant en premier

lieu par essayer de changer les visions des populations par rapport à l'utilisation anarchique des plantes et les sensibiliser sur les dangers associés à l'usage de remèdes traditionnels non clairement identifiés. D'inciter les herboristes à suivre des formations sur l'usage des plantes médicinales mais aussi sur leurs toxicités potentielles. De les familiariser avec les effets secondaires, les doses autorisées et toxiques des différentes parties des plantes. De plus, le corps médical doit participer activement à l'éducation des personnes sur la posologie et les effets secondaires des plantes médicinales fréquemment utilisées. Approfondir les approches thérapeutiques via l'identification des différentes molécules bioactives mais aussi toxique et la multiplication des études toxicologiques de ces plantes sont aussi nécessaires avant que ces traitements puissent être rationnellement prescrits pour la prévention ou le traitement des pathologies.

***Références***  
***Bibliographiques***

---



- Abbas Zaidi, S. M., Pathan, S. A., Singh, S., Jamil, S., Ahmad, F. J., and Khar, R. K. (2013). Anticonvulsant, Anxiolytic and Neurotoxicity Profile of Aqarqarha (<i>Anacyclus pyrethrum</i>) DC (Compositae) Root Ethanolic Extract. *PP 04*, 535–541. doi: 10.4236/pp.2013.47077.
- Abbassi, K., Mergaoui, L., Kadiri, Z. A., Stamouli, A., and Ghaout, S. (2002). Effets des extraits de *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) sur le criquet pèlerin (*Schistocerca gregaria* Forskål, 1775). *Zool. baetica*, 13, 203–217.
- Abdel-Hassan, I. A., Abdel-Barry, J. A., and Tariq Mohammeda, S. (2000). The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 71, 325–330. doi: 10.1016/s0378-8741(99)00215-9.
- Abdollahi, M., Karimpour, H., and Monsef-Esfehani, H. R. (2003). Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L total extract and essential oil in mouse writhing test. *Pharmacol Res* 48, 31–35.
- Aberham, A., Cicek, S. S., Schneider, P., and Stuppner, H. (2010). Analysis of Sesquiterpene Lactones, Lignans, and Flavonoids in Wormwood ( *Artemisia absinthium* L.) Using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)–Mass Spectrometry, Reversed Phase HPLC, and HPLC–Solid Phase Extraction–Nuclear Magnetic Resonance. *J. Agric. Food Chem.* 58, 10817–10823. doi: 10.1021/jf1022059.
- Aboul-Ela, E. I. (2002). Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 516, 11–17. doi: 10.1016/S1383-5718(01)00333-3.
- Adams, M., Berset, C., Kessler, M., and Hamburger, M. (2009). Medicinal herbs for the treatment of rheumatic disorders--a survey of European herbals from the 16th and 17th century. *J Ethnopharmacol* 121, 343–359. doi: 10.1016/j.jep.2008.11.010.
- Adhikari, B. M., Bajracharya, A., and Shrestha, A. K. (2016). Comparison of nutritional properties of Stinging nettle ( *Urtica dioica* ) flour with wheat and barley flours. *Food Sci Nutr* 4, 119–124. doi: 10.1002/fsn3.259.
- Adouane, S. (2016). Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région méridionale des Aurès (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).p14.
- Aegerter, V., Gunten, V. (2011). La P-Glycoprotéine, une pompe d'efflux : attention aux interactions médicamenteuses. *Caduceus Express.* ; 13 (6) : 1.
- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S.A., Najmi, A.K., Siddique, N.A., et al. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed* 3, 337–352. doi: 10.1016/S2221-1691(13)60075-1.
- Ahmad, M.F., Ahmad, F.A., Ashraf, S.A., Saad, H.H., Wahab, S., Khan, M.I., et al. (2021). An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties. *J Herb Med* 25, 100404. doi: 10.1016/j.hermed.2020.100404.
- Aït Youssef, M. (2006). *Plantes médicinales de Kabylie*. Ibis press.

- Alain, K.Y., Bogninou, G.S.R., Bossou, A.F.A.D., Agbangnan, D.C.P., Olaye, T., Bothon, F.T.D., et al. (2019). Métabolites secondaires, activités antibactérienne et antiradicalaire des extraits de l'écorce de tronc de *Acacia polyacantha* récoltée au Bénin. *IJAR* 7, 1087–1092. doi: 10.21474/IJAR01/9927.
- Al-Allaf, T. A., Khuzai, R. F., Rahan, L. J., and Halaseh, W. F. (1999). Cytotoxic activity against a series of tumour cell lines of dimethyltin dichloride complexes with various donor ligands. *Boll Chim Farm* 138, 267–271.
- Alford, L. (2007). The use of nettle stings for pain. *Altern Ther Health Med* 13, 58.
- Ali, B.H., and Blunden, G. (2003). Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother. Res.* 17, 299–305. doi: 10.1002/ptr.1309.
- Ali-Dellile, L. (2013). Les plantes médicinales d'Algérie. Berti Edition Alger 6-11.
- Alignan, M. (2006). Phoma du tournesol: déterminisme de la tolérance de l'hôte à la maladie (Doctoral dissertation).
- Almahy, H.A., and Khalid, H.E. (2006). Chemical Examination of the Leaves of *Nerium oleander*. *Int J Tro Med.* 1, 58–61.
- Al-Snafi, A.E. (2016). Chemical constituents and pharmacological effects of *Citrullus colocynthis* - A review. *IOSR J Pharm.* 6, 57–67.
- Al-Tardeh, S., Sawidis, T., Diannelidis, B.-E., and Delivopoulos, S. (2006). Anatomical studies on the adventitious roots of the geophyte *Urginea maritima* (L.) Baker. *J. Biol. Res.* 5, 61–70.
- Al-Yahya, M. A., AL-Farhan, A.H., and Adam, S.E. (2000). Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rats. *Fitoterapia* 71, 385–391. doi: 10.1016/s0367-326x(00)00135-0.
- Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M.R., and Castellano, V. (2012). "Poisonous plants of Europe," in *Veterinary Toxicology* (Elsevier), 1080–1094. doi: 10.1016/B978-0-12-385926-6.00114-9.
- Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M.R., Ares, I., and Martínez, M.A. (2016). "Interactions between Nutraceuticals/Nutrients and Therapeutic Drugs," in *Nutraceuticals* (Elsevier), 855–874. doi: 10.1016/B978-0-12-802147-7.00060-7.
- Annalakshmi, R., Uma, R., Subash Chandran, G., and Muneeswaran, A. (2012). A Treasure of Medicinal Herb - *Anacyclus Pyrethrum* a Review. *IJDAD* 1, 59–67.
- Arlt, V.M., Stiborova, M., and Schmeiser, H.H. (2002). Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* 17, 265–277. doi: 10.1093/mutage/17.4.265.
- Armougom, R. (1998). Étude de la fraction lipidique des graines de Cucurbitacées tropicales des genres *Lagenaria*, *Luffa*, *Momordica*.
- Arshad, N., Zitterl-Eglseer, K., Hasnain, S., and Hess, M. (2008). Effect of *Peganum harmala* or its beta-carboline alkaloids on certain antibiotic resistant strains of bacteria and protozoa from poultry. *Phytother Res* 22, 1533–1538. doi: 10.1002/ptr.2528.

- Asadi-Samani, M., Bahmani, M., and Rafieian-Kopaei, M. (2014). The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: a review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 7, S22–S28. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60199-1.
- Aslani, M.R., Movasaghi, A.R., Janati Pirouz, H., and Karazma, M. (2007). Experimental Oleander (*Nerium Oleander*) Poisoning In Goats: A Clinical And Pathological Study. *Iranian Journal of Veterinary Research* 8, 58–63.
- Aslani, M.R., Movassaghi, A.R., Mohri, M., Abbasian, A., and Zarehpour, M. (2004). Clinical and Pathological Aspects of Experimental Oleander (*Nerium oleander*) Toxicosis in Sheep. *Vet Res Commun* 28, 609–616. doi: 10.1023/B:VERC.0000042870.30142.56.
- Attokaran, M. (2017). *Natural Food Flavors and Colorants*. 1st ed. Wiley doi: 10.1002/9781119114796.
- Autore, G., Capasso, F., De Fusco, R., Fasulo, M.P., Lembo, M., Mascolo, N., et al. (1984). Antipyretic and antibacterial actions of *Teucrium polium* (L.). *Pharmacol Res Commun* 16, 21–29. doi: 10.1016/s0031-6989(84)80101-0.
- Aydın, A., Aktay, G., and Yesilada, E. (2016). A Guidance Manual for the Toxicity Assessment of Traditional Herbal Medicines. *Nat Prod Commun* 11, 1763–1773.
- Azzi, R., Lahfa, F., and Djaziri, R. (2014). Phytochemical, antihyperglycemic and antihyperlipidemic study of crude hydroalcoholic extract of aerial parts of *Marrubium vulgare* L. In normal and streptozotocin induced-diabetic wistar rats. *IJPSR* 5, 2006–2013.
- Babulka, P. (2004) Plantes médicinales du traitement des pathologies rhumatismales de la médecine traditionnelle à la phytothérapie moderne : Hongrie (139p)
- Baer, P.C., and Geiger, H. (2012). Adipose-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells: Tissue Localization, Characterization, and Heterogeneity. *Stem Cells International* 2012, 1–11. doi: 10.1155/2012/812693.
- Bahaz, M., Rachdi, H., (2010). Quantification des principes actifs (Les composés phénoliques) de *Rhazinolepis Lona* doi desCoss.
- Bahloul, R.S., Aljahdali, M.O., and Redwan, E.M. (2020). Consumption of *Citrullus colocynthis* Fruit Extract Causes Histological and Immunological Alterations in Mice. *folia biol (krakow)* 68, 149–159. doi: 10.3409/fb\_68-4.17.
- Bahramikia, S., and Yazdanparast, R. (2012). Phytochemistry and medicinal properties of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Phytother Res* 26, 1581–1593. doi: 10.1002/ptr.4617.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D. et Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 446-475.'
- Balakrishnan, A. (2015). Therapeutic Uses of Peppermint –A Review. *J. Pharm. Sci. & Res.* 7, 474–476.

- Bañon, S., Ochoa, J., Franco, J.A., Alarcón, J.J., and Sánchez-Blanco, M.J. (2006). Hardening of oleander seedlings by deficit irrigation and low air humidity. *Environmental and Experimental Botany* 56, 36–43. doi: 10.1016/j.envexpbot.2004.12.004.
- Bardal, S.K., Waechter, J.E., Martin, D.S. (2011). “Pharmacokinetics,” in *Applied Pharmacology* (Elsevier), 17–34. doi: 10.1016/B978-1-4377-0310-8.00002-6.
- Barnes, J., Anderson, L.A., and Phillipson, J.D. (2002). *Herbal medicines: a guide for healthcare professionals*. 2. ed. London: Pharmaceutical Press.
- Batool, R., Salahuddin, H., Mahmood, T., and Ismail, M. (2017). Study of anticancer and antibacterial activities of *Foeniculum vulgare*, *Justicia adhatoda* and *Urtica dioica* as natural curatives. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 63, 109–114. doi: 10.14715/cmb/2017.63.9.19.
- Belbacha, S. (2019). « L'eau, validation et qualification d'une unité forme liquide », Mémoire de Master, Université de Badji Mokhtar- Annaba- Algérie.
- Belhaddad, O.E., Charef, N., Amamra, S., Zerargui, F., Baghiani, A., Khennouf, S., et al. (2017). Chromatographic fractionation, antioxidant and antibacterial activities of *Urginea maritima* methanolic extract. *Pak J Pharm Sci* 30, 127–134.
- Ben Ammar, R., Bhourri, W., Sghaier, M.B., Boubaker, J., Skandrani, I., Neffati, A., et al. (2009). Antioxidant and free radical-scavenging properties of three flavonoids isolated from the leaves of *Rhamnus alaternus* L. (Rhamnaceae): A structure-activity relationship study. *Food Chemistry* 116, 258–264. doi: 10.1016/j.foodchem.2009.02.043.
- Ben Ammar, R., Kilani, S., Bouhlel, I., Ezzi, L., Skandrani, I., Boubaker, J., et al. (2008). Antiproliferative, Antioxidant, and Antimutagenic Activities of Flavonoid-Enriched Extracts from (Tunisian) *Rhamnus alaternus* L.: Combination with the Phytochemical Composition. *Drug and Chemical Toxicology* 31, 61–80. doi: 10.1080/01480540701688725.
- Benarba, B., Belabid, L., Righi, K., Bekkar, A.A., Elouissi, M., Khaldi, A., et al. (2015). Ethnobotanical study of medicinal plants used by traditional healers in Mascara (North West of Algeria). *J Ethnopharmacol* 175, 626–637. doi: 10.1016/j.jep.2015.09.030.
- Benghanou, M., (2012). La phytothérapie entre la confiance et mefiance: *Mémoire professionnel infirmier de la sante publique, institut de formation paramédical Chettia Alger* (56p).
- Bézanger-Beauquesne, L., Pinkas, M., Torck, M. (1986) *Les plantes dans la thérapeutique moderne*, 2<sup>ème</sup> édition révisée, Ed. Maloine éditeur.
- Bhourri, W., Sghaier, M.B., Kilani, S., Bouhlel, I., Dijoux-Franca, M.-G., Ghedira, K., et al. (2011). Evaluation of antioxidant and antigenotoxic activity of two flavonoids from *Rhamnus alaternus* L. (Rhamnaceae): kaempferol 3-O- $\beta$ -isorhamminoside and rhamnocitrin 3-O- $\beta$ -isorhamminoside. *Food Chem Toxicol* 49, 1167–1173. doi: 10.1016/j.fct.2011.02.011.
- Bisht, R., Joshi, B.C., Kalia, A.N., and Prakash, A. (2017). Antioxidant-Rich Fraction of *Urtica dioica* Mediated Rescue of Striatal Mito-Oxidative Damage in MPTP-Induced

- Behavioral, Cellular, and Neurochemical Alterations in Rats. *Mol Neurobiol* 54, 5632–5645. doi: 10.1007/s12035-016-0084-z.
- Bitam, R. (2012). Inventaire des ressources médicinales et aromatiques dans la région de Djerma- Batna par la méthode systématique. *Mém master Ilen biologie : université El hadj lakhdar. Batna. Algérie* (50p).
- Blanco, F. M. (1880). *Flora de Filipinas*. Gran edicion. Atlas I.
- Bogs, J., Downey, M.O., Harvey, J.S., Ashton, A.R., Tanner, G.J., Robinson, S. P. (2005). Proanthocyanidin Synthesis and Expression of Genes Encoding Leucoanthocyanidin Reductase and Anthocyanidin Reductase in Developing Grape Berries and Grapevine Leaves. *American Society of Plant Biologists*, 139: 652-663.
- Bonesi, M., Menichini, F., Tundis, R., Loizzo, M.R., Conforti, F., Passalacqua, N.G., et al. (2010). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of Pinus species essential oils and their constituents. *J Enzyme Inhib Med Chem* 25, 622–628. doi: 10.3109/14756360903389856.
- Bossuyt, L., and Dooms-Goossens, A. (1994). Contact sensitivity to nettles and camomile in “alternative” remedies. *Contact Dermatitis* 31, 131–132. doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb01947.x.
- Botineau, M. (2015). *Guide des plantes toxiques et allergisantes*.
- Bouacherine, R., Benrabia, H., (2017). Biodiversité et valeur des plantes médicinales dans la phytothérapie: Cas de la région de Ben Srouf (M’sila). Mémoire présenté pour l’obtention Du diplôme de master académique. Université Mohamed Boudiaf-M’sila.35p.
- Boukandou Mounanga, M., Mewono, L., and Aboughe Angone, S. (2015). Toxicity studies of medicinal plants used in sub-Saharan Africa. *Journal of Ethnopharmacology* 174, 618–627. doi: 10.1016/j.jep.2015.06.005.
- Boukerker, H., Salemkour, N., Nouasria, D., Benyakhlef, B., Nacereddine, S., Chalabi, K., et al. (2016). La végétation steppique au profit de la phytothérapie dans la région d’El Bayadh. 13.
- Boumediou, A. (2017). [THÈSE]. Etude ethnobotanique sur l’usage des plantes toxiques en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen. ALGÉRIE. (28/05/2017).
- Bouziane, Z., (2017). Contribution à l’étude ethnobotanique des plantes médicinales de la région d’Azail (Tlemcen –Algérie). En vue de l’obtention du diplôme du master en écologie. Université Abou Bakr Belkaïd-Tlemcen. 60p.
- Bouزيد, A., Chadli, R., and Bouزيد, K. (2017). Étude ethnobotanique de la plante médicinale *Arbutus unedo* L. dans la région de Sidi Bel Abbés en Algérie occidentale. *Phytothérapie* 15, 373–378. doi: 10.1007/s10298-016-1027-6.
- Brown, A. C. (2017). Kidney toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 3 of 5 series. *Food and Chemical Toxicology* 107, 502–519. doi: 10.1016/j.fct.2016.07.024.

- Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie, photochimie, plantes médicinales (4e éd.). Tec & Doc/Lavoisier, Paris, 279-281p.
- Bruneton, J. (2010). *Plantes toxiques: végétaux dangereux pour l'homme et les animaux*.
- Bruneton, J., and Bruneton, J. (1995). *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris: Lavoisier Tec & Doc [u.a.].
- Butt, M., Pasha, S., Sultan, I., Randhawa, M.T., M.A. (2013). Saeed, F., & Ahmed, W., Black pepper and health claims: a comprehensive treatise. *Critical reviews in food science and nutrition*, 53(9), 875-886
- Carillon, A. (2009). Place de la Phytothérapie dans les systèmes de santé au XXIème siècle. Séminaire International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales. Djerba, Mars.
- Ceci, L., Girolami, F., Capucchio, M.T., Colombino, E., Nebbia, C., Gosetti, F., et al. (2020). Outbreak of Oleander (*Nerium oleander*) Poisoning in Dairy Cattle: Clinical and Food Safety Implications. *Toxins* 12, 471. doi: 10.3390/toxins12080471.
- Chabrier, J. (2010). Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Nancy: Université Henri Poincaré. 1-165p.
- Chan, T.Y.K. (2009). Aconite poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 47, 279–285. doi: 10.1080/15563650902904407.
- Chancerel, L. (1920). *Flore forestière du globe*. University of Michigan Library.
- Chen, Q., Chao, R., Chen, H., Hou, X., Yan, H., Zhou, S., et al. (2005). Antitumor and neurotoxic effects of novel harmine derivatives and structure-activity relationship analysis. *Int J Cancer* 114, 675–682. doi: 10.1002/ijc.20703.
- Cherait, I. (2020). Cours de pharmacologie générale 3ème année médecine interactions médicamenteuses.
- Cherrat, A., Amalich, S., Regragui, M., Bouzoubae, A., Elamrani, M., Mahjoubi, M., et al. (2017). Polyphenols content and evaluation of antioxidant activity of *Anacyclus pyrethrum* (L.) Lag. From timahdite a Moroccan middle atlas region. *IJAR* 5, 569–577. doi: 10.21474/IJAR01/3546.
- Chevallier, A. (2001). *Encyclopedia of medicinal plants*. London: Dorling Kindersley.
- Contreras, M., Gallardo, A., Garcia, F., and Rodriguez, F. (1996). Poisoning by colquintide, an infrequent cause of acute diarrhoea syndrome. *Med. Clin. (Barc)* 106, 599–599.
- Corman, P. (2016). (pageconsultée le 03 Avril) Encyclopédie des plantes grasses sur internet, [en ligne]. <http://www.cactuspro.com/encyclo/Jussieu--Antoine-Laurent-de>
- Crozier, A., Clifford, M.N., Ashihara, H., (2006). Plant secondary metabolites: occurrence,
- Cuoco, G., Mathe, C., and Vieillescazes, C. (2014). Liquid chromatographic analysis of flavonol compounds in green fruits of three *Rhamnus* species used in Stil de grain. *Microchemical Journal* 115, 130–137. doi: 10.1016/j.microc.2014.03.006.
- Damman D.O. (2020). Cours de « Sources de molécules thérapeutiques », Université L'arbi Ben M'hidi- Oum El Bouaghi- Algérie.

- Daradka, H., Almasad, M. M., Qazan, W. S., El-Banna, N. M., and Samara, O. H. (2007). Hypolipidaemic effects of *Citrullus colocynthis* L. in rabbits. *Pak J Biol Sci* 10, 2768–2771. doi: 10.3923/pjbs.2007.2768.2771.
- Darracq, M. A. (2014). “Red Squill,” in *Encyclopedia of Toxicology* (Elsevier), 63–64. doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00778-8.
- Dasgupta, A. (2008). Herbal supplements and therapeutic drug monitoring: focus on digoxin immunoassays and interactions with St. John’s wort. *Ther Drug Monit*; 30: 212–217.
- De Smet, P.A.G.M. (1993). “Borago Officinalis,” in *Adverse Effects of Herbal Drugs 2 Adverse Effects of Herbal Drugs.*, eds. P. A. G. M. De Smet, K. Keller, R. Hänsel, and R. F. Chandler (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), 147–152. doi: 10.1007/978-3-642-48906-8\_10.
- Delille. (2007). Les plantes médicinales d'algerie. alger : Berti.122p.
- Dey, P., and Chaudhuri, T.K. (2014). Pharmacological aspects of *Nerium indicum* Mill: A comprehensive review. *Pharmacogn Rev* 8, 156–162. doi: 10.4103/0973-7847.134250.
- Dhanotia, R., Chauhan, N.S., Saraf, D.K., and Dixit, V.K. (2011). Effect of *Citrullus colocynthis* Schrad fruits on testosterone-induced alopecia. *Nat Prod Res* 25, 1432–1443. doi: 10.1080/14786410802632820.
- Dhesi, P., Ng, R., Shehata, M.M., and Shah, P.K. (2010). Ventricular tachycardia after ingestion of ayurveda herbal antidiarrheal medication containing aconitum. *Arch Intern Med* 170, 303–305. doi: 10.1001/archinternmed.2009.518.
- Di Sotto, A., Mazzanti, G., Savickiene, N., Staršelskytė, R., Baksenskaite, V., Di Giacomo, S., et al. (2015). Antimutagenic and antioxidant activity of a protein fraction from aerial parts of *Urtica dioica*. *Pharm Biol* 53, 935–938. doi: 10.3109/13880209.2014.950386.
- Di Virgilio, N., Papazoglou, E. G., Jankauskiene, Z., Di Lonardo, S., Praczyk, M., and Wielgusz, K. (2015). The potential of stinging nettle (*Urtica dioica* L.) as a crop with multiple uses. *Industrial Crops and Products* 68, 42–49. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.08.012.
- Dickens, P., Tai, Y. T., But, P. P. H., Tomlinson, B., Ng, H. K., and Yan, K. W. (1994). Fatal accidental aconitine poisoning following ingestion of Chinese herbal medicine: a report of two cases. *Forensic Science International* 67, 55–58. doi: 10.1016/0379-0738(94)90412-X.
- Domola, M. S., Vu, V., Robson-Doucette, C. A., Sweeney, G., and Wheeler, M. B. (2010). Insulin mimetics in *Urtica dioica*: structural and computational analyses of *Urtica dioica* extracts: Insulin mimetics in *Urtica dioica*. *Phytother. Res.* 24, S175–S182. doi: 10.1002/ptr.3062.
- Dönmez, A. A., Uğurlu Aydın, Z., and Oybak Dönmez, E. (2021). Taxonomic monograph of the tribe Nigelleae (Ranunculaceae): a group including ancient medicinal plants. *Turk J Bot* 45, 468–502. doi: 10.3906/bot-2105-39.

- Dufresne, C., and Ouellet, C. (2010). *La bourrache Borago officinalis : Guide de production sous régime biologique*. Québec.
- Duke, J. A. ed. (2002). *Handbook of medicinal herbs*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press.
- Durović, S., Pavlič, B., Šorgić, S., Popov, S., Savić, S., Petronijević, M., et al. (2017). Chemical composition of stinging nettle leaves obtained by different analytical approaches. *Journal of Functional Foods* 32, 18–26. doi: 10.1016/j.jff.2017.02.019.
- Dutertre, J.M. (2011). Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion: à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux2-Victor Segal en U.F.R des sciences médicales, France, 33p.
- Dwivedi, S.K., and Dey, S. (2002). Medicinal herbs: a potential source of toxic metal exposure for man and animals in India. *Arch Environ Health* 57, 229–231. doi: 10.1080/00039890209602941.
- El Alami, A., Loubna, F. et Chait, A. (2016). Etude ethnobotanique sur les plantes médicinales spontanées poussant dans le versant nord de l'Atlas d'Azilal (Maroc). *Algerian Journal of Natural Products*, 4 (2), 271-282.
- el Bahri, L., and Chemli, R. (1991). *Peganum harmala* L: a poisonous plant of North Africa. *Vet Hum Toxicol* 33, 276–277.
- El Hafian, M., Benlandini, N., Elyacoubi, H., Zidane, L., and Rochdi, A. (2014). Étude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales utilisées au niveau de la préfecture d'Agadir-Ida-Outanane (Maroc). *J. App. Bioscience*. 81, 7198. doi: 10.4314/jab.v8i1.8.
- El Haouari, M., and Rosado, J. A. (2018). Phytochemical, Anti-diabetic and Cardiovascular Properties of *Urtica dioica* L. (Urticaceae): A Review. *MRMC* 19, 63–71. doi: 10.2174/1389557518666180924121528.
- Elazzouzi, H., Fadili, K., Cherrat, A., Amalich, S., Zekri, N., Zerkani, H., et al. (2022). Phytochemistry, Biological and Pharmacological Activities of the *Anacyclus pyrethrum* (L.) Lag: A Systematic Review. *Plants* 11, 2578. doi: 10.3390/plants11192578.
- Elqaj, M., Ahami, D., Belghyti, (2007) La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires, Journée scientifique "ressources naturelles et antibiotiques. Maroc.
- Esposito, S., Bianco, A., Russo, R., Di Maro, A., Isernia, C., Pedone, P.V. (2019). Therapeutic Perspectives of Molecules from *Urtica dioica* Extracts for Cancer Treatment. *Molecules* 24, E2753. doi: 10.3390/molecules24152753.
- Farooqui, S., and Tyagi, T. (2018). *NERIUM OLEANDER*: IT'S APPLICATION IN BASIC AND APPLIED SCIENCE: A REVIEW. *Int J Pharm Pharm Sci* 10, 1. doi: 10.22159/ijpps.2018v10i3.22505.
- Faure, S., Guerriaud, M., Clère, N. (2014). Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier-Masson. 2p.

- Feridoni, E., Niazmand, S., Harandizade, F., Hosseini, S., and Mahmoodabadi, M. (2012). Vasorelaxant effect of hydroalcoholic extract of *Teucrium Polium* L. on isolated rat aorta. *JNKUMS* 4, 35–43. doi: 10.29252/jnkums.4.1.35.
- Fernandez, M., Vega, F. A., Arrupe, T., and Renedo, J. (1972). Flavonoids of squill, *Urginea maritima*. *Phytochemistry* 11, 1534. doi: 10.1016/S0031-9422(00)90144-4.
- Ferreira-Machado, S. C., Rodrigues, M. P., Nunes, A. P. M., Dantas, F. J. S., De Mattos, J. C. P., Silva, C. R., et al. (2004). Genotoxic potentiality of aqueous extract prepared from *Chrysobalanus icaco* L. leaves. *Toxicology Letters* 151, 481–487. doi: 10.1016/j.toxlet.2004.03.014.
- Flesch, F. (2005). Intoxications d'origine végétale, EMC-Médecine Elsevier, 2.
- Forouzandeh, H., Azemi, M. E., Rashidi, I., Goudarzi, M., and Kalantari, H. (2013). Study of the Protective Effect of *Teucrium polium* L. Extract on Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice. *Iran J Pharm Res* 12, 123–129.
- Fourasté, I. (2000). Rappel de la toxicité de quelques plantes. *Revue Française des Laboratoires* 2000, 51–55. doi: 10.1016/S0338-9898(00)80268-1.
- Francis, G., Kerem, Z., Makkar, H. P. S., and Becker, K. (2002). The biological action of saponins in animal systems: a review. *Br J Nutr* 88, 587–605. doi: 10.1079/BJN2002725.
- Frison, G., Favretto, D., Zancanaro, F., Fazzin, G., and Ferrara, S. D. (2008). A case of beta-carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seed extract. *Forensic Sci Int* 179, e37-43. doi: 10.1016/j.forsciint.2008.05.003.
- Galati, E. M., Mondello, M. R., D'Aquino, A., Miceli, N., Sanogo, R., Tzakou, O., et al. (2000). Effects of *Teucrium divaricatum* Heldr. ssp. *divaricatum* decoction on experimental ulcer in rats. *J Ethnopharmacol* 72, 337–342. doi: 10.1016/s0378-8741(00)00280-4.
- Galey, F. D., Holstege, D. M., Plumlee, K. H., Tor, E., Johnson, B., Anderson, M. L., et al. (1996). Diagnosis of Oleander Poisoning in Livestock. *J VET Diagn Invest* 8, 358–364. doi: 10.1177/104063879600800314.
- Ghaima, K. K., Hashim, N. M., and Ali, S. A. (2013). Antibacterial and antioxidant activities of ethyl acetate extract of nettle (*Urtica dioica*) and dandelion (*Taraxacum officinale*). *J App Pharm Sci* 3, 96–99.
- Ghedabnia, S.M.K. (2008). Inventaire de quelques espèces spontanées à caractère médicinale hypoglycémiant utilisées dans la région d'Ouargla.
- Ghedira, K. (2006). La nigelle cultiv'ée : *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae). *Phytothérapie* 4, 220–226. doi: 10.1007/s10298-006-0187-1.
- Gilani, A. H., Bashir, S., and Khan, A. (2007). Pharmacological basis for the use of *Borago officinalis* in gastrointestinal, respiratory and cardiovascular disorders. *Journal of Ethnopharmacology* 114, 393–399. doi: 10.1016/j.jep.2007.08.032.

- Giwa, S., Abdullah, L. C., and Adam, N. M. (2010). Investigating “Egusi” (*Citrullus Colocynthis* L.) Seed Oil as Potential Biodiesel Feedstock. *Energies* 3, 607–618. doi: 10.3390/en3040607.
- Goel, N., Singh, N., and Saini, R. (2009). Efficient in vitro multiplication of Syrian Rue (*Peganum harmala* L.) using 6-benzylaminopurine preconditioned seedling explants. *Nature and Science* 7, 129–134.
- Goinard, F., Bardou, M., (2011). Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier Masson.
- Goldfain, D., Lavergne, A., Galian, A., Chauveinc, L., and Prudhomme, F. (1989). Peculiar acute toxic colitis after ingestion of colocynth: a clinicopathological study of three cases. *Gut* 30, 1412–1418. doi: 10.1136/gut.30.10.1412.
- Gonda, I. (2006). Systemic delivery of drugs to humans via inhalation. *J Aerosol Med.* Spring; 19(1):47-53.
- Gorodetsky, R. (2014). “Oleander,” in *Encyclopedia of Toxicology* (Elsevier), 687–688. doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00763-6.
- Greger, H. (2006). Structural relationships, distribution and biological activities of Stemona alkaloids. *Planta medica*, 72(02), 99-113.
- Grunwald, J., Janick C. (2006). Guide de la phytothérapie. 2<sup>ème</sup> édition. Italie:marabout
- Guillemette, C. (2003). Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J*; 3: 136–158.
- Gülçin, I., Küfreviöglu, O. I., Oktay, M., and Büyükkuroglu, M. E. (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol* 90, 205–215. doi: 10.1016/j.jep.2003.09.028.
- Gupta, M., and Singh, S. (2010). *Borago officinalis* Linn. An important medicinal plant of Mediterranean region: Review. *IJPSRR* 5, 27–34.
- Gupta, R., Parwez, A., Kumar, S., Vind, S. K., and Singh, S. P. (2014). Review on potential plant based drugs for memory enhancer. *WJPR* 3, 286–293.
- Hammiche, V. (2015). Traitement de la toux à travers la pharmacopée traditionnelle kabyle. *Phytothérapie* 13, 358–372. doi: 10.1007/s10298-014-0910-2.
- Hammiche, V., Merad, R., Azzouz, M. (2013). Plantes toxiques à usage médicinale du pourtour méditerranéen. Edition : Springer Verlag Paris.
- Hamza, N., Berke, B., Umar, A., Cheze, C., Gin, H., and Moore, N. (2019). A review of Algerian medicinal plants used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacology* 238, 111841. doi: 10.1016/j.jep.2019.111841.
- Hao, D. C., Gu, X.-J., and Xiao, P. G. (2015). “Chemical and biological studies of Aconitum pharmaceutical resources,” in *Medicinal Plants* (Elsevier), 253–292. doi: 10.1016/B978-0-08-100085-4.00007-4.
- Hao, D.-C. (2019). “Genomics and Evolution of Medicinal Plants,” in *Ranunculales Medicinal Plants* (Elsevier), 1–33. doi: 10.1016/B978-0-12-814232-5.00001-0.

- Harsh, M. L., and Nag, T. N. (1984). Antimicrobial principles from in vitro tissue culture of *Peganum harmala*. *J Nat Prod* 47, 365–367. doi: 10.1021/np50032a022.
- Hayne, F.-G. (1822). *Botanique Médicale*.
- Herman, A. Herman, A.P. (2013). Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin pharmacology and physiology*, 26(1), 8-14.
- Herraiz, T., González, D., Ancín-Azpilicueta, C., Arán, V. J., and Guillén, H. (2010). beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol* 48, 839–845. doi: 10.1016/j.fct.2009.12.019.
- Hesse, M. (2002). *Alkaloids: nature's curse or blessing* : John Wiley Sons.
- Holderness, J., Hedges, J.F., Daughenbaugh, K., Kimmel, E., Graff, J., Freedman, B. et Jutila, M.A. (2008). Response of  $\gamma\delta$  T cells to plan de rived tannins. *Critical Review of Immunology*, 28(5): 377-402.
- Huseini, H. F., Darvishzadeh, F., Heshmat, R., Jafariazar, Z., Raza, M., and Larijani, B. (2009). The clinical investigation of *Citrullus colocynthis* (L.) schrad fruit in treatment of Type II diabetic patients: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 23, 1186–1189. doi: 10.1002/ptr.2754.
- Hussain, S. (2011). Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions. *African Journal of Traditional. Complementary and Alternative Medicines* ; 8(5) : 152-163.
- Hussein, A.R., Khalaf, Z.Z., Samir, Z., and Samir, R. (2018). Antibacterial activity of crud Bacteriocin- like substance against food borne bacterial pathogens. *Iraqi J Sci* 59, 9.
- Ifeoma, O., and Oluwakanyinsol, S. (2013). “Screening of Herbal Medicines for Potential Toxicities,” in *New Insights into Toxicity and Drug Testing*, ed. S. Gowder (InTech). doi: 10.5772/54493.
- Imazio, M., Belli, R., Pomari, F., Cecchi, E., Chinaglia, A., Gaschino, G., et al. (2000). Malignant Ventricular Arrhythmias due to *Aconitum napellus* Seeds. *Circulation* 102, 2907–2908. doi: 10.1161/01.CIR.102.23.2907.
- Iserin, P., Masson, M., Restellinij. P., Ybert, E., De La Agedemeux, A., Moulard, F., Zha, E., Delaroque, O., Vican, P. ,De Elesalle-Feat, T., Biaujeaud, M. ,Ringuet, J., Bloth, J., Botrel, A. (2001). *La rousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins*. 2éme édition de VUEF, HongKong : 335.
- Izhaki, I., Tsahar, E., Paluy, I., and Friedman, J. (2002). Within population variation and interrelationships between morphology, nutritional content, and secondary compounds of *Rhamnus alaternus* fruits. *New Phytologist* 156, 217–223. doi: 10.1046/j.1469-8137.2002.00515.x.
- Jahaniani, F., Ebrahimi, S. A., Rahbar-Roshandel, N., and Mahmoudian, M. (2005). Xanthomicrol is the main cytotoxic component of *Dracocephalum kotschyii* and a potential anti-cancer agent. *Phytochemistry* 66, 1581–1592. doi: 10.1016/j.phytochem.2005.04.035.
- Jamet, J.-F., (2008). département de Phytothérapie et des oligo-éléments de la faculté de Médecine de Bobigny. *Phytothérapeuten°25*. Les tisanes – le goût ;juin 2008. p.10.

- Javadzadeh, H. R., Davoudi, A., Davoudi, F., Valizadegan, G., Goodarzi, H., Mahmoodi, S., et al. (2013). *Citrullus colocynthis* as the Cause of Acute Rectorrhagia. *Case Reports in Emergency Medicine* 2013, 1–5. doi: 10.1155/2013/652192.
- Jawhari, F. Z., El Moussaoui, A., Bourhia, M., Imtara, H., Mechchate, H., Es-Safi, I., et al. (2020). *Anacyclus pyrethrum* (L): Chemical Composition, Analgesic, Anti-Inflammatory, and Wound Healing Properties. *Molecules* 25, E5469. doi: 10.3390/molecules25225469.
- Jayaraman, R., and Christina, A. (2013). Evaluation of *Citrullus colocynthis* fruits on in vitro antioxidant activity and in vivo DEN/PB induced hepatotoxicity. *International Journal of Applied Research in Natural Products* 6, 10–15.
- Jouad, H., Haloui, M., Rhiouani, H., El Hilaly, J., and Eddouks, M. (2001). Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez–Boulemane). *Journal of Ethnopharmacology* 77, 175–182. doi: 10.1016/S0378-8741(01)00289-6.
- Jurišić Grubešić, R., Vladimir-Knežević, S., Kremer, D., Kalodera, Z., and Vuković, J. (2007). Trichome micromorphology in *Teucrium* (Lamiaceae) species growing in Croatia. *Biologia* 62, 148–156. doi: 10.2478/s11756-007-0023-6.
- Kahraman, C., Ceren Arituluk, Z., and Irem Tatli Cankaya, I. (2021). “The Clinical Importance of Herb-Drug Interactions and Toxicological Risks of Plants and Herbal Products,” in *Medical Toxicology*, eds. P. Erkekoglu and T. Ogawa (IntechOpen). doi: 10.5772/intechopen.92040.
- Kalam, M. A., Karim, M. S., Anzar, M. A., Sofi, G., Ahmad, G., and Shahzad, A. (2015). Aqer qerha (*Anacyclus pyrethrum* dc.) A noble drug of unani system of medicine—a review. *IJP* 2, 116–122.
- Kapoor, M., Kaur, N., Sharma, C., Kaur, G., Kaur, R., Batra, K., et al. (2021). *Citrullus colocynthis* an Important Plant in Indian Traditional System of Medicine. *PHREV* 14, 22–27. doi: 10.5530/phrev.2020.14.4.
- Karou, S. D., Tchacondo, T., Ilboudo, D. P., and Simporé, J. (2011). Sub-Saharan Rubiaceae: a review of their traditional uses, phytochemistry and biological activities. *Pak J Biol Sci* 14, 149–169. doi: 10.3923/pjbs.2011.149.169.
- Katzung, B., and Parmley, W. (1998). Cardiac glycosides and other drugs used in congestive heart failure. *Basic and Clinical Pharmacology*, 197–216.
- Kawashima, K., Misawa, H., Moriwaki, Y., Fujii, Y. X., Fujii, T., Horiuchi, Y., et al. (2007). Ubiquitous expression of acetylcholine and its biological functions in life forms without nervous systems. *Life Sci* 80, 2206–2209. doi: 10.1016/j.lfs.2007.01.059.
- Kennedy, D. O., and Wightman, E. L. (2011). Herbal Extracts and Phytochemicals: Plant Secondary Metabolites and the Enhancement of Human Brain function. *Advances in Nutrition* 2, 32–50. doi: 10.3945/an.110.000117.
- Khader, M., Bresgen, N., and Eckl, P. M. (2009). In vitro toxicological properties of thymoquinone. *Food and Chemical Toxicology* 47, 129–133. doi: 10.1016/j.fct.2008.10.019.

- Khan, I., Kant, C., Sanwaria, A., and Meena, L. (2010). Acute cardiac toxicity of *Nerium oleander/indicum* poisoning (Kaner) poisoning. *Heart Views* 11, 115. doi: 10.4103/1995-705X.76803.
- Khan, N.A., Raina, A., Wagay, N.A., and Tantray, Y.R. (2017). Distribution, Status, Pharmacological, and Traditional importance of *Peganum harmala* L. *International Journal of Advance Research in Science and Engineering* 6, 1887–1894.
- Khan, S.A., Shelleh, H.H., Bhat, A.R., and Bhat, K.S. (2003). Colocynthis toxicity. A possible cause of bloody diarrhea. *Saudi Med J* 24, 904–906.
- Khare, C.P. (2007). *Indian medicinal plants: an illustrated dictionary*. New York: Springer.
- Khazaei, M., Nematollahi-Mahani, S. N., Mokhtari, T., and Sheikhbahaei, F. (2018). Review on *Teucrium polium* biological activities and medical characteristics against different pathologic situations. *J Contemp Med Sci* 4, 1–6.
- Khireddine, H. (2013). Comprimés de poudre de dattes comme support universel des principes actifs de quelques plantes médicinales d'Algérie. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magister. Université Mohamed Bougara-boumerdes. 97p.
- Koemoth, P. (2010). Les plantes médicinales en Égypte pharaonique: du mythe à la médecine. Culture Université de Liège [enligne]. [Consulté le 25 septembre 2014]. Disponible sur: [http://culture.ulg.ac.be/jcms/prod\\_195168/fr/les-plantes-medicinales-en-egypte-pharaonique-du-mythe-a-la-medecine?part=2](http://culture.ulg.ac.be/jcms/prod_195168/fr/les-plantes-medicinales-en-egypte-pharaonique-du-mythe-a-la-medecine?part=2)
- Köhler, F. E., and Medizinal-Pflanzen, K. (1897). *Koehler's Medicinal-Plants*.
- Köhler, H.A. (1879). *Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte : Atlas zur Pharmacopoea germanica*.
- Konrad, L., Müller, H. H., Lenz, C., Laubinger, H., Aumüller, G., and Lichius, J. J. (2000). Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract. *Planta Med* 66, 44–47. doi: 10.1055/s-2000-11117.
- Kopp, B., Krenn, L., Draxler, M., Hoyer, A., Terkola, R., Vallaster, P., et al. (1996). Bufadienolides from *Urginea maritima* from Egypt. *Phytochemistry* 42, 513–522. doi: 10.1016/0031-9422(95)00876-4.
- Kosalec, I., Kremer, D., Locatelli, M., Epifano, F., Genovese, S., Carlucci, G., et al. (2013). Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila*. *Food Chem* 136, 335–341. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.08.026.
- Kregiel, D., Pawlikowska, E., and Antolak, H. (2018). *Urtica* spp.: Ordinary Plants with Extraordinary Properties. *Molecules* 23, E1664. doi: 10.3390/molecules23071664.
- Krzeski, T., Kazón, M., Borkowski, A., Witeska, A., and Kuczera, J. (1993). Combined extracts of *Urtica dioica* and *Pygeum africanum* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: double-blind comparison of two doses. *Clin Ther* 15, 1011–1020.
- Kunkelru et Lobmeyer. R., (2007) *Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois*. Edition parragon Books L tol:33\_318.

- Labbé J.M. (2017-2018). Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir. Rapport d'information n° 727 enregistré à la présidence du Sénat le 25 septembre 2018. Disponible sur : [http://www.senat.fr/rap/r17-727/r17-727\\_mono.html](http://www.senat.fr/rap/r17-727/r17-727_mono.html)
- Lachenmeier, D. W. (2010). Wormwood (*Artemisia absinthium* L.)—A curious plant with both neurotoxic and neuroprotective properties? *Journal of Ethnopharmacology* 131, 224–227. doi: 10.1016/j.jep.2010.05.062.
- Ladhem, N., (2016). Contribution à l'étude de l'effet antibactérien et antioxydant de l'extrait aqueux de *Tetraclinis articulata* (Thuya de Berbérie). Mémoire En vue de l'obtention du Diplôme de master. Université Aboubakr Belkaïd–Tlemcen. 51p.
- Lakhdar, L. (2015). Evaluation de l'activité antibactérienne d'huiles essentielles Marocaines sur *Aggregati bacteracti nomy cetemcomitans* : étude in vitro. Faculté de médecine dentaire de Rabat, centre d'étude doctorales des sciences de la vie et de la santé.
- Laliberté, L., and Villeneuve, J. P. (1996). Hepatitis after the use of germander, a herbal remedy. *CMAJ* 154, 1689–1692.
- Lamchouri, F., Settaf, A., Cherrah, Y., Zemzami, M., Lyoussi, B., Zaid, A., et al. (1999). Antitumour principles from *Peganum harmala* seeds. *Thérapie* 54, 753–758.
- Laurent-Berthoud, C. (2013). Tisanes : Guide pratique pour toute la famille Prévenir, soulager et se soigner au naturel. Edition Jouvence.
- Lazli, A., Beldi, M., Ghouri, L., and Nouri, N. E. H. (2019). Étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de Bougous: (Parc National d'El Kala,- Nord-est algérien). *Bull. Soc. Roy. Sc. de Liège*, 22–43. doi: 10.25518/0037-9565.8429.
- Le Hir, A., Chaumeil, J-C., Brossard D. (2009). Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition. Paris. Elsevier-Masson.
- Leca , A., Jun, S., Banggui, J. (2015). Médecine traditionnelle. N°20 Le Droit de la médecine chinoise dite «traditionnelle» Les cahiers de droit de la santé. Disponible sur : <https://www.ylo-sante.com/actualites/medecine-traditionnelle-asiatique/>.
- Levy, A., Sivanesan, D., Murugan, R., Jornadal, J., Quinonez, Y., Jaffe, M., et al. (2014). *Urtica dioica* Induces Cytotoxicity in Human Prostate Carcinoma LNCaP Cells: Involvement of Oxidative Stress, Mitochondrial Depolarization and Apoptosis. *Trop. J. Pharm Res* 13, 711. doi: 10.4314/tjpr.v13i5.9.
- Levy, M., Duffy, CM., Pollock, P, Budd, E., Caulfield, L., Koren, G. (1990) . Home-based palliative care for children--Part 1: The institution of a program. *J Palliat Care*. Spring;6(1):11-5.
- Li, Q.-Y., Munawar, M., Saeed, M., Shen, J.-Q., Khan, M. S., Noreen, S., et al. (2022). *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad (Bitter Apple Fruit): Promising Traditional Uses, Pharmacological Effects, Aspects, and Potential Applications. *Front. Pharmacol.* 12, 791049. doi: 10.3389/fphar.2021.791049.
- Limonier, A.S. (2018). La phytothérapie de demain: les plantes médicinales au cœur de la pharmacie

- Lin, C.-C., Chan, T. Y. K., and Deng, J.-F. (2004). Clinical features and management of herb-induced aconitine poisoning. *Ann Emerg Med* 43, 574–579. doi: 10.1016/j.annemergmed.2003.10.046.
- Longo, L., Vasapollo, G., and Rescio, L. (2005). Identification of anthocyanins in *Rhamnus alaternus* L. berries. *J Agric Food Chem* 53, 1723–1727. doi: 10.1021/jf048253p.
- Mahdi, F. (2020). Cours de « Autorisation de la Mise sur le Marché », Université de L’arbi Ben M’hidi Oum El Bouaghi- Algérie.
- Mahmoudi, Y.L. (1988). Therapeutique par les plantes les plus communes en Algérie, Palais du Livre: Blida, Algeria .
- Mahmoudian, M., Salehian, P., and Jalilpour, H. (2002). Toxicity Of *Peganum Harmala*: Review And A Case Report. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics* 1, 1–4.
- Maire, R.-C.-J.-E. (1940). *Études sur la flore et la végétation du Sahara Central*. Alger: La Typo-Litho" et Jules Carbonel réunies.
- Manuela, L., Toccafondo, V. (2012) .Shiew-Mei Huang. Botanical-Drug Interactions: A Scientific Perspective. *Planta Med*; 78: 1400–1415.
- Marchetti, S., Mazzanti, R., Beijnen, JH., Schellens, JH. (2007) Concise review: Clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist*; 12: 927–941.
- Marwat, S. K., and Rehman, F. ur (2011). “Medicinal and Pharmacological Potential of Harmala (*Peganum harmala* L.) Seeds,” in *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention* (Elsevier), 585–599. doi: 10.1016/B978-0-12-375688-6.10070-2.
- Marzouk, B., Marzouk, Z., Décor, R., Edziri, H., Haloui, E., Fenina, N., et al. (2009). Antibacterial and anticandidal screening of Tunisian *Citrullus colocynthis* Schrad. from Medenine. *J Ethnopharmacol* 125, 344–349. doi: 10.1016/j.jep.2009.04.025.
- Marzouk, B., Marzouk, Z., Haloui, E., Fenina, N., Bouraoui, A., and Aouni, M. (2010). Screening of analgesic and anti-inflammatory activities of *Citrullus colocynthis* from southern Tunisia. *J Ethnopharmacol* 128, 15–19. doi: 10.1016/j.jep.2009.11.027.
- Masclef, A. (1891). *Atlas des plantes de France: Utiles, nuisibles et ornementales*. BELIN.
- Mathias, NR., Hussain, MA. (2010). Non-invasive systemic drug delivery: developability considerations for alternate routes of administration. *J Pharm Sci.* 99(1): 1-20.
- Mazokopakis, E., Lazaridou, S., Tzardi, M., Mixaki, J., Diamantis, I., and Ganotakis, E. (2004). Acute cholestatic hepatitis caused by *Teucrium polium* L. *Phytomedicine* 11, 83–84. doi: 10.1078/0944-7113-00337.
- Mebarki, N. (2010). Extraction de l’huile essentielle thymus fontanesii et application a la formation d’une forme médicale antimicrobienne. Mém mag : Université Mentouri de Constantine. Algérie (119p).
- Mehdineya, Z., Eftekhar-Vaghefi, R., Mehrabani, M., Nabipoor, F., Mehdiniya, N., and nematolah Mahani, N. (2013). The Effect of Petroleum Ether Fraction of *Teucrium*

- polium* Extract on Laboratory Mouse Liver. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 20, 279–291.
- Merad, F., Mahiout, T. (2019). Contribution à l'étude de conformité des drogues pour tisanes vendues en officines.
- Miralles, J., Martínez-Sánchez, J. J., Franco, J. A., and Bañón, S. (2011). *Rhamnus alaternus* growth under four simulated shade environments: Morphological, anatomical and physiological responses. *Scientia Horticulturae* 127, 562–570. doi: 10.1016/j.scienta.2010.12.005.
- Mohammedi, Z. (2012). Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord de t Sud Ouest de l'Algérie. Thèse de doctorat Université de Tlemcen, 170p.
- Moloudizargari, M., Mikaili, P., Aghajanshakeri, S., Asghari, M. H., and Shayegh, J. (2013). Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. *Pharmacogn Rev* 7, 199–212. doi: 10.4103/0973-7847.120524.
- Monsef, H. R., Ghobadi, A., Iranshahi, M., and Abdollahi, M. (2004). Antinociceptive effects of *Peganum harmala* L. alkaloid extract on mouse formalin test. *J Pharm Pharm Sci* 7, 65–69.
- Moreau B. (2003). maître de conférences de pharmacognosie à la faculté de Pharmacie de Nancy. Travaux dirigés et travaux pratiques de pharmacognosie de 3<sup>ème</sup> année de doctorat de pharmacie.
- Moreno Raja, M., Lim, P. Q., Wong, Y. S., Xiong, G. M., Zhang, Y., Venkatraman, S., et al. (2019). "Polymeric Nanomaterials," in *Nanocarriers for Drug Delivery* (Elsevier), 557–653. doi: 10.1016/B978-0-12-814033-8.00018-7.
- Moritz, F., Compagnon, P., Kaliszczak, I. G., Kaliszczak, Y., Caliskan, V., and Girault, C. (2005). Severe acute poisoning with homemade *Aconitum napellus* capsules: toxicokinetic and clinical data. *Clin Toxicol (Phila)* 43, 873–876. doi: 10.1080/15563650500357594.
- Moshiri, M., Etemad, L., Javidi, S., and Alizadeh, A. (2013). *Peganum harmala* intoxication, a case report. *Avicenna J Phytomed* 3, 288–292.
- Moulin, M., Coquerel A. (2002). *Pharmacologie : connaissance et pratique*. 2<sup>ème</sup> édition. Elsevier-Masson. Paris.
- Moulinier, L. (1989). La botanique d'Hil de garde de BINGEN. Plantes, metsetmots. Dialogues avec André-Georges Haudricourt. In : *Médiévales*. n°16-17. pp.113-129.
- Mubashir, H., Naveed Iqbal, R., Abida, A., Anamika, I., Danish, A., Farhat, Y., et al. (2017). A status review on the pharmacological implications of *Artemisia absinthium*: A critically endangered plant. *APJTD* 7, 185–192. doi: 10.12980/apjtd.7.2017D6-385.
- N'diack, Papa, N., diaye. (1999). Contribution au contrôle de qualité des médicaments génériques de la pharmacie centrale du chu de fann. Thèse de docteur en pharmacie. faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie : Université Chikh Anta Diop. Dakar.

- Naczki, M., Shahidi, F. (2004). Extraction and analysis of phenolics in food.
- Nafiu, M. O., Salawu, M. O., and Kazeem, M. I. (2013). “Antioxidant Activity of African Medicinal Plants,” in *Medicinal Plant Research in Africa* (Elsevier), 787–803. doi: 10.1016/B978-0-12-405927-6.00021-7.
- Naghibi, F., Mosaddegh, M., Mohammadi Motamed, M., and Ghorbani, A. (2005). Labiatae Family in folk Medicine in Iran: from Ethnobotany to Pharmacology. *IJPR* Volume 4. doi: 10.22037/ijpr.2010.619.
- Naghibi, N., Niaz, A., Syed Wadood, A. (2005). Antispasmodic activity of *Teucrium stockianum* Boiss. Department of pharmacy: university of Malakand, Pakistan (174p).
- Nair, B. (2001). Final report on the safety assessment of *Mentha Piperita* (Peppermint) Oil, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf, and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. *Int J Toxicol* 20 Suppl 3, 61–73.
- Nekkaa, A., Benaissa, A., Mutelet, F., and Canabady-Rochelle, L. (2021). *Rhamnus alaternus* Plant: Extraction of Bioactive Fractions and Evaluation of Their Pharmacological and Phytochemical Properties. *Antioxidants* 10, 300. doi: 10.3390/antiox10020300.
- Nguyen, H. T., Radácsi, P., Gosztola, B., and Németh, É. Z. (2018). Effects of temperature and light intensity on morphological and phytochemical characters and antioxidant potential of wormwood (*Artemisia absinthium* L.). *Biochemical Systematics and Ecology* 79, 1–7. doi: 10.1016/j.bse.2018.03.005.
- Niazmand, S., Hajizade, M., and Keshavarzipour, T. (2007). The Effects Of Aqueous Extract From *Teucrium Polium* L. On Rat Gastric Motility In Basal And Vagal-Stimulated Conditions. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 10, 60–65.
- Nicoll, L.H., Hesby, A. (2002). Intramuscular injection: an integrative research review and guideline for evidence-based practice. *Appl Nurs Res.* Aug;15(3):149-62.
- Nikolova, M., Gushev, Ch., and Nguyen, T. (2010). Evaluation of the Antioxidant Action and Flavonoid Composition of *Artemisia* Species Extracts. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 24, 101–103. doi: 10.1080/13102818.2010.10817820.
- Nmila, R., Gross, R., Rchid, H., Roye, M., Manteghetti, M., Petit, P., et al. (2000). Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Planta Med* 66, 418–423. doi: 10.1055/s-2000-8586.
- Nogaret. (2003). *la phytothérapie se soigner par les plantes*. paris: Groupe eyrolles.191p.
- Nudrat, F., and Naira, N. (2016). “Toxic Effects as a Result of Herbal Medicine Intake,” in *Toxicology - New Aspects to This Scientific Conundrum*, eds. S. Soloneski and M. Larramendy (InTech). doi: 10.5772/64468.
- Odukoya, J. O., Odukoya, J. O., Mmutlane, E. M., and Ndinteh, D. T. (2022). Ethnopharmacological Study of Medicinal Plants Used for the Treatment of Cardiovascular Diseases and Their Associated Risk Factors in sub-Saharan Africa. *Plants* 11, 1387. doi: 10.3390/plants11101387.

- OMS (2000). Dr Xiaorui Zhang Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. Disponible sur : [https://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/fr/](https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/)
- OMS (2014) Pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. l'organisation mondiale de la santé. Disponible sur : [https://www.who.int/publications/list/traditional\\_medicine\\_strategy/fr/](https://www.who.int/publications/list/traditional_medicine_strategy/fr/)
- OMS (2013). *Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023*. Genève: Organisation mondiale de la Santé Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95009> [Accessed July 10, 2022].
- Orčić, D., Francišković, M., Bekvalac, K., Svirčev, E., Beara, I., Lesjak, M., et al. (2014). Quantitative determination of plant phenolics in *Urtica dioica* extracts by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometric detection. *Food Chem* 143, 48–53. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.07.097.
- Ozenda, P. (2004). *Flore et végétation du Sahara*. 3. ed. (mise à jour et augm.) de la Flore du Sahara. Paris: Ed. du Centre National de la Recherche Scientifique.
- Özsoy, Y., Güngör, S., Kahraman, E., and Durgun, M. E. (2019). “Polymeric micelles as a novel carrier for ocular drug delivery,” in *Nanoarchitectonics in Biomedicine* (Elsevier), 85–117. doi: 10.1016/B978-0-12-816200-2.00005-0.
- Padosch, S. A., Lachenmeier, D. W., and Kröner, L. U. (2006). Absinthism: a fictitious 19th century syndrome with present impact. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 1, 14. doi: 10.1186/1747-597X-1-14.
- Parsaee, H., and Shafiee-Nick, R. (2006). Anti-Spasmodic and Anti-Nociceptive Effects of *Teucrium polium* Aqueous Extract. *Iran. Biomed. J.* 10, 145–149.
- Passos, I. D., and Mironidou-Tzouveleki, M. (2016). “Hallucinogenic Plants in the Mediterranean Countries,” in *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Elsevier), 761–772. doi: 10.1016/B978-0-12-800212-4.00071-6.
- Penzig, O. (1902). *Flore coloriée de poche du littoral méditerranéen de Gênes à Barcelone y compris la Corse*.
- Pizzorno, J. E., Murray, M. T., and Joiner-Bey, H. (2016). “Urticaria,” in *The Clinician's Handbook of Natural Medicine* (Elsevier), 923–935. doi: 10.1016/B978-0-7020-5514-0.00085-3.
- Plumlee, K. H. (2004). “Plants,” in *Clinical Veterinary Toxicology* (Elsevier), 337–442. doi: 10.1016/B0-32-301125-X/50028-5.
- Polymeros, D., Kamberoglou, D., and Tzias, V. (2002). Acute cholestatic hepatitis caused by *Teucrium polium* (golden germander) with transient appearance of antimitochondrial antibody. *J Clin Gastroenterol* 34, 100–101. doi: 10.1097/00004836-200201000-00022.
- Pouget, M. (2021). Pharmacocinétique, interactions et iatrogénie médicamenteuse.

- Pranzatelli, M. R., and Snodgrass, S. R. (1987). Harmala alkaloids and related beta-carbolines: a myoclonic model and antimyoclonic drugs. *Exp Neurol* 96, 703–719. doi: 10.1016/0014-4886(87)90231-7.
- Praveen, U., Gowtham, M., Yogaraje-Gowda, C., Nayak, V. G., and Mohan, B. M. (2012). Detection of residues of cardenolides of *Nerium oleander* by high-performance thin-layer chromatography in autopsy samples. *Int. J. Med. Toxicol. Forensic Med.* 2, 135–142.
- Pravin, B., Vijay, D., Patil, T., and Kishanchnad, K. (2013). REVIEW ON *Citrullus colocynthis*. *IJRPC* 3, 46–53.
- Prescrire. (2007). Bien utiliser les plantes en situations de soins, numéro spécial été, T. 27, n° 286.
- Proestos, C., Sereli, D., and Komaitis, M. (2006). Determination of phenolic compounds in aromatic plants by RP-HPLC and GC-MS. *Food Chemistry* 95, 44–52. doi: 10.1016/j.foodchem.2004.12.016.
- Puziĭ, A. D., Vecherkin, S. S., Tribunskiĭ, M. P., and Romakhov, V. G. (1980). [Toxicity of the total alkaloids of the harmal]. *Veterinariia*, 57–58.
- Quézel, P., and Santa, S. (1962). *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales*. Centre National de la Recherche Scientifique. Paris (France).
- Rahbar, A. R., and Nabipour, I. (2010). The hypolipidemic effect of *Citrullus colocynthis* on patients with hyperlipidemia. *Pak J Biol Sci* 13, 1202–1207. doi: 10.3923/pjbs.2010.1202.1207.
- Rahimi, R., Amin, G., and Ardekani, M. R. S. (2012). A Review on *Citrullus colocynthis* Schrad.: From Traditional Iranian Medicine to Modern Phytotherapy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 18, 551–554. doi: 10.1089/acm.2011.0297.
- Randall, C., Meethan, K., Randall, H., and Dobbs, F. (1999). Nettle sting of *Urtica dioica* for joint pain--an exploratory study of this complementary therapy. *Complement Ther Med* 7, 126–131. doi: 10.1016/s0965-2299(99)80119-8.
- Raynaud, J. (2006). Prescription et conseil en aromatherapie. Edition Technique et Documentation
- Richardson, J. E., Fay, M. F., Cronk, Q. C., Bowman, D., and Chase, M. W. (2000). A phylogenetic analysis of Rhamnaceae using rbcL and trnL-F plastid DNA sequences. *Am J Bot* 87, 1309–1324.
- Rodríguez-Torres, M. del P., Acosta-Torres, L. S., Díaz-Torres, L. A., Hernández Padrón, G., García-Contreras, R., and Millán-Chiu, B. E. (2019). *Artemisia absinthium* -based silver nanoparticles antifungal evaluation against three *Candida* species. *Mater. Res. Express* 6, 085408. doi: 10.1088/2053-1591/ab1fba.
- Safarinejad, M. R. (2005). *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 5, 1–11.

- Sandeep, P., Gulab, R. K., Anamika, S., and Ankita, S. (2018). Chemical composition and medicinal uses of *Anacyclus pyrethrum*. *Pharma Science Monitor* 9, 551–560.
- Sarni-Manchado, P et Veronique, P., (2006). Les polyphénols en agroalimentaires. Collection sciences et techniques agroalimentaires : édition TEC et DOC, Paris (France) (398p).
- Satapathy, K.K., Mohanty, A.K., Natesan, U., Prasad, M.V and Sarkar, S.K., (2009). Seasonal variation in physicochemical properties of coastal waters of kal pakkam, east coast of India with special emphasis on nutrients. *Environ Monit Assess.* 2010 May;164(1-4):153-71. doi: 10.1007/s10661-009-0882-0. Epub 2009 Apr 29.
- Savelev, S. U., Okello, E. J., and Perry, E. K. (2004). Butyryl- and acetyl-cholinesterase inhibitory activities in essential oils of *Salvia* species and their constituents. *Phytother Res* 18, 315–324. doi: 10.1002/ptr.1451.
- Schulze-Tanzil, G., de, S. P., Behnke, B., Klingelhofer, S., Scheid, A., and Shakibaei, M. (2002). Effects of the antirheumatic remedy hox alpha--a new stinging nettle leaf extract--on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro. *Histol Histopathol* 17, 477–485. doi: 10.14670/HH-17.477.
- Sebai, M., Boudali, M. (2012). La Phytothérapie entre la confiance et méfiance. Mémoire professionnel d'infirmier de la sante publique. Institut de formation paramédical, Alger.65p.
- Selles, C., Medjdoub, H., Dib, M. E. A., Zerriouh, M., and Tabti, B. (2012). Anti-diabetic activity of aqueous root extract of *Anacyclus pyrethrum* L. in streptozotocin-induced-diabetic rats. *J. Med. Plants Res.* 6, 3193–3198. doi: 10.5897/JMPR11.1693.
- Senthilkumaran, S., Meenakshisundaram, R., and Thirumalaikolundusubramanian, P. (2015). “Plant Toxins and the Heart,” in *Heart and Toxins* (Elsevier), 151–174. doi: 10.1016/B978-0-12-416595-3.00005-0.
- Shafaei, H., Esmaeili, A., Rad, J. S., Delazar, A., and Behjati, M. (2012). *Citrullus colocynthis* as a medicinal or poisonous plant: A revised fact. *J. Med. Plants Res.* 6, 4922–4927. doi: 10.5897/JMPR11.264.
- Shahraki, M. R., Arab, M. R., Mirimokaddam, E., and Palan, M. J. (2007). The effect of *Teucrium polium* (Calpoureh) on liver function, serum lipids and glucose in diabetic male rats. *Iran Biomed J* 11, 65–68.
- Shahraki, M. R., Shahraki, S., Arab, M. R., and Shahrakipour, M. (2015). The Effects of Aqueous Extract of *Anacyclus Pyrethrum* on Sperm Count and Reproductive Organs in Adult Male Rats. *Zahedan J Res Med Sci* 17, 42–46.
- Shakhanbeh, J., and Atrouse, O. (2001). *Teucrium polium* Inhibits Nerve Conduction and Carrageenan Induced Inflammation in the Rat Skin. *Turkish Journal of Medical Sciences* 31, 15–21.
- Sheth, S., Tan, E. C. C., Tan, H. H., and Tay, L. (2015). Herb-induced cardiotoxicity from accidental aconitine overdose. *Singapore Med J* 56, e116-119. doi: 10.11622/smedj.2015114.
- Shoaib, A., Badruddeen, Siddiqui, H. H., Dixit, R. K., and Akhtar, J. (2019). *Aconitum Napellus* : Detoxification and Acute Toxicity Investigation Followed by Sub-Acute

- Toxicity and Bioavailability Assessment of Highest and Lowest LD<sub>50</sub> Extract. *Journal of Biologically Active Products from Nature* 9, 108–119. doi: 10.1080/22311866.2019.1605931.
- Silanikove, N., Perevolotsky, A., Provenza, F. (2001). use of tannin-binding chemicals to assay for tannins and their negative postingestive effects in ruminants. *Animlal feed science and technology*. p69-81.
- Simon, Y. (2001). *Mills, Evidence for the clinician - a pragmatic framework structure and role in the human diet*. Blackwell publishing.
- Singh, B., and Sharma, R. A. (2020). *Secondary Metabolites of Medicinal Plants: Ethnopharmacological Properties, Biological Activity and Production Strategies*. 1st ed. Wiley doi: 10.1002/9783527825578.
- Singh, D. K., Nirwan, S., and Babbar, S. B. (2015). Micropropagation of *Anacyclus pyrethrum* and chemical profiling of the regenerated plants for pellitorine, the active principle. *Plant Cell Tiss Organ Cult* 122, 249–255. doi: 10.1007/s11240-015-0755-x.
- Smith, S. W., Shah, R. R., Hunt, J. L., and Herzog, C. A. (2005). Bidirectional ventricular tachycardia resulting from herbal aconite poisoning. *Annals of Emergency Medicine* 45, 100–101. doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.07.454.
- Sobhani, A. M., Ebrahimi, S.-A., and Mahmoudian, M. (2002). An in vitro evaluation of human DNA topoisomerase I inhibition by *Peganum harmala* L. seeds extract and its beta-carboline alkaloids. *J Pharm Pharm Sci* 5, 19–23.
- Sofowora, A., (2010). «plantes médicinales et médecine traditionnelle, d’Afrique». ED. Karthala. 43p.
- Spies, T., Praznik, W., Hofinger, A., Altmann, F., Nitsch, E., and Wutka, R. (1992). The structure of the fructan sinistrin from *Urginea maritima*. *Carbohydr Res* 235, 221–230. doi: 10.1016/0008-6215(92)80090-n.
- Srikrishna, S, Cardozo L. (2013) The vagina as a route for drug delivery: a review. *Int Urogynecol J*. Apr;24(4):537-43.
- Stickel, F., Patsenker, E., and Schuppan, D. (2005). Herbal hepatotoxicity. *Journal of Hepatology* 43, 901–910. doi: 10.1016/j.jhep.2005.08.002.
- Stocker, P., Yousfi, M., Djerridane, O., Perrier, J., Amziani, R., El Boustani, S., et al. (2004). Effect of flavonoids from various Mediterranean plants on enzymatic activity of intestinal carboxylesterase. *Biochimie* 86, 919–925. doi: 10.1016/j.biochi.2004.09.005.
- Subasri, G., and John, S. A. (2016). Screening of phytochemical compounds, trace metals and antimicrobial activity of *Anacyclus pyrethrum*. *Int J of Adv in Sci Res* 2, 32. doi: 10.7439/ijasr.v2i1.2891.
- Taheri, Y., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Merghany, R. M., et al. (2022). *Urtica dioica*-Derived Phytochemicals for Pharmacological and Therapeutic Applications. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2022, 1–30. doi: 10.1155/2022/4024331.

- Talbert M., Willoquet G. et Labayle D. (2001). Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44
- Tangjitman, K., Wongsawad, C., Kamwong, K., Sukkho, T., and Trisonthi, C. (2015). Ethnomedicinal plants used for digestive system disorders by the Karen of northern Thailand. *J Ethnobiology Ethnomedicine* 11, 27. doi: 10.1186/s13002-015-0011-9.
- Tannin-Spitz, T., Bergman, M., and Grossman, S. (2007). Cucurbitacin glucosides: antioxidant and free-radical scavenging activities. *Biochem Biophys Res Commun* 364, 181–186. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.09.075.
- Tarabet, A., Toumi, N. (2017). Contribution à l'étude ethnopharmacologique des plantes médicinales utilisées par voie externe en Kabylie.
- Tariq, K. A., Chishti, M. Z., Ahmad, F., and Shawl, A. S. (2009). Anthelmintic activity of extracts of *Artemisia absinthium* against ovine nematodes. *Veterinary Parasitology* 160, 83–88. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.10.084.
- Tauheed, A., . H., and Ali, A. (2017). Aqarqarha (*Anacyclus pyrethrum* dc.) A potent drug in unani medicine: a review on its historical and phyto-pharmacological perspective. *J. Pharm. Sci. Innov.* 6, 22–28. doi: 10.7897/2277-4572.06147.
- Taylor, L. (2004). *The Healing Power of Rainforest Herbs: A Guide to Understanding and Using Herbal Medicinals*. New York: 519.
- Thomas, B. (2014). « Les formes pharmaceutiques et les voies d'administrations », Pharmacie galénique IFSI.
- Touitou, Y. (2003). *Pharmacologie*. 10ème édition. Paris : Masson, 390 p.
- Tsvetkova, D., Obreshkova, D., Zheleva-Dimitrova, D., Saso, L. (2013). Antioxidant activity of galantamine and some of its derivatives. *Current medicinal chemistry*, 20(36), 4595-4608.
- Uslu, S., Bulbul, A., Diler, B., Bas, E. K., and Nuhoglu, A. (2011). Urticaria due to *Urtica dioica* in a neonate. *Eur J Pediatr* 170, 401–403. doi: 10.1007/s00431-010-1327-z.
- Usmani, A., Khushtar, M., Arif, M., Siddiqui, Mohd., Sing, S., and Mujahid, M. (2016). Pharmacognostic and phytopharmacology study of *Anacyclus pyrethrum*: An insight. *J App Pharm Sci*, 144–150. doi: 10.7324/JAPS.2016.60325.
- Vacheron. (2010). *la phyto-aromathérapie à l'officine*, Paris.
- Van Hoogdalem, E., de Boer AG, Breimer, DD. (1991). Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokinet.* Jul;21(1):11-26.
- Vanhaelen, M., Vanhaelen-Fastre, R., But, P., and Vanherweghem, J. L. (1994). Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 343, 174. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90964-4.
- Vanherweghem, J. L., Depierreux, M., Tielemans, C., Abramowicz, D., Dratwa, M., Jadoul, M., et al. (1993). Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 341, 387–391. doi: 10.1016/0140-6736(93)92984-2.

- Vania, M., nakajima, G., abriela, a., julianaalves, m. (2014). Citrus bioactive phenolic: role in the obesity treatment volume 59(2), 2p
- Velasco-Negueruela, A., and Pérez-Alonso, M. J. (1990). The volatiles of six *Teucrium* species from the iberian peninsula and the balearic islands. *Phytochemistry* 29, 1165–1169. doi: 10.1016/0031-9422(90)85421-B.
- Veryser, L., Taevernier, L., Roche, N., Peremans, K., Burvenich, C., and De Spiegeleer, B. (2014). Quantitative transdermal behavior of pellitorine from *Anacyclus pyrethrum* extract. *Phytomedicine* 21, 1801–1807. doi: 10.1016/j.phymed.2014.08.015.
- Vila , R., Mundina, M., Tomi, F., FurSan, R., Zacchino, S., Casanova, J., Canigreal, S. (2002). Composition and antifungal activity of the essential oil of *Solidago chilensis*. *Planta med.* 68, 164-167.
- Wattanathorn, J., Uabundit, N., Itarat, W., Mucimapura, S., Laopatarakasem, P., and Sripanidkulchai, B. (2006). Neurotoxicity of *Coscinium fenestratum* stem, a medicinal plant used in traditional medicine. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1327–1333. doi: 10.1016/j.fct.2006.02.012.
- Weijters, B. J., Verbunt, R. J. a. M., Hoogsteen, J., and Visser, R. F. (2008). Salade malade: malignant ventricular arrhythmias due to an accidental intoxication with *Aconitum napellus*. *Neth Heart J* 16, 96–99. doi: 10.1007/BF03086125.
- Weiner, A. L., Gilger, B. C. (2010). Advancements in ocular drug delivery: ocular drug delivery. *Veterinary Ophthalmology* 13, 395–406. doi: 10.1111/j.1463-5224.2010.00835.x.
- Wichtl, M., Anton, R. (2003). *Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 2ème édition. Paris: édition Tec and Doc ; 692 p.
- Wilhelm Thomé, O. (1885). *Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz*. Gera, Germany.
- Wink, M. (2003). Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. *Phytochemistry* 64, 3–19. doi: 10.1016/S0031-9422(03)00300-5.
- Yousefi, R., Ghaffarifar, F., and Asl, A. D. (2009). The Effect of *Alkanna tinctoria* and *Peganum harmala* Extracts on *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER) in vitro. *Iranian J Parasitol* 4, 40–47.
- Zaghlol, D. A. A., Kamel, E. S., Mohammed, D. S., and Abbas, N. H. (2012). The possible toxic effect of different doses of *Nigella sativa* oil on the histological structure of the liver and renal cortex of adult male albino rats: *The Egyptian Journal of Histology* 35, 127–136. doi: 10.1097/01.EHX.0000411396.11951.02.
- Zal, F., Rasti, M., Vesal, M., and Vaseei, M. (2001). Hepatotoxicity Associated With Hypoglycemic Effects Of *Teucrium Polium* In Diabetic Rats. *Archives of Iranian Medicine* 4, 188–192.
- Zargooshnia, S., Shahidi, S., Ghahremanitamadon, F., Nikkhah, A., Mehdizadeh, M., and Soleimani Asl, S. (2015). The protective effect of *Borago Officinalis* extract on

- amyloid  $\beta$  (25–35)-induced long term potentiation disruption in the dentate gyrus of male rats. *Metab Brain Dis* 30, 151–156. doi: 10.1007/s11011-014-9594-4.
- Zeghad, N. (2009). Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. Mémoire de magister : biotechnologie végétale. Constantine : université Mentouri, 96p.
- Zemmouri, H., Ammar, S., Boumendjel, A., Messarah, M., El Feki, A., and Bouaziz, M. (2019). Chemical composition and antioxidant activity of *Borago officinalis* L. leaf extract growing in Algeria. *Arabian Journal of Chemistry* 12, 1954–1963. doi: 10.1016/j.arabjc.2014.11.059.
- Zemmouri, H., Sekiou, O., Ammar, S., El Feki, A., Bouaziz, M., Messarah, M., et al. (2017). *Urtica dioica* attenuates ovalbumin-induced inflammation and lipid peroxidation of lung tissues in rat asthma model. *Pharm Biol* 55, 1561–1568. doi: 10.1080/13880209.2017.1310905.
- Zhang, S., Zhang, L., Zou, H., Qiu, L., Zheng, Y., Yang, D., et al. (2021). Effects of Light on Secondary Metabolite Biosynthesis in Medicinal Plants. *Front. Plant Sci.* 12, 781236. doi: 10.3389/fpls.2021.781236.

## Résumé

Les thérapies comme la phytothérapie sont souvent considérées comme des médecines alternatives, sans pour autant être considérée comme des traitements à proprement parlé. Les plantes médicinales ont depuis toujours été utilisées afin de traiter diverses pathologies comme les troubles digestifs, rhumatismes, asthme, infections bactériennes ou fongiques, etc. Tous les produits à base de plantes sont désormais largement disponibles sur le marché, dans divers pharmacopée. Cependant, les plantes médicinales ne sont pas sans danger sur la santé humaine et animale comme on aime à le penser, elles peuvent être à l'origine d'effets indésirables tout comme les médicaments et des intoxications surviennent dans certaines circonstances. De plus, des interactions peuvent se produire entre les plantes et les médicaments conduisant à une toxicité. Face à ces inconvénients, il est important si ce n'est vital de prendre conscience de la nécessité de mieux connaître les effets potentiels des plantes médicinales qu'elles soient pharmacologiques ou toxicologiques.

**Mots clés :** Phytothérapie, plantes médicinales, pathologies, médicaments, toxicité.

## Abstract

Therapies such as herbal medicine are often considered alternative medicine, without being considered as treatment per se. Medicinal plants have always been used to treat various pathologies such as digestive disorders, rheumatism, asthma, bacterial or fungal infections, etc. All herbal products are now widely available in the market, in various pharmacopeia. However, medicinal plants are not without risk to human and animal health as we like to think, they can cause adverse effects as like drugs and poisonings occur in certain circumstances. Additionally, interactions can occur between herbs and drugs leading to toxicity. Faced with these drawbacks, it is important if not vital to become aware of the need to better understand the potential effects of medicinal plants, whether pharmacological or toxicological.

**Keywords:** Phytotherapy, medicinal plants, pathologies, drugs, toxicity.

## ملخص

غالبًا ما تُعتبر العلاجات مثل الأدوية العشبية طبًا بديلًا، دون اعتبارها علاجًا بحد ذاته. لطالما استخدمت النباتات الطبية لعلاج أمراض مختلفة مثل اضطرابات الجهاز الهضمي، والروماتيزم، والربو، والالتهابات البكتيرية أو الفطرية، إلخ. جميع المنتجات العشبية متوفرة الآن على نطاق واسع في السوق، في مختلف الأدوية. ومع ذلك، فإن النباتات الطبية لا تخلو من الخطر على صحة الإنسان والحيوان كما نحب أن نعتقد، يمكن أن تسبب آثارًا ضارة تمامًا مثل الأدوية والتسمم الذي يحدث في ظروف معينة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تحدث التفاعلات بين الأعشاب والأدوية مما يؤدي إلى السمية. في مواجهة هذه العيوب، من المهم إن لم يكن حيويًا أن ندرك الحاجة إلى فهم أفضل للتأثيرات المحتملة للنباتات الطبية، سواء كانت دوائية أو سمية.

**الكلمات المفتاحية:** العلاج بالنباتات، النباتات الطبية، الأمراض، الأدوية، السمية.